

Skriptum

Kongressjournal



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

23. und 24. November 2007, Wien

Wissenschaftliche Leitung:
PRIM. UNIV.-PROF. DR. MICHAEL SCHIRMER, KLAGENFURT



**Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft
für Rheumatologie und Rehabilitation
Wien – Tech Gate Vienna, 23. – 24. November 2007**

Willkommen in Wien!

**Sehr geehrte Kolleginnen,
sehr geehrte Kollegen,**

Wieder ist ein Jahr vergangen und die Herbsttagung der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) als Jahrestagung der österreichischen Rheumatologen steht vor der Tür: Zeit, um Bilanz zu ziehen. Wo stehen wir heute in Österreich?

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass die Rheumatologie sich im Aufbruch befindet. Immer mehr verstehen wir pathophysiologische Mechanismen, die den rheumatologischen Erkrankungen zugrunde liegen. In der Klinik werden Diagnosekriterien weiterentwickelt und Scores evaluiert, die die Krankheitsaktivität, die Organfunktion und die Lebensqualität bei einzelnen Erkrankungen beschreiben – alles ohne viel Aufsehen in der Öffentlichkeit. Erst die Einführung eines neuen Medikamentes am Markt wird für den Patienten und die Praxis relevant. Ein Grund mehr dafür, einen Arzt aufzusuchen, eine neue Hoffnung für viele Patienten. Ob dies endlich das richtige Medikament für die Betroffenen ist?

Natürlich kann heute jeder zum europäischen und zum amerikanischen Rheumatologenkongress fahren und dort aus aller Welt solche aktuellsten Forschungsergebnisse der Rheumatologie kennenlernen. Aber glücklicherweise leben wir in einem Land, das auch selbst qualitativ hochwertige Forschung beitragen kann. Dies heißt auch, dass Forschungsergebnisse in Österreich nicht unkritisch übernommen werden, sie nicht blind angewandt, sondern reflektiert werden. Österreichische Ideen und Studien tragen auch zum Fortschritt in der internationalen Rheumatologie bei. Ein Land ohne Forschung ist wohl wie ein Land ohne Zukunft.

Und somit wird die Jahrestagung der österreichischen Rheumatologie für mich zu einem besonders erfreulichen Ereignis – Österreichs Rheumatologen präsentieren ihre Ergebnisse, diskutieren diese, und wir können sicher sein, dass jetzt schon neue Studien laufen, die wir in den nächsten Jahren kennenlernen werden! Dieses WMW-Skriptum fasst einige Vorträge zusammen, die den aktuellen Stand der Wissenschaft präsentieren. Die neuesten österreichischen Forschungsergebnisse werden direkt bei der Jahrestagung im Tech Gate Vienna am 23. bis 24. November 2007 vorgestellt.

Und damit wünsche ich uns allen eine erfolgreiche Jahrestagung!



Prim. ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer
Leiter der wissenschaftlichen Sektion der ÖGR



Ultraschall in der Rheumatologie 4
A. KLAUSER | INNSBRUCK

Nuklearmedizin als alternative Bildgebung in der Rheumatologie 5
M. RODRIGUES RADISCHAT UND I. VIRGOLINI | WIEN UND INNSBRUCK

Update sekundäre Osteoporose 6
B. OBERMAYER-PIETSCH | GRAZ

„Outcome Measurements“ bei der rheumatoiden Arthritis 7
B. RINTELEN UND B. F. LEEB | STOCKERAU

Grundlagen der Schmerzpathologie 8
P. HOLZER | GRAZ

Umfassende Wirksamkeit von TNF-alpha-Blockern in der Rheumatologie!? 10
E. CAUZA | WIEN

Verteoplastie versus Kyphoplastie 11
S. THURNHER | WIEN

T-Zellmodulator Abatacept 12
M. SCHIRMER | KLAGENFURT

T-Zellmodulation – ein neues Wirkprinzip 13
W. GRANINGER | GRAZ

Von den Outcomes zu den Kosten 14
D. ALETAHA | WIEN

IMPRESSUM
Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GesmbH, Professional Media, Sachsenplatz 4-6, 1201 Wien, Tel.: +43/1/330 24 15-256, Fax: +43/1/330 24 26-260; **Internet:** www.wikom.springer.at;
Leitung: Mag. Margarete Zupan; **Redaktion:** Dr. Herbert Kurz; **Redaktionelle Koordination:** Gabriele Hollinek; **Anzeigen:** Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 4 (2007). **Erscheinungsweise:** 10x jährlich. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. P.b.b./Verlagspostamt: 1201 Wien. **Grafik und Layout:** Greiner & Greiner, 1050 Wien, Schlossgasse 10-12. **Artcopyright:** Greiner & Greiner. **Druck:** Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien-Auhof, Holzhausenplatz 1; **ISSN:** 1613-3803
Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.
Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2007 Springer-Verlag/Wien; SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 21-22/2007.



Univ.-Doz. Dr. Andrea Klausner

Der hochauflösende Ultraschall (US) ermöglicht eine hervorragende Detektion frühzeitiger entzündlich rheumatischer Veränderungen wie Erosionen und synovialer Proliferationen. Durch die Powerdopplersonographie (PDUS) wird eine verbesserte Charakterisierung artikulärer sowie peritendinöser Volumenvermehrungen erzielt, da über die Detektion von Vaskularisierung eine Aussage über die Entzündungsaktivität der synovialen Proliferationen ermöglicht wird und differenzialdiagnostisch eine Abgrenzung von Ergüssen und inaktivem Pannus gemacht werden kann.

Der Einsatz von Signalverstärkern erlaubt eine weitere Steigerung der Sensitivität des Ultraschalls in der Detektion von Hypervaskularisation, da diese die Darstellung von Gefäßen auf mikrovaskulärer Ebene ermöglichen. Dies ist besonders aufgrund des Einsatzes neuer Therapeutika von zunehmendem Interesse, da diese an der mikrovaskulären Ebene ansetzen und deshalb eine sensitive Bildgebung zur Früherkennung und zum Therapiefollow-up mit Darstellung der Entzündungsaktivität wichtig wird.

SYNOVITIS

Schon geringe Volumenänderungen von Gelenken aufgrund von Ergüssen oder Synovitiden können mittels Ultraschalls sehr sensitiv und deutlich besser als durch eine klinische Untersuchung im frühen Stadium erkannt werden. Die Definition der Synovitis laut OMERACT-Kriterien lautet: Hypoechoische bis anechoische in-

Ultraschall in der Rheumatologie

Frühdiagnostik und Therapieverlaufskontrollen

A. KLAUSER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RADIOLOGIE II, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR RADIOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

traartikuläre/peritendinöse Gewebevermehrung, die nicht verschieblich und nur minimal komprimierbar ist. Im Gegensatz dazu ist eine synoviale Flüssigkeit als hypoechoische oder anechoische intraartikuläre Verdickung, die verschieblich und komprimierbar ist, definiert. Allerdings ist die Unterscheidung zwischen Synovitis und Gelenkflüssigkeit aufgrund des von hypoechoisch bis hyperechoisch reichenden Charakters im B-Bild sehr schwierig, weshalb routinemäßig auf die Powerdoppler- oder farbkodierte Duplexsonographie (PDUS/FKDS) zurückgegriffen wird (Abb. 1).

EROSIONEN

Erosionen sind laut OMERACT als intraartikuläre kortikale Diskontinuitäten definiert, die in 2 Ebenen erkennbar sind. Diese können als kortikaler Defekt im Sinne einer klassischen Erosion oder zusammen mit kortikalen Irregularitäten, ossären Appositionen und Sehnen-Band-Ansatzveränderungen im Rahmen von Enthesiopathien vorliegen. Synovitis kann laut OMERACT-Kriterien FKDS-/PDUS-Signale aufweisen, wohingegen bei einer synovialen Flüssigkeit keine FKDS-/PDUS-Signale vorliegen.

DETEKTION KLEINSTER GEFÄSSE

Die FKDS-/PDUS ermöglicht die Darstellung von Gefäßen, die unbedingt bei der Beurteilung intraartikulärer Volumenveränderungen zur näheren Unterscheidung synovialer Proliferationen oder/und Ergüssen Berücksichtigung finden sollte. Optimierte Gerätesettings sind wichtig, um langsame Blutflüsse in kleinen Gefäßen besser erkennen zu können. Allerdings sind die PDUS/FKDS hinsichtlich der De-

tektion von Gefäßen der mikrovaskulären Ebene, wie sie bei angiogenetischen Prozessen vorliegen, limitiert, da dies sehr kleine Gefäße sind.

SIGNALVERSTÄRKTE SONOGRAPHIE

Die so genannten „Microbubbles“ der Signalverstärker haben eine Größe von 2–8 µm und ermöglichen die Darstellung von Mikrogefäßen durch eine verbesserte Darstellung auch von kleinen Blutmengen in sehr kleinen Gefäßen und Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Allerdings fanden sich in der Untersuchung der Nahfeldbereiche, die zumeist bei rheumatologischen Fragestellungen von Wichtigkeit ist, bei der Verwendung von Signalverstärkern zunächst technische Einschränkungen. Initial wurden Signalverstärker zur Verstärkung der PDUS-/FKDS-Signale eingesetzt. Dort zeigten sie eine deutliche Sensitivitätssteigerung hinsichtlich der Gefäßdetektion, was sich auch im therapeutischen Prozedere niederschlug, jedoch mussten Limitierungen durch Artefakte wie „Farbblooming“, die zwar durch eine sehr langsame intravenöse Infusion etwas reduziert werden konnten, in Kauf genommen werden. Kürzlich wurde eine neue Technik, die der Signalverstärkung im B-Bild, für den Nahfeldbereich optimiert und mittels einer Multizenterstudie evaluiert. Vorteile der Signalverstärkung im B-Bild unter Verwendung der so genannten „low MI technique“ (niedriger mechanischer Index) sind eine verbesserte räumliche und zeitliche Auflösung, was eine weiter verbesserte Sensitivität des Signalverstärkers hinsichtlich der Detektion entzündlicher Mikrogefäße ermöglicht.

In einer Multizenterstudie wurde die signalverstärkte Sonographie von 5 europäischen Zentren hinsichtlich ihres Wertes zur intraartikulären Synovitischarakterisierung evaluiert. Dabei zeigte sich eine deutlich verbesserte Differenzierung von aktiver Synovitis zu inaktiver Volumenvermehrung bei RA-Patienten. Weiters wurde nach Signalverstärkergabe auch eine signifikant verbesserte Bestimmung des Dickenausmaßes von aktiver Synovitis im Vergleich zum B-Bild und der PDUS gezeigt.

FAZIT

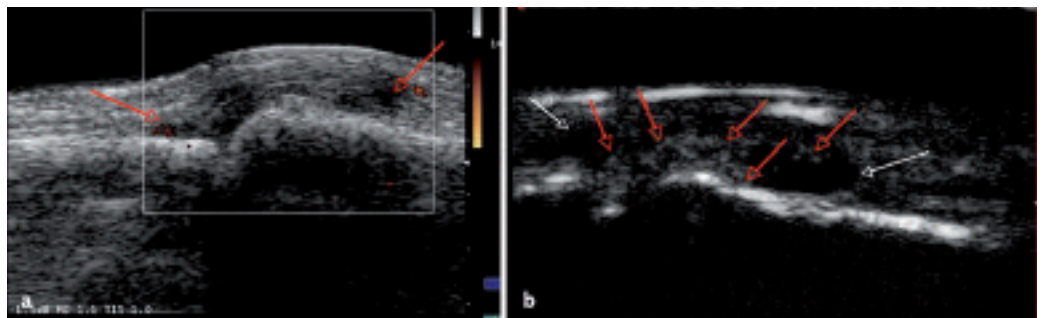
Zusammenfassend ermöglicht der hochauflösende US eine hervorragende Detektion frühzeitiger Erosionen und synovialer Proliferationen. Sowohl die artikuläre als auch die peritendinöse Synovitis können hinsichtlich Vaskularisierung, die mit der Entzündungsaktivität korreliert, sensitiv beurteilt werden und differenzialdiagnostisch von Ergüssen unterschieden werden. Aufgrund der guten Verfügbarkeit dieser Bildgebungsmethode, der Kosteneffizienz und Patientenakzeptanz, eignet sie sich sehr gut zur Frühdiagnostik bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises als auch für Therapieverlaufskontrollen und kann gut an multiplen Gelenkregionen eingesetzt werden. Neue technische Entwicklungen wie der signalverstärkte US sind bereit, sensitives Therapiemonitoring auf mikrovaskulärer Ebene zu ermöglichen.

KORRESPONDENZ:

Univ.-Doz. Dr. A. Klausner
Klinische Abteilung für Radiologie II
Universitätsklinik für Radiagnostik
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
Fax: ++43/512/504-27006
E-Mail: andrea.klausner@i-med.ac.at

ABBILDUNG 1:

a) PDUS: Dorsaler Longitudinalschnitt über dem PIP-Gelenk mit gemischt echogener Volumenvermehrung (rote Pfeile) ohne PDUS-Signale
b) Deutliche Vaskularisierung (rote Pfeile zeigen die Echos der Microbubbles) innerhalb eines Großteils der synovialen Proliferation





Dr. Margarida Rodrigues Radischat

Nuklearmedizin als alternative Bildgebung in der Rheumatologie

Auswahl des Radiopharmakons je nach klinischer Fragestellung

M. RODRIGUES RADISCHAT UND I. VIRGOLINI* | INSTITUT FÜR NUKLEARMEDIZIN, KRANKENHAUS HIETZING MIT NEUROLOGISCHEM ZENTRUM ROSENHÜGEL, WIEN UND *UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Mittels nuklearmedizinischer bildgebender Verfahren können Stoffwechselprozesse nicht-invasiv dargestellt werden, die die Diagnostik einer Reihe von Knochen- und Gelenkerkrankungen ermöglichen. Die nuklearmedizinischen Untersuchungen können Veränderungen von Stoffwechselprozessen frühzeitig sichtbar machen, oft bevor morphologische Alterationen auftreten.

PRINZIPIEN DER NUKLEARMEDIZINISCHEN BILDERZEUGUNG

Für die nuklearmedizinische Bildgebung wird ein organspezifisches Pharmazeutikum mit einem Radioisotop (meist kurzlebige Gammastrahler) markiert (Radiopharmazeutikum, „Tracer“). Die Organspezifität ist der Schlüssel zum gezielten Einsatz nuklearmedizinischer Methoden in Diagnostik und Therapie. Die Radiopharmaka werden dann, meist über eine intravenöse Injektion, in Stoffwechselprozesse eingeschleust. Verwendet werden nur äußerst geringe Mengen Tracer, womit keine pharmakologischen Wirkungen zu erwarten sind.

Mit speziellen Gamma-Kamerasystemen können szintigraphische Darstellungen der Verteilung eines Radiopharmazeutikums in Teilen des Körpers (in unterschiedlichen Winkelpositionen) oder im Gesamtkörper (räumliche

Auflösung etwa 9–12 mm) durchgeführt werden. Tomographische Schnittbilder, als Single-Photon-Emissions-Computed-Tomography (SPECT) (räumliche Auflösung etwa 12–15 mm) bezeichnet, können auch errechnet werden. Die Positronemissionstomographie (PET) als modernes Schnittbildverfahren mit deutlich höherer Auflösung (im Bereich von 4–6 mm) spielt auch eine wichtige Rolle in der Rheumatologie. Neuerdings sind auch Hybridsysteme wie SPECT-CT und PET-CT-Scanner verfügbar, die zusätzlich zu funktionellen nuklearmedizinischen Untersuchungen eine Darstellung der anatomischen Gegebenheiten ermöglichen.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Um das geeignete Radiopharmakon auswählen zu können, bedarf es bei der Indikationsstellung zu nuklearmedizinischen Untersuchungen (Tab. 1), dass vom behandelnden Arzt eine klinische Fragestellung formuliert wird. Die Knochenszintigraphie ist in der Diagnostik von Erkrankungen des Bewegungsapparates als Screening-Verfahren etabliert. Diese Methode ist hochsensitiv, jedoch wenig spezifisch. Es werden Technetium(Tc)-99m-markierte Phosphonate verwendet, die reversibel an der Hydroxylapatit-Matrix des Knochens angelagert werden. Bei rheumatologischen Fragestellungen wird in der Regel eine Drei-Phasen-

Szintigraphie durchgeführt. Man unterscheidet Perfusionsphase (arterielle Phase) (0–60 sek p. i.), Blutpoolphase (kapillare/venöse Phase, Weichteilphase) (2–5 min p. i.) und Knochenstoffwechselphase (2–5 h p. i.). Die Blutpoolphase erlaubt Aussagen über die entzündliche (Weichteil-) Komponente („Arthritis“), die Knochenstoffwechselphase über länger dauernde knöcherne Prozesse („Arthrose“).

Für die Entzündungsszintigraphie kommen verschiedene Ra-

diopharmaka, je nach Art der Entzündung, zum Einsatz. Wird nach einer akuten, granulozytären Komponente gesucht, sind markierte Leukozyten (in erster Linie Neutrophile) (Leukozytenszintigraphie) einzusetzen, wobei die Markierung in vivo (mit Tc-99m-markierte Antikörper oder Fragmente) (Antigranulozytenszintigraphie) oder seltener auch in vitro (es werden Metallkomplexe wie Tc-99m-HMPAO oder Indium-111-Oxine verwendet) erfolgen kann. Weiters gibt es die



ABBILDUNG 1: Spondylodisitis im L5. Die Knochenszintigraphie (Bilder links) zeigt eine intensive Traceranreicherung. Die Antigranulozytenszintigraphie (Bilder rechts) zeigt dort eine Minderspeicherung

TABELLE 1: Indikationen nuklearmedizinischer Bildgebung

Fragestellung	Untersuchungsmethode
Entzündliche Gelenkerkrankungen	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie HIG-Szintigraphie
Osteomyelitis	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie Leukozytenszintigraphie F-18-FDG-PET Ga-67-Citrat-Szintigraphie
Spondylodisitis	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie Leukozytenszintigraphie F-18-FDG-PET
TEP-Lockerung Septische TEP-Lockerung	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie Ergänzend Antigranulozytenszintigraphie F-18-FDG-PET
Fieber unklarer Ursache	F-18-FDG-PET Leukozytenszintigraphie Ga-67-Citrat-Szintigraphie
Gefäßprotheseninfektion / Endocarditis	Leukozytenszintigraphie F-18-FDG-PET
Abdominelle Entzündung/ Aktivität chronischer Darmerkrankungen	Leukozytenszintigraphie
Lungeninfektion	Ga-67-Citrat-Szintigraphie
Sarkoidose	Ga-67-Citrat-Szintigraphie F-18-FDG-PET
Frakturachweis	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
„Battered child“	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
Morbus Sudeck	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
Morbus Legg-Calvé-Perthes	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
Sonstige Osteonekrosen	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
Morbus Paget	Knochenszintigraphie (Knochenstoffwechselphase)
Primäre Knochentumoren	Drei-Phasen-Knochenszintigraphie
Ossäre Metastasen, Staging/ Therapiekontrolle/ Restaging maligner Tumore	Knochenszintigraphie (Knochenstoffwechselphase) F-18-FDG-PET, F-18-Natrium-Fluorid-PET
Schilddrüsen-Erkrankungen	Schilddrüsen-Szintigraphie/Sonographie
Speicheldrüsenfunktion	Speicheldrüsen-szintigraphie
Ösophagus-/Magen-Entleerung	Ösophagus-/Magen-Szintigraphie
Zerebrale Perfusion	Hirnpfusions-szintigraphie
Lungen-Perfusion/Ventilation	Lungen-Perfusions-/Ventilations-Szintigraphie
Myokard-Perfusion/ Vitalität	Myokardperfusions-szintigraphie F-18-FDG-PET
Ventrikelfunktion	Radionuklidventrikulographie
Nierenfunktion	Nierenszintigraphie

HIG = polyklonales humanes Immunglobulin

FDG= Fluodeoxyglukose

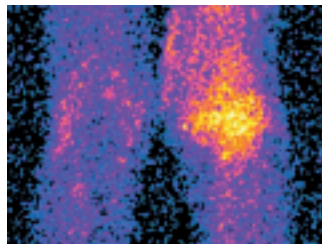
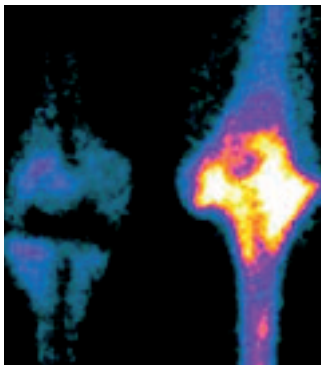


Abbildung 2: Osteomyelitis im linken Kniegelenk. Die Knochenszintigraphie (Bilder links) und die Antigranulozytenszintigraphie (Bilder rechts) zeigen eine deutlich erhöhte Traceranreicherung

Möglichkeit der Anwendung von radioaktiv markiertem polyklonales Immunglobulin (HIG) zur Entzündungsszintigraphie. Bei Verdacht auf chronische Prozesse, ggf. mit lymphozytärer/ granulomatöser Komponente, bzw. wenn der Anteil von Monozyten im Entzündungsherd größer als von Neutrophilen ist, können das an Transferrinrezeptoren bindende

Eisenanalogon Gallium (Ga)-67-Zitrat oder Tc-99m-HIG, aber auch Fluor-18-Fluodeoxyglukose (F-18-FDG) (Glukosestoffwechsel), da die Entzündungszellen einen hohen Glukoseverbrauch aufweisen, genutzt werden. Auch bei Neutropenie ermöglichen diese Radiopharmaka die Darstellung des Infektionsherdes. Die nicht-bakteriellen Entzündungen

werden vorzugsweise mit Ga-67-Zitrat oder Tc-99m-HIG untersucht. Markierte Zytokine wie Interleukin-2 und Antibiotika wie Ciprofloxacin bieten eine weitere Möglichkeit, um Entzündungsherde darzustellen. Bei der Suche nach abdominalen, intrathorakalen und kranialen Herden wird die Ganzkörperszintigraphie durch eine SPECT vom Abdomen bzw. Thorax und Kopf ergänzt.

Weiters können mit nuklearmedizinischen Verfahren zahlreiche krankheitsbedingte Störungen von Organfunktionen untersucht werden (Tab. 1).

KONTRAINDIKATION UND NEBENWIRKUNGEN

Die Gravidität ist in der Regel eine Kontraindikation für die nuklearmedizinische Bildgebung. Nebenwirkungen sind selten zu erwarten, wie z. B. eine allergische Reaktion bei der Antigranulozytenszintigraphie

(es werden murine monoklonale Antikörper verwendet).

LITERATUR

- [1] Backhaus M, Sandrock D, Schmidt WA (2002) Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Dtsch Med Wochenschr 127: 1897-1903
- [2] Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ (2004) Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31: 29-37
- [3] Sandrock D, Backhaus M, Burmester G, Munz DL (2003) Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Szintigraphie bei rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 62: 476-480

KORRESPONDENZ:

Dr. M. Rodrigues Radischat
 Institut für Nuklearmedizin
 Krankenhaus Hietzing mit
 Neurologischem Zentrum Rosenhügel
 Wolkersbergstraße 1
 1130 Wien
 Fax: ++43/1/80110-2863
 E-Mail: margarida.rodrigues-radischat@wienkav.at



**Ao. Univ.-Prof.
 Dr. Barbara Obermayer-Pietsch**

Osteoporose ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung mit umweltbedingten und genetischen Faktoren. Bei mindestens 20 % der weiblichen und bis zu 60 % der männlichen Osteoporose-Patienten kann allerdings eine dominante Ursache für die Entstehung der Erkrankung angenommen werden, die von der „primären“ Osteoporose abzugrenzen ist und in die Kategorie „sekundäre Osteoporose“ fällt.

LANGE LISTE

Die Liste von Störungen, die zur sekundären Osteoporose führen können, ist lang. Die meisten davon sind zusätzliche Risikofaktoren, die auch nach erfolgreicher Behandlung im weiteren Verlauf wieder zu Knochenmassenminderung und Frakturgefährdung führen können und daher einer genauen Observanz bedürfen.

Update sekundäre Osteoporose

Vielfältige Ursachen

B. OBERMAYER-PIETSCH | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR ENDOKRINOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Einige der wichtigsten Ursachen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zu ihnen gehören die Fehlfunktion von endokrinen Organen, die in der Bevölkerung durchaus häufig anzutreffen sind, wie u. a. der Hypogonadismus, die (häufig auch nur subklinische) Hyper- oder Hypothyreose, der primäre Hyperparathyreoidismus und der Hyperkortisolismus, aber auch systemische chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Skelettsystems und des Magen-/Darmtrakts oder intestinale Resorptionsstörungen.

Unterschätzt, aber besonders unter der älteren Bevölkerung häufig, sind dabei Vitamin D-Mangel, Eiweißmalnutrition oder begleitende Nieren- und Leberfunktionsstörungen, die zu einer deutlichen Abnahme der Knochenstruktur und -festigkeit führen und bei der häufig gegebenen erhöhten Fallneigung auch zu einer signifikanten Frakturzunahme beitragen können. Die Übergänge zwischen Osteoporose und Osteomalazie sind dabei fließend.

Gerade längere Immobilisation oder eine Sturzkrankheit aus lokomotorisch-posturalen Gründen können zu einer wesent-

Tabelle 1: Mögliche Ursachen für eine sekundäre Osteoporose, die auch nach Therapie als potentielle Risikofaktoren für Osteoporose fortbestehen können

Endokrine Erkrankungen	Vitamin D-Mangel Hyperparathyreoidismus Hyper- bzw. Hypothyreose Hypogonadismus Cushing-Syndrom Diabetes mellitus
Malabsorption und alimentäre Ursachen	Zöliakie Laktoseintoleranz Anorexia nervosa exokrine Pankreasinsuffizienz
Maligne Erkrankungen	Multiples Myelom Knochenmarksinfiltrationen Mastozytose, u.a. Paraneoplasien
Systemische entzündliche Erkrankungen	Rheumatoide Arthritis und andere rheumatische Erkrankungen Mb. Bechterew Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Medikamente und Genussmittel	Glukokortikoide, Antiepileptika, Aromatasehemmer, Zytostatika, Androgenblockade u.a. Alkohol, Nikotin
Nieren- und Lebererkrankungen	Niereninsuffizienz Hypophosphatasie/renaler Phosphatverlust Chronische Lebererkrankungen
Monogenetische Erkrankungen	Osteogenesis imperfecta erbliche Vitamin D-Resistenz
andere	längere Immobilisation Sturzkrankheit Transplantationsosteopathie

lichen Schwächung und Gefährdung der Skelettmasse beitragen.

Die häufigste medikamentös verursachte Osteoporose ist die glukokortikoid-induzierte Osteoporose, wobei wie bei der Transplantationsosteopathie häufig rasche Knochenmasseverluste innerhalb von Monaten festzustellen sind. Weniger Augenmerk wird dem Osteoporoserisiko unter Umständen bei der Verwendung von anderen Medikamenten geschenkt: eine Tumorthherapie mit Zytostatika, Antiandrogenen oder Aromatasehemmern kann ebenso zu einer hochgradigen Osteoporose und Frakturgefährdung führen wie eine langdauernde antikonvulsive Therapie, die bei einem möglicherweise zusätzlichen Sturzrisiko der Epilepsie-Patienten

ten umso mehr Observanz erfordert. Kombinierte Probleme liegen unter anderem bei der Anorexia nervosa vor, die neben einer Malnutrition auch erhebliche endokrine Störungen begleiten und in Anbetracht des oft jugendlichen Alters der Patienten den Einsatz einer komplexen Therapie erfordern.

Seltener, aber wahrscheinlich auch unterdiagnostiziert sind genetisch bedingte Osteoporen, wobei zunehmend relevante Zusammenhänge des Phosphatmetabolismus, der Wnt-Signaltransduktion oder der Osteogenesis imperfecta-Genetik auch in der Gesamtbevölkerung aufgedeckt werden. Eine individuelle Suszeptibilität zusammen mit den oben beschriebenen Erkrankungen dürfte dabei

erst zur tatsächlichen Osteoporoseausprägung beitragen, zumal nicht alle Patienten mit einer gegebenen Grunderkrankung eine schwere Skelettveränderung entwickeln.

BEHANDLUNG DER GRUNDKRANKHEIT

Für die Therapie der sekundären Osteoporose gilt die Behandlung der Grunderkrankung unter Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, Ernährungsanpassung und Mobilisation, mit häufig möglicher Restitutio ad integrum, sofern die Osteoporose nicht schon irreparabel fortgeschritten ist. Leitlinien gibt es international besonders für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose, in anderen Fällen muss sich eine spezifisch osteologische Therapie je nach Alter und Begleitumständen

den Therapieformen der primären Osteoporose eventuell mit der Aufklärung der Patienten über einen „off-label“ Gebrauch der osteotropen Medikation anpassen.

Diagnostische und therapeutische Studien mit größeren Fallzahlen zu einzelnen Themen der sekundären Osteoporose werden erwartet.

KORRESPONDENZ:

Ao. Univ.-Prof.
Dr. B. Obermayer-Pietsch
Endokrinologisch-nuklearmedizinisches Labor
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
Fax: ++43/316/385-3428
E-Mail: barbara.obermayer@meduni-graz.at



OA Dr. Bernhard Rintelen



Prim. Dr. Burghard F. Leeb

„Outcome Measurements“ bei der rheumatoiden Arthritis

Validierte Scores

B. RINTELEN UND B. F. LEEB | II. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, NÖ KOMPETENZZENTRUM FÜR RHEUMATOLOGIE, NIEDERÖSTERREICHISCHES LANDESKLINIKUM STOCKERAU, KARL LANDSTEINER-INSTITUT FÜR KLINISCHE RHEUMATOLOGIE

Die Dokumentation einer komplexen Erkrankung wie der rheumatoiden Arthritis (RA) stellt für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar. Es gibt keinen einzelnen Parameter, sei es nun das Labor, ein Frageitem, das mittels einer visuellen analogen Skala (VAS) beantwortet werden kann (wie zum Beispiel „Wie geht es Ihnen?“), einen zusammengesetzten Score oder einen Fragebogen, der eine komplexe Erkrankung wie die RA, die mit Schmerzen, entzündlicher Aktivität, Behinderung im Alltag einhergeht, alleine ausreichend dokumentiert. Da die Diagnose primär aus der Anamnese und der Klinik sowie der Erfahrung des behandelnden Arztes gestellt wird, ist es umso schwieriger, den Verlauf in seiner Komplexität mittels einfacher Parameter darzustellen. So genügt es nicht mehr den Verlauf einer RA mit „besser“, „gut“ oder „schlechter“ zu beschreiben. In der Therapie der RA

werden potentiell toxische Medikamente sehr erfolgreich eingesetzt, teilweise sehr teure Therapieformen gewählt, all das erfordert eine entsprechende Dokumentation, um den Einsatz solcher Medikamente auch zu rechtfertigen. In diesem Artikel sollen nun validierte Scores vorgestellt werden, die verschiedene Aspekte dieser Erkrankung in Zahlen ausdrücken und somit messbar machen.

MESSUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT

Zur Krankheitsaktivitätsmessung gibt es mehrere „Disease Activity Scores (DAS)“, die sich in der gebräuchlichen Form auf 28 Gelenke beziehen. 22 Gelenke der Hände (Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal- sowie Handgelenke), beide Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke. Diese Gelenke werden auf Schwellung untersucht und auf Druckschmerz geprüft. Der derzeit am häufigsten verwendete DAS 28 [1]

besteht des weiteren aus dem Allgemeinbefinden des Patienten gemessen mit einer visuellen analogen Skala (VAS Pat, 0–100 mm) sowie einem Laborparameter, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der 1. Stunde. Mittels einer komplizierten Formel wird der DAS 28 berechnet, ein entsprechendes elektronisches Werkzeug ist dafür notwendig. Einfacher zu berechnen ist der „Simplified Disease Activity Index (SDAI)“ [2]. Hier werden die druckschmerzhaften sowie geschwollenen Gelenke, die VAS Pat (in cm) sowie als Laborparameter das CRP in mg/dl addiert. Ganz ohne Laborparameter kommt der „Clinical Disease Activity Index (CDAI)“ aus [3]. Hier werden die druckschmerzhaften sowie geschwollenen Gelenke, die VAS Pat (in 0–10 cm) sowie als neuer Parameter die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Untersucher gemessen mittels VAS (VAS Unt in 0–10 cm) addiert. Für

jeden dieser Scores gibt es Grenzwerte für Remission, milder, mäßiger und hoher Krankheitsaktivität. Auf Gruppenniveau sind die Scores miteinander vergleichbar [4], für den Verlauf eines Patienten sollte man sich jedoch für einen der 3 Scores entscheiden, dieser sollte aber dann bei jeder Visite auch erhoben werden.

FÜR STUDIEN

Das American College of Rheumatology (ACR) hat eigene Kriterien zur Bestimmung der Krankheitsaktivität beziehungsweise deren Verbesserung [5]. Herangezogen werden druckschmerzhaft sowie geschwollene Gelenke, VAS Unt, VAS Pat, VAS Schmerz (Schmerzangabe des Patienten), der Health Assessment Questionnaire (HAQ, siehe unten) sowie BSG oder CRP. ACR 20 %, 50 % und 70 % sagen aus, um wie viel Prozentpunkte sich der Zustand des Patienten verbessert hat, wobei sich die Anzahl der druck-

schmerzhaften und geschwollenen Gelenke um diesen Prozentpunkt in jeden Fall verbessert haben müssen, von den übrigen 5 Parametern sich zumindest 3 ebenfalls um den jeweiligen Prozentpunkt verbessert haben müssen [6]. Klinisch relevant ist eine Verbesserung von ACR 50 %; ACR 20 % bringt dem Patienten eine subjektiv kaum wahrnehmbare Verbesserung. Für die tägliche Praxis sind diese Kriterien nicht geeignet, werden aber häufig in Studien erwähnt.

PATIENTENEINSCHÄTZUNG

Der „Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI)“ [7] nähert sich dem Thema Krankheitsaktivität mittels eines Fragebogens, wobei der Patient Fragen zur Krankheit wie Aktivitätsgrad, Schmerz, Morgensteifigkeit und auch schmerzhaftes Gelenke in ausgewählten Regionen beantworten muss, ist somit unabhängig vom Untersucher. Er korreliert gut mit dem DAS 28, sagt aber mehr über die Krankheitseinschätzung des Patienten aus, währenddessen der DAS 28 mehr die klinische Beurteilung betont. Auch eine von uns kürzlich vorgestellte verkürzte modifizierte Version des RADAI mit dem Ziel einer patientenzentrierten Krankheitsaktivitätsmessung der RA zeigt ebenfalls eine gute Korrelation zum DAS 28 [8]. Hier wird die Selbsteinschätzung der schmerzhaften Gelenke zu Gunsten einer Frage zum Allgemeinbefinden ersetzt.

QUANTIFIZIERUNG DER BEHINDERUNG IM ALLTAG

Ebenfalls über einen Fragebogen kann die Behinderung des Patienten im alltäglichen Leben erhoben werden. Der „Health As-

essment Questionnaire (HAQ)“ [9] beinhaltet Fragen die z. B. die Körperpflege, das Gehen, Essen, Anziehen usw. betreffen. Er ist abhängig von Krankheitsaktivität, Schmerz und psychosozialen Faktoren, interessanterweise weniger von struktureller Zerstörung. Ein hoher HAQ am Beginn der Erkrankung zeigt eine schlechtere Prognose an. Wegen mehrerer Einflüsse auf das Ergebnis sind jährliche Kontrollen dieses Parameters sinnvoll.

EINSCHÄTZUNG DER HANDFUNKTION

Die RA beeinträchtigt häufig stark die Handfunktion. Der „Score for Assessment and Quantification of Chronic Rheumatic Affections of the Hands (SACRAH)“ [10] umfasst 3 Domänen:

die Handfunktion, die Steifigkeit und der Schmerz in den Händen werden mit 23 VAS erfasst, validiert, für die RA und auch die Handosteoarthritis.

Er zeigt sich sensitiv auf therapiebedingte Verbesserungen in der RA. Wegen der Aufwendigkeit der Auswertung wurde eine „Short Form (SF-SACRAH)“ [11] vorgestellt, der nur noch 5 Fragen beinhaltet und aus 11-teiligen Likert-Skalen besteht.

RADIOLOGIE

Es gibt radiologische Scores, die den Grad der Gelenkzerstörung messen. Diese haben aber in der täglichen Praxis keine Bedeutung. Wer das Therapieziel der Remission bei jeder Visite des Patienten im Auge hat, entsprechend auch seine Therapie, vor allem mit „Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)“ danach ausgerichtet, kann auch eine geringere Progression der radiologischen Scores erwarten.

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Artikel wurden Möglichkeiten vorgestellt, wie man mittels einfacher Methoden zu definierten Aussagen einer komplexen Erkrankung kommen kann: Mittels Fragebögen, die der Patient während der Wartezeit ausfüllen kann, mittels einfacher Untersuchung auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung gut zugänglicher Gelenke und mittels für den Patienten einfacher Fragen, deren Antwort auf einer VAS gegeben wird kann der Verlauf dieser Erkrankung dokumentiert werden. Absichtlich wird das Labor erst hier an letzter Stelle erwähnt: Es hat seine Bedeutung vor allem in der Dokumentation der Verträglichkeit der Therapie sowie auch für etwaige Mitbeteiligung von Organsystemen im Rahmen der systemischen Erkrankung; für die Aktivität ist es entbehrlich, wenn ich als Verlaufsp Parameter den CDAI wähle, ansonsten brauche ich hierfür entweder die BSG oder das CRP. Eine Verbesserung vor allem der unterschiedlichen DASs ist derzeit der beste Weg eine Verschlechterung in den anderen Aspekten dieser Erkrankung vorzubeugen.

LITERATUR

- [1] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995) Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 44-48
- [2] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 42: 244-257
- [3] Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffman M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS (2005) Acute phase reactants add little to composite disease activity

- indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 7: R796-R806
- [4] Rintelen B, Andel I, Nothnagl T, Haidl PM, Maktari A, Leeb BF (2007) Three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Ann Rheum Dis* 66 (Supplement II): 358
- [5] Pinalis RS, Masi AT, Larsen RA (1981) Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 24: 1308-1315
- [6] Felton D, Anderson J, Boers M, Bombardier C, Furst D et al (1995) ACR preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 727-735
- [7] Stucki G, Liang MH, Stucki S, Bruhlmann P, Michel BA (1995) A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum* 38: 795-798
- [8] Leeb BF, Haidl PM, Maktari A, Höller E, Rintelen B (2007) The RADAI-5 is a reliable tool for disease activity assessment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 66 (Supplement II): 358
- [9] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980) Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 23: 137-145
- [10] Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B (2003) SACRAH: a score for assessment and quantification of chronic rheumatic affections of the hands. *Rheumatology* 42: 1173-1178
- [11] Rintelen B, Sautner J, Haidl PM, Mai HTH, Maktari A, Nothnagl T, Leeb BF (2007) The SF-SACRAH (Short Form Score for Assessment and Quantification of Chronic Rheumatic Affections of the Hands) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66 (Supplement II): 358

KORRESPONDENZ:

Prim. Dr. B. Leeb
 OA Dr. B. Rintelen
 II. Medizinische Abteilung
 NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie
 Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie
 Landesklinikum Weinviertel Stockerau
 Lenaustraße 18, 2000 Stockerau
 Fax: ++43/2266/609-707
 E-Mail: b.rintelen@gmx.at
 E-Mail: leeb.humanis@kav-kost.at



Univ.-Prof. Dr. Mag. Peter Holzer

Grundlagen der Schmerzpathologie

Chronischer Schmerz als eigenständige Krankheit

P. HOLZER | FORSCHUNGSEINHEIT FÜR TRANSLATIONALE NEUROGASTROENTEROLOGIE, INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE PHARMAKOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Schmerz ist nicht nur ein Symptom, das mit Gewebeverletzung und Entzündung einhergeht, sondern stellt in seiner chronischen Form auch eine eigenständige Krankheit dar, die mit persistierenden Änderungen im nozizeptiven System einhergeht und ei-

ner eigenen Behandlung bedarf. Diese Änderungen führen zu einer Schmerzsensibilisierung, die lang über die Dauer einer Verletzung oder Entzündung hinaus anhalten kann. Außerdem gibt es neuropathische Schmerzsyndrome, die ohne Beteiligung peri-

pherer Nervenendigungen auftreten können, sowie „funktionelle“ Schmerzsyndrome, deren organische Ursache oft weitgehend unbekannt ist.

Die bisher größte Untersuchung über chronischen Schmerz in Europa („Pain in Europe“) mit

insgesamt 46.394 Personen in 16 europäischen Ländern hat ergeben, dass im Durchschnitt 20 % der Bevölkerung über 7 Jahre lang an chronischem Schmerz leidet. Als häufigste Ursachen wurden Arthritis und Osteoarthritis (34 %) genannt, als häufigste Lokalisation der untere Rückenbereich. Rund 64 % der Befragten klagten über eine unzureichende Schmerztherapie. Diese Zahlen treffen im Mittel auch auf die Situation in Österreich zu.

DAS NOZIZEPTIVE SYSTEM

Schmerz kommt durch Aktivierung des nozizeptiven Systems zustande, das

- ▶ schmerzempfindliche primär afferente Neurone,
- ▶ ascendierende spinozerebrale Bahnen,
- ▶ verschiedene zentrale Schmerzschaltkreise,
- ▶ emotional-affektive, kognitive, autonome und neuroendokrine Outputs sowie
- ▶ descendierende zerebrospinale Bahnen für die Schmerzmodulation im Rückenmark

umfasst. Durch eingehende Erforschung dieser Komponenten konnten in den vergangenen 20 Jahren entscheidende Fortschritte im Verständnis der Schmerzpathologie erzielt werden. Dies betrifft insbesondere

- ▶ die neurochemischen und funktionellen Eigenschaften der am nozizeptiven System beteiligten Neurone,
- ▶ die pathophysiologischen Mechanismen der verschiedenen Schmerztypen,
- ▶ die funktionellen Eigenschaften der molekularen Schmerzsensoren und
- ▶ die ausgeprägte Plastizität des nozizeptiven Systems.

Die primären afferenten Neurone, die schmerzempfindlich sind, sind mit dünn-myelinisierten A δ -Fasern oder nicht-myelinisierten C-Fasern ausgestattet. Je nach Schmerzmodalität wird von mechanosensitiven, thermosensitiven, chemosensitiven oder polymodalen Afferenzen gesprochen. Diese Eigenschaften gehen mit spezifischen neurochemischen Eigenschaften einher, welche die Kontrolle ihrer Entwicklung und Differenzierung, die Ausprägung ihres adulten Phänotyps und ihre Ausstattung mit Neurotransmittern, Rezeptoren und Ionenkanälen betreffen. Im Rückenmark und, was die Afferenzen der kranialen Nerven betrifft, im Hirnstamm erfolgt die Umschaltung auf sekundäre afferente Nervenbahnen, worunter der Tractus spi-

nothalamicus und die Formatio reticularis hervorzuheben sind. Die zentralen Bahnen leiten die Schmerzsignale zum Thalamus, somatosensorischen Kortex und limbischen System weiter und ermöglichen dadurch die sensorisch-diskriminative, emotional-affektive, autonome und neuroendokrine Verarbeitung der Schmerzsignale. Deszendierende zerebrospinale Bahnen modulieren die eintreffenden Schmerzsignale bereits auf dem Niveau des Rückenmarks.

VIER FUNKTIONELL UNTERSCHIEDLICHE SCHMERZTYPEN

Schmerz kommt entsprechend den zugrunde liegenden Mechanismen in verschiedenen Qualitäten und Typen vor. Von der „International Association for the Study of Pain“ wird Schmerz als eine unangenehme Sinnes- und Gefühlswahrnehmung definiert, die mit akuter oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Die verschiedenen Schmerztypen ergeben sich aus der bemerkenswerten Plastizität des nozizeptiven Systems.

NOZIZEPTIVER (PHYSIOLOGISCHER SCHMERZ)

Akute Gewebeschädigung löst über Stimulierung molekularer Nozisenoren an primären afferenten Neuronen nozizeptiven (physiologischen) Schmerz aus, der eine wichtige Warn- und Schutzfunktion innehat. Diese protektive Rolle wird eindrucksvoll durch die unbewussten schweren Verletzungen und Selbstverstümmelungen belegt, die bei Schmerzunempfindlichkeit durch kongenitale sensorische Neuropathien beobachtet werden.

ENTZÜNDUNGSSCHMERZ

Entzündungen bewirken über die Induktion von Cytokinen, Cyclooxygenase-2 und anderen Entzündungsfaktoren eine geänderte Expression von molekularen Schmerzsensoren, Ionenkanälen, Transmittern und Transmitterrezeptoren. Der damit einhergehende Entzündungsschmerz ist mit einer Hyperalgesie und/oder Allodynie verknüpft.

NEUROPATHISCHER SCHMERZ

Neuropathische Schmerzen resultieren aus Irritation, Verletzung oder Degeneration von Nerven und sind gleichfalls mit einer geänderten Expression von Ionenkanälen, Transmittern und Transmitterrezeptoren verbunden, die zu einer ektopischen Nervenre-

gung, Hyperalgesie und Allodynie führen können.

„FUNKTIONELLE SCHMERZSYNDROME“

Die Ursachen „funktioneller“ Schmerzsyndrome (beispielsweise Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom) sind meist unbekannt, gehen aber ebenfalls mit plastischen Veränderungen im nozizeptiven System einher.

MALADAPTIVE PLASTIZITÄT DES NOZIZEPTIVEN SYSTEMS

Schmerz als eigenständige Krankheit ist durch die maladaptive Plastizität des nozizeptiven Systems bedingt, dessen neurochemische und funktionelle Änderungen bei chronischem Schmerz viel länger als die auslösenden Ursachen andauern können. Das Ergebnis der plastischen Veränderungen bei entzündungsbedingten, neuropathischen und „funktionellen“ Schmerzen ist entweder eine periphere Sensibilisierung der primären afferenten Neurone und/oder eine zentrale Sensibilisierung der Schmerzsignaltransmission im Rückenmark oder in höheren Regionen des Zentralnervensystems.

PERIPHERE UND ZENTRALE SENSIBILISIERUNG

Die periphere Sensibilisierung hängt nicht nur mit einer Aufregulierung von molekularen Nozisenoren und exzitatorischen Ionenkanälen und einer Abregulierung inhibitorischer Ionenkanäle, sondern auch mit dem „Aufwecken“ (Rekrutieren) stummer Nozizeptoren zusammen. Die zentralen Sensibilisierungsvorgänge, bei denen auch Mediatoren der Mikroglia beteiligt sind, können zur Verstärkung der Transmission von Schmerzsignalen („Wind-up“), zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses, zur Abschwächung schmerzhemmender Mechanismen und zur verstärkten Rekrutierung von Affekten (Ängstlichkeit, Depression), kognitiven Prozessen (Vigilanz) sowie autonomen und neuroendokrinen Reaktionen führen.

MOLEKULARE SCHMERZSENSOREN

In den vergangenen 10 Jahren wurden ungeahnte Fortschritte in der Identifizierung von molekularen Nozisenoren und Ionenkanälen erzielt, die in erster Linie nur an nozizeptiven afferenten Neuronen vorkommen und bei chronischen Schmerzzuständen überexprimiert werden. Zu diesen Sensoren zählen beispielsweise die „acid-sensing ion channels“ (ASICs) und eine Reihe von

„transient receptor potential“ (TRP)-Ionenkanälen. Der best untersuchte TRP-Kanal ist TRPV1, der nicht nur auf Capsaicin, sondern auch auf starke Azidose, schmerzhafte Hitze und endogene Lipidmediatoren anspricht. Besonders interessant ist, dass TRPV1 durch eine Reihe von Entzündungsmediatoren sensibilisiert wird, sodass er schon bei physiologischer Körpertemperatur aktiviert wird.

Spannungsabhängige Natriumkanäle des Typs Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 sind für die Erregbarkeit und Signalleitung speziell in afferenten Neuronen relevant. Kongenitale Funktionslosigkeit des Natriumkanals Nav1.7, so wurde jüngst festgestellt, kann mit vollständiger Schmerzempfindlichkeit assoziiert sein. Nav1.8 ist für den Kälteschmerz essentiell, da seine Aktivität bei sinkenden Temperaturen nicht abgeschwächt wird, sondern im Gegenteil zunimmt.

„TAKE-HOME MESSAGES“

Schmerz kommt durch Aktivierung eines komplexen nozizeptiven Systems zustande.

Während nozizeptiver (physiologischer) Schmerz eine wichtige Warnfunktion hat, stellen Entzündungsschmerz, neuropathische Schmerzen und „funktionelle“ Schmerzsyndrome eine eigenständige Krankheit dar, die einer eigenen Behandlung bedarf.

Dies hängt damit zusammen, dass das nozizeptive System bei Entzündung und Nervenverletzung maladaptive plastische Änderungen erfährt, die eine Schmerzsensibilisierung lang über die Dauer des Primärschlags hinaus bedingen.

Die peripheren und zentralen Sensibilisierungsvorgänge betreffen plastische Änderungen in der Transduktion und Leitung von Schmerzsignalen an den Nozisenoren sowie in der zentralen Transmission und Modulation der Schmerzsignale.

Aus diesen weit reichenden Erkenntnissen in der Schmerzpathologie ergibt sich, dass eine effektive Behandlung chronischer Schmerzen nur erzielt werden kann, wenn die persistierenden plastischen Veränderungen im nozizeptiven System in ihren funktionellen Auswirkungen neutralisiert werden. Für Schmerzzustände, die mit einer Verstärkung der peripheren Nozizeption einhergehen, bieten sich die molekularen Schmerzsensoren und Ionenkanäle, die von nozizeptiven afferenten Neuronen exprimiert werden, als besonders interes-

sante pharmakologische Angriffspunkte an. Weitere Optionen für neue Wege in der Schmerztherapie ergeben sich durch Interferenz mit den Transmittern afferenter Neurone (Glutamat, Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptide). Einerseits kann die Freisetzung dieser Transmitter durch nervenselektive Kalziumkanalblocker, μ -Opiodrezeptoragonisten und $\alpha 2$ -Adrenozeptoragonis-

ten gehemmt werden, andererseits kann der Transmissionsvorgang mit spezifischen Antagonisten für Transmitterrezeptoren unterbunden werden.

LITERATUR

[1] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006) Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 10: 287-333 (siehe auch: <http://www.painineurope.com/>)

[2] Campbell JN, Meyer RA (2006) Mechanisms of neuropathic pain. Neuron 52: 77-92

[3] Holzer P (2004) Gastrointestinal pain in functional bowel disorders: sensory neurons as novel drug targets. Expert Opin Ther Targets 8: 107-123

[4] Scholz J, Woolf CJ (2002) Can we conquer pain? Nature Neurosci 5 (Suppl): 1062-1067

[5] Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR (2007) The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. Nature Rev Drug Discovery 6: 357-372

[6] Woolf CJ, Ma Q (2007) Nociceptors – noxious stimulus detectors. Neuron 55: 353-364

KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. Mag. P. Holzer
Forschungseinheit für Translationale Neurogastroenterologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Medizinische Universität Graz
Universitätsplatz 4
8010 Graz
Fax: ++43/316/380-9645
E-Mail: peter.holzer@meduni-graz.at



OA Univ.-Doz. Dr. Edmund Cauza

Der Einsatz von Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antagonisten (TNF- α -Blocker) hat das Behandlungsspektrum in der rheumatoiden Arthritis in den letzten Jahren deutlich zum Vorteil der Patienten verändert.

SWITCH ZWISCHEN TNF- α -BLOCKERN BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Nicht alle Patienten profitieren adäquat von einer Behandlung mit einem bestimmten TNF- α -Blocker. Einige Studien haben die Veränderung des klinischen Nutzens für diese Patienten durch einen Wechsel (Switching) von einem TNF- α -Blocker zu einem anderen untersucht, diese erfolgten bisher immer ohne direkten Vergleich.

SWITCH ZU INFLIXIMAB

Die OPPOSITE-Studie („Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept“) [1] ist die erste kontrollierte randomisierte Open-label-Studie, die das klinische Ansprechen der Patienten bei Gabe zweier verschiedener TNF- α -Blocker direkt untersuchte.

In dieser explorativen Studie wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis, die trotz Behandlung mit Etanercept (25 mg 2x pro Woche) von mindestens 2 Monaten eine unzureichende Besserung

Umfassende Wirksamkeit von TNF-alpha-Blockern in der Rheumatologie!?

Was tun, wenn die Wirksamkeit ausbleibt?

E. CAUZA | 5. MEDIZINISCHE ABTEILUNG MIT RHEUMATOLOGIE, DIABETES UND STOFFWECHSEL-ERKRANKUNGEN, WILHELMINENSPITAL, WIEN

zeigten (≥ 9 schmerzhafte Gelenke, ≥ 6 geschwollene Gelenke), in die Studie eingeschlossen und in 2 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe (n = 13) stoppte Etanercept und wechselte auf Infliximab (3 mg/kg in Wo 0, 2, 6, 14 und 22) plus MTX. Die andere Gruppe (n = 14) diente als Kontrollgruppe und setzte die Behandlung mit Etanercept (25 mg 2x pro Woche) plus MTX fort.

Ziel der Studie war es unter anderem, den klinischen Response, den Funktionsstatus und die Lebensqualität in den ersten 16 Wochen in beiden Gruppen zu evaluieren und direkt zu vergleichen. Hinsichtlich des klinischen Ansprechens erreichten nach 16 Wochen 62 % bzw. 31 % der Patienten, die zu Infliximab wechselten, einen ACR 20 bzw. ACR 50 Response, in der Gruppe, die Etanercept fortsetzten, waren es nur 29 % bzw. 14 % (Abb. 1).

Die Lebensqualität verbesserte sich bei einem wesentlich höheren Anteil der Patienten nach Wechsel zu Infliximab im Vergleich zur Gruppe mit fortbestehender Etanercept-Therapie (61 % in der Infliximab Gruppe vs. 14 % in der Etanercept-Gruppe). Knapp 40 % der Patienten in der Infliximab-Gruppe hatte eine Verringerung des HAQ-Scores von $\geq 0,4$ Punkte, im Vergleich war dies bei keinem Patienten während der Etanercept-Behandlung zu beobachten.

Der Anteil der Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichteten, war in beiden Gruppen ungefähr gleich. Es traten keine Tuberkulosefälle auf. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Wechsel zu Infliximab bei vorherigem ungenügendem Ansprechen auf Etanercept einen klinischen Nutzen bringen kann, und sie unterstützen damit die Hypothese, dass der Therapiewechsel

zu einem anderen TNF- α -Blocker durchaus wirksam sein kann.

TNF- α -BLOCKER BEI FRÜHER RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Neben dem Einsatz von TNF- α -Blockern bei etablierter rheumatoider Arthritis spielt deren Einsatz bei früher rheumatoider Arthritis eine wichtige Rolle, wie dies in einer holländischen Studie gezeigt wurde.

VIER THERAPIE-VARIANTEN

In der BeSt-Studie [2] wurden 4 verschiedene Therapievarianten zur Behandlung bei Patienten (n = 508) mit früher rheumatoider Arthritis (Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre) hinsichtlich des Krankheitsverlaufes verglichen:

- ▶ Gruppe 1 – sequenzielle DMARDs-Monotherapie beginnend mit MTX.
- ▶ Gruppe 2 – Step-up-Kombinationstherapie beginnend mit MTX.
- ▶ Gruppe 3 – Anfangskombination von MTX plus Sulfasalazin und hoch dosiertem Prednisolon.
- ▶ Gruppe 4 – Anfangskombination von Infliximab (3 mg/kg) plus MTX (25 mg/Woche).

Änderungen in der Therapie wurden vorgenommen, wenn der Disease Activity Score (DAS) 44 auf über 2,4 anstieg (ungenügender Response). Blieb der DAS-Wert länger als 6 Monate kleiner als 2,4 (niedrige Krankheitsaktivität), wurde die Medikation auf eine Monotherapie mit einem einzelnen Basismedikament

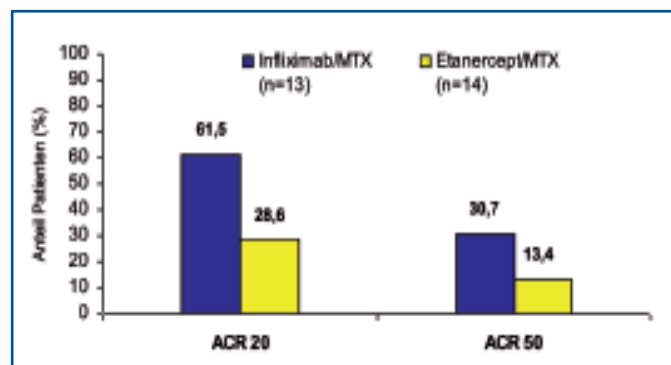


Abbildung 1: OPPOSITE-Studie – Klinisches Ansprechen nach 16 Wochen: 62 % bzw. 31 % der Patienten, die zu Infliximab wechselten, erreichten einen ACR 20- bzw. ACR 50-Response, in der Gruppe der Patienten, die Etanercept fortsetzten, waren es nur 29 % bzw. 14 %

(DMARD) reduziert. Im 3. Studienjahr konnte die Medikation gänzlich beendet werden, wenn der DAS-44-Wert für 6 Monate kleiner als 1,6 war.

Die Ergebnisse der Gruppe 4 (Anfangskombination aus Infliximab und MTX) haben gezeigt, dass nach einer medianen Dauer von etwa 1 Jahr 56 % der Patienten (67/120) Infliximab absetzen konnten [3]. Nach 2 Jahren wiesen unverändert 56 % und nach drei Jahren 53 % der Patienten nach Absetzen von Infliximab eine anhaltend niedrige Krankheitsaktivität auf [4]. Bei 17 Patienten (14 %) konnte im dritten Studienjahr sogar jegliche antirheumatische Medikation beendet werden. Sie hatten für mindestens 6 Monate lang einen DAS-44-Wert von 1,6 oder weniger und waren somit in arzneimittelfreier Remission.

Im Juni 2007 wurden auf dem EULAR-Kongress in Barcelona Langzeitergebnisse der BeSt-Studie nach 4 Jahren präsentiert [5]. Sie bestätigten die bisherigen Ergebnisse. Im 4. Studienjahr hatten insgesamt bereits 20 Patienten (17 %) aus der Gruppe 4 jegliche antirheumatische Therapie beendet. Diese Ergebnisse zeigen erstmals, dass ein Teil der Patienten auch während einer längeren arzneimittelfreien Zeit weiterhin eine niedrige Krankheitsaktivität beibehalten.

AUSSICHT AUF HEILUNG?

Ob diese Ergebnisse etwaige Rückschlüsse auf eine mögliche Heilung geben, ist heute natürlich noch zu früh zu sagen, sie geben aber Anlass weitere Studiendaten in diese Richtung abzuwarten.

LITERATUR

- [1] Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O (2007) Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 66: 893-899
- [2] Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronda HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA (2005) Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52: 3381-3390
- [3] Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman, Breedveld FC, van Zeben D, Hazes JM, Kerstens PJ, et al (2005) Initial combination therapy with infliximab and methotrexate can suppress

rheumatoid arthritis activity after infliximab discontinuation. *Arthritis Rheum* 52 (Suppl): S346

[4] Van Der Kooij SM, van der Bijl AE, Allaart CF, et al (2006) Remission induction in early rheumatoid arthritis with initial infliximab and methotrexate therapy: The Disease Course After IFX Discontinuation in The BeSt Trial. *Arthritis Rheum* 54(Suppl): S302

[5] Van der Kooij SM, van der Bijl AE, Allaart CF, et al (2007) Remission induction in early rheumatoid arthritis with initial Infliximab and Methotrexate therapy: 4-year follow-up data of the disease course after Infliximab discontinuation in the BeSt trial. *Ann Rheum Dis* 66 (Suppl II): 192

KORRESPONDENZ:

Univ.-Doz. Dr. E. Cauza
5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Diabetes und Stoffwechselerkrankungen
Wilhelminenspital der Stadt Wien
Montleartstraße 37, 1160 Wien
Fax: +43/1/49150-2509
E-Mail: edmund.cauza@wienkav.at



Prim. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Thurnher

Die radiologisch-gesteuerte Zementaugmentation in Wirbelkörper, die Vertebroplastie (VP) bzw. Kyphoplastie (KP), hat sich als effektive, minimal-invasive Methode zur Stabilisierung und Fixierung von schmerzhaften Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen (WKF) etabliert. Besondere Bedeutung haben diese Verfahren in der Therapie bei der im Zuge der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft vermehrt auftretenden Osteoporose und bei durch Metastasen bedingten WKF erlangt. Die WKF gelten als wesentliche Ursache für ausgeprägte Lumbago/Dorsalgie mit nachfolgender Verringerung der Lebensqualität und körperlicher Funktionalität, mit Gewichtsverlust und zunehmender Kyphosierung. WKF erhöhen wegen der Einschränkung der Lungkapazität die Mortalität um 23 %. Die Injektion von Knochenzement (meistens PMMA) führt

Vertebroplastie versus Kyphoplastie

Aktueller Stand und derzeitige Empfehlungen

S. THURNHER | ABTEILUNG FÜR RADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN, KRANKENHAUS DER BARMHERZIGEN BRÜDER, WIEN

zu einer unmittelbaren deutlichen Schmerzreduktion bei gleichzeitiger Belastungsstabilität. Die VP bzw. KP bewirkt in geübten Händen bei > 90 % der Patienten eine signifikante Reduktion oder Beseitigung der Schmerzen, sodass eine schnelle Mobilisation ermöglicht und Effizienz weiterer Rehabilitationsmaßnahmen gefördert wird.

INDIKATION

Die Indikationsstellung zur Zementaugmentation setzt eine sorgfältige klinische und radiologische Abklärung voraus. Einen besonderen Stellenwert in der prä-interventionellen Diagnostik kommt der Magnetresonanztomographie zu, in welcher die Art und die exakte Lokalisation auch von nativ-radiologisch okkulten Frakturen dargestellt werden können. Als Indikation für die VP bzw. KP gelten die schmerzhafte osteoporotisch oder durch sekundäre Malignome bedingte Sinterungsfraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper. Bei fehlendem Ansprechen auf eine konservative Schmerztherapie (ab 3 Wochen – je älter der Patient, desto früher die Indikationsstellung) kann durch eine Zementaugmentation eine rasche Mobilisation erzielt werden.

ERGEBNISSE

Obwohl die VP bereits 1987 und die KP als Nachfolgemethode erstmals 1998 beschrieben wurden, fehlen Ergebnisse von großen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT). Unkontrollierte und retrospektive Studien sind ungeeignet Effekte durch Placebo oder den natürlichen Krankheitsverlauf auszuschließen. Selbst interessensgeleitete Studien weisen nur geringe Fallzahlen und kurze Verlaufsbeobachtungen auf. Kürzlich durchgeführte Metaanalysen von publizierten Studien (EbM Level 2-4) (Gill et al., 2007, Eck et al., 2007, Tayler et al., 2007) zeigten bezüglich der raschen Schmerzreduktion (VAS) und Mobilitätsverbesserung (Oswestry-Score) bei beiden Methoden ähnliche Ergebnisse. Jüngste Studien konnten keine Änderung der Überlebensrate durch die KP nachweisen.

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER VP UND KP

Frakturaufrichtung

Zahlreiche Studien belegten, dass sich bei frischen WKF alleine durch die Patientenposition in Bauchlage eine dynamische

Mobilität der Fraktur mit weitgehender Aufrichtung des eingebrochenen Wirbelkörpers nachweisen lässt (Böhler-Manöver). Die KP vermag durch die Ballondilatation den Wirbelkörper 3–6 mm bzw. den Kyphosewinkel der WKF weiter (2°–10°) aufzurichten, während mit der VP meistens keine wesentliche Kyphoseaufrichtung erzielt werden kann. Inwieweit das Ausmaß der Kyphoseaufrichtung mit einer Verbesserung der Lebensqualität korreliert, lässt sich jedoch aus bisherigen Studien nicht eindeutig belegen.

Komplikationen

Die Häufigkeit von klinisch relevanten Komplikationen liegt bei beiden Methoden bei < 1 %. Die häufigste Komplikation stellt der Austritt von Knochenzement dar, der bei der VP deutlich höher ausfällt als bei der KP. Ein paravertebrales Zementleak nach ventral oder lateral wird relativ häufig beobachtet, bleibt jedoch ohne klinische Symptomatik. Die Möglichkeit eines Zementleaks in den Spinalkanal (epidurale Kompression, thorakale Paraparese) oder Neuroforamina (Radikulopathie), und damit eventuell Notwendigkeit einer weiteren chirurgischen

Intervention, muss im Konzept des Risikomanagements berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang erscheinen die Eigenschaften des Zementes, die Erfahrung des Operateurs und eine optimale apparative Ausstattung (duale Technik mit Röntgen-Durchleuchtung und CT) für den technischen Erfolg entscheidend zu sein. Das Abfließen von dünnflüssigem Zement in paravertebrale Venen und Vena cava führte bei der VP in Einzelfällen zu einer Lungenembolie. Die KP hat den Vorteil, durch die Ballondehnung einen Hohlraum im Wirbelkörper zu schaffen und mit der Applikation eines hochviskosen Knochenzementes das Embolierisiko zu reduzieren. Insgesamt sind schwere Komplikationen bei der VP nur in Einzelfällen beschrieben

und finden sind bei der Kyphoplastie noch seltener.

Bei jüngeren Patienten sind die Langzeitergebnisse mit neuen bioresorbierbaren und osteoinduktiven Knochenersatzstoffe zur Augmentation von WKF abzuwarten.

Das Risiko einer Anschlussfraktur des an das zementierte Segment angrenzenden Wirbels wird kontroversiell diskutiert. Biomechanische Untersuchungen zeigten, dass Zementaugmentationen das Frakturrisiko benachbarter Wirbel erhöhen können. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass die VP aufgrund der geringeren applizierten Zementmenge und des unilateralen Zuganges ein gegenüber der KP vermindertes Risiko einer Anschlussfraktur aufweisen. Es bleibt weiteren klini-

schen Studien vorbehalten, diesen Effekt sowohl in der klinischen Praxis als auch über einen längeren Zeitraum zu validieren.

Kosten

Die Materialkosten der Methoden divergieren aufgrund des unterschiedlichen Aufwandes erheblich. Die Kosten der Kyphoplastie liegen zwischen € 3.000,- und € 4.000,- /behandeltem Wirbelkörper, während für eine Vertebroplastie zwischen € 400,- und € 700,- an Materialkosten anfallen. Inwieweit dieser Kostenunterschied den Einsatz der KP bei klinisch ähnlichem Resultat zur VP rechtfertigt, muss durch weitere Vergleichsstudien evaluiert werden. Die KP ist, im Gegensatz zur VP, derzeit in Österreich im LKF-System abrechenbar.

DERZEITIGE EMPFEHLUNG

VP bei Frakturalter > 3 Monate, da durch die KP eine Aufrichtung des konsolidierten Wirbels unwahrscheinlich ist.

VP bei fehlender Kyphosierung (Kyphosewinkel < 15°) bzw. fehlender oder nur geringer Sinterung des Wirbelkörpers.

VP bei hohem perioperativen Risiko der Allgemeinanästhesie, welche für die KP erforderlich sein kann.

KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. S. Thurnher
Abteilung für Radiologie
und Nuklearmedizin
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder
Große Mohrengasse 9
1020 Wien
Fax: ++43/1/21121-3215
E-Mail: siegfried.thurnher@bbwien.at



Prim. ao. Univ.-Prof. Dr.
Michael Schirmer

In den letzten Monaten wurde ein neues Biologikum zugelassen, Abatacept, das in Österreich unter dem Handelsnamen Orencia® vertrieben wird. Die Indikation lautet „mäßig bis schwer aktive rheumatoide Arthritis gemeinsam mit Methotrexat, wenn andere Basistherapeutika einschließlich zumindest ein TNF- α -Blocker nicht ausreichen oder nicht vertragen werden.“ Insgesamt wurden weltweit bereits mehr als 3.000 Patienten mit Abatacept bei rheumatoider Arthritis behandelt.

DOSISFINDUNG UND WIRKSAMKEIT

In mehreren Dosisfindungsstudien wurde die Wirksamkeit von Abatacept getestet, und schließlich mit 10 mg/kg die Dosis definiert, in der Abatacept bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis dann auch weiter untersucht wurde. Abatacept wird am Tag 1, 15, 29 und dann alle 4 Wochen intravenös verabreicht.

T-Zellmodulator Abatacept

Klinische Daten

M. SCHIRMER | ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN, ELISABETHINEN-KRANKENHAUS KLAGENFURT

AKTUELLE STUDIEN

AIM = Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate

In der AIM-Studie (Phase III) wurden Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unter Beibehaltung ihrer wöchentlichen Methotrexattherapie untersucht: Die klinischen Ergebnisse von 433 zusätzlich mit Abatacept behandelten Patienten wurden mit denen von 219 Placebo-behandelten Patienten verglichen. Nach 6 Monaten waren der ACR 20, ACR 50 und ACR 70 unter Abatacept mit 68 %, 40 % und 20 % signifi-

kant besser als unter Placebo mit entsprechend 40 %, 17 % und 7 %. Nach einem Jahr besserte sich das Ansprechen weiter auf 73 % vs. 40 %, 48 % vs. 18 % und 29 % vs. 6 %. Ebenso besserten sich der DAS 28, der Health Assessment Questionnaire (HAQ) und die Lebensqualität (SF-36).

ATTAIN = Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders

In dieser Doppelblindstudie mit 393 Patienten zeigte Abatacept klinische Wirksamkeit unabhängig davon, ob der Patient bei Studieneinschluss oder früher unter

Therapie mit einem TNF- α -Blocker war (Abb. 1).

ATTEST = Abatacept oder Infliximab in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat

In dieser ebenfalls multizentrischen, randomisiert, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde Abatacept mit Infliximab in niedriger Dosierung von 3 mg/kg alle 8 Wochen und Placebo verglichen. Nach 6 Monaten wurden ähnliche Ansprechraten gefunden, und nach 1 Jahr hatten 46 % der Patienten unter Abatacept und 36 % der Patienten unter Infliximab ein ACR 50-Ansprechen. Bemerkenswert war, dass unter Abatacept weniger Nebenwirkungen berichtet wurden als unter Infliximab.

RADIOLOGISCHE PROGRESSION

In der AIM-Studie (Abatacept vs. Placebo bei Methotrexat-behandelten Patienten) zeigte sich, dass nach einem Jahr die radiologische Progression unter Abatacept deutlich geringer war im Vergleich zu Placebo (Anstieg des Genant-modifizierter Sharp-Scores um 1,21 unter Abatacept, 2,32 unter Placebo; p = 0,012).

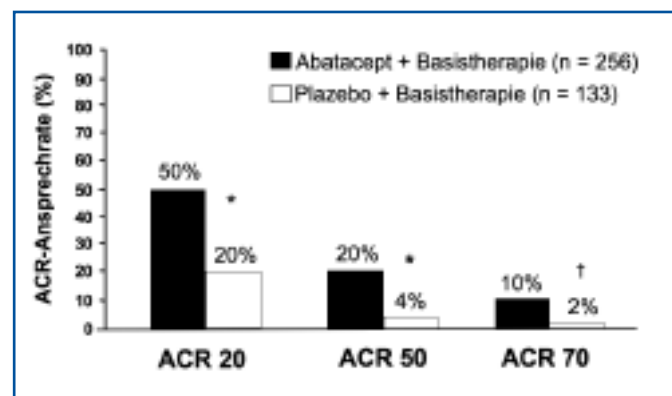


ABBILDUNG 1: ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechraten von Patienten der ATTAIN-Studie, die bei Studieneinschluss oder früher unter TNF- α -Blockertherapie waren (Genovese M, et al. N Engl J Med 2005;353:1114)

*p < 0,001, †p < 0,01

DAS SICHERHEITSPROFIL VON ABATACEPT

Infusionsreaktionen

Akute Infusionsereignisse (wie Kopfschmerz, Hypertonie, Schwindel) wurden unter Abatacept bei 10 % (vs. 7 % unter Plazebo) beobachtet. Weniger als 1 % der Patienten hatten unter Abatacept Zeichen einer Hypersensitivitätsreaktion, einschließlich zweier Fälle von Anaphylaxie und anaphylaktischen Reaktionen. Andere Ereignisse, die möglicherweise mit Arzneimittelhypersensitivität in Verbindung stehen, wie Hypotonie, Urtikaria und Dyspnoe, traten innerhalb von einem Tag nach der Infusion bei weniger als 1 % der mit Abatacept behandelten Patienten auf.

Nebenwirkungen

Eine Zusammenfassung aller Doppelblindstudien ergab, dass die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Abatacept Kopfschmerzen und Schwindel (26 % vs. 19 % unter Plazebo), gefolgt von Nasopharyngitis und Hypertonie waren. Infektionen

traten unter Abatacept bei 23 % der Patienten auf (vs. 20 % unter Plazebo), schwere Infektionen bei 2 % (vs. 1 % unter Plazebo). Opportunistische Infektionen (inklusive Tuberkulose) wurden unter Abatacept nicht gesichert. In der Kombination mit TNF- α -Blockern traten schwere Infektionen jedoch deutlich häufiger unter Abatacept als unter Plazebo auf (4 % vs. 1 %), sodass diese beiden Therapieansätze nicht kombiniert werden sollten.

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen wurde eine gestiegene Zahl an Lymphomen und Mammatumoren festgestellt, die klinische Signifikanz dieser Beobachtung ist jedoch nicht bekannt. Bisher wurde bei den behandelten Patienten eine ähnliche Häufigkeit von Haut-, soliden und hämatologischen Tumoren wie in der Plazebo-Gruppe und der Gesamtbevölkerung erhoben. Die Inzidenz für Lymphome lag innerhalb des für Patienten mit rheumatoider Arthritis angegebenen Bereichs. Patienten mit bekannten Malignitäten wurden jedenfalls nicht

in die klinischen Studien aufgenommen.

Immunogenität

Die Bildung von Antikörpern gegen Abatacept fand sich bei Patienten, die bis zu 3 Jahre lang mit Abatacept behandelt wurden, in 3 % der untersuchten Proben. Wurden die Patienten unmittelbar nach dem Absetzen von Abatacept auf Antikörper untersucht, wurden diese bei 7 % der Patienten festgestellt. Ein Zusammenhang mit einer klinischen Reaktion oder dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen bestand nicht.

Interaktionen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Abatacept dürfen Lebensvakzine nicht gleichzeitig oder innerhalb von 3 Monaten nach dessen Absetzen gegeben werden. Die Wirksamkeit von Vakzinierungen unter Abatacept ist jedoch nicht untersucht.

ZUSAMMENFASSUNG

Abatacept ist eine Therapieoption

für Patienten mit rheumatoider Arthritis. In Kombination mit Methotrexat zeigten sowohl Abatacept als auch Infliximab nach 6 Monaten eine Reduktion des DAS 28 und ein ACR 20-, ACR 50- und ACR 70-Ansprechen im Vergleich zu Plazebo. Unter Abatacept ist die radiologische Progression bei Methotrexat behandelten Patienten deutlich geringer im Vergleich zu Plazebo.

Das Sicherheitsprofil ist günstig. Ein Test auf latente Tuberkulose und virale Hepatitis sollte durchgeführt werden, bevor mit der Abatacept-Therapie begonnen wird. Bei Patienten mit aktiven Infektionen sollte Abatacept nicht begonnen und im Fall einer schwerwiegenden Infektion Abatacept unterbrochen werden.

KORRESPONDENZ:

ao. Univ.-Prof. Dr. M. Schirmer
Abteilung für Innere Medizin
a.ö. Elisabethinen-Krankenhaus
Klagenfurt
Völkermarkter Straße 15-19
9020 Klagenfurt
Fax: +43/463/5830-159
E-Mail: michael.schirmer@ekh.at



Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger

Die medikamentöse Behandlung der chronischen Polyarthrit (cP) wurde durch die weite Verwendung von Methotrexat und durch die Verbreitung der TNF-Hemmstoffe wentlich intensiviert und verbessert. Aus den Erfolgen mit den TNF-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept und Infliximab, die alle drei in bis zu einem Drittel der Behandelten zu einer Krankheitsremission führen, sind neue Paradigmen entstanden. So wird heute eine möglichst frühe und intensive immunsuppressive Therapie bei der cP gefordert, und es wird der Krankheitsstillstand, die Remission, als Ziel angesehen.

T-Zellmodulation – ein neues Wirkprinzip

Angepeiltes Ziel der heutigen Rheumatherapie: „Remission für alle“

W. GRANINGER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Bei vielen entzündlich rheumatischen Erkrankungen wie der chronischen Polyarthrit ist die eigentliche Ursache unbekannt. Hier ist eine Unterdrückung des („irritürlich“) hochgeregelten Abwehrsystems daher noch immer die nachhaltig wirksamste Behandlungsart. Neben den nur kurzfristig einsetzbaren Kortikosteroiden und den bewährten niedrigmolekularen Antimetaboliten Leflunomid und Methotrexat werden aus der stetigen wachsenden Gruppe der rekombinant hergestellten, makromolekularen Immunsuppressiva derzeit bei chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen die TNF-Antagonisten, die Interleukin-1-Hemmer und die B-Zellantikörper verwendet.

VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG IN DIE KLINIK

Um das Ziel einer „Remission für alle“ anzupeilen, werden neue,

zusätzliche Therapiestrategien notwendig. Aus der langen Reihe von experimentellen Immunmodulatoren, die noch in der „pipeline“ der pharmakologischen Entwicklung stehen, ist ein sehr interessantes Interventionsprinzip herausgetreten. Mit der Blockade der zellulären Co-Stimulation bei der Entstehung der spezifischen Immunantwort durch das Medikament Abatacept ist es einmal mehr gelungen, immunologische Grundlagenwissenschaft in die klinische Anwendung zu bringen.

VERHINDERUNG DER CO-STIMULATION

Zu Beginn der Immunantwort steht die Darreichung der Erregerbruchstücke (des Antigens) an den spezifischen Oberflächenrezeptor auf einem T-Lymphozyten. Diese Antigenpräsentation wird durch spezielle Leukozytenarten, die APC (antigenpräsentierenden Zellen, z. B. dendritische Zellen)

durchgeführt, die neben dem MHC (HLA)-Molekül mit dem angebotenen Antigen auch noch über spezielle Festhaltungsmoleküle zum längeren und besseren Kontakt mit der T-Zelle sorgen, so dass die Aktivierung der T-Lymphozyten ermöglicht wird. Dieses Phänomen der Co-Stimulation kann durch negative Regulation, etwa durch die Oberflächenstruktur CTLA4 unterbunden werden. Stellt man nun (durch rekombinante DNA-Technologie) ein CTLA4-Molekül zur Unterbindung der Co-Stimulation künstlich her, so hat man ein sehr gezieltes und dadurch sehr sicheres Immunsuppressivum entwickelt. Zur Verhinderung der raschen renalen Elimination kleiner Eiweiße wird der Schwanz eines normalen Immunglobulins angehängt, und das so entstandene Molekül zur intravenösen Therapie heißt Abatacept (Abb. 1).

KLINISCHE DATEN

In einem aufwendigen Entwicklungsprogramm wurde z. B. gezeigt, dass mit Abatacept nach 3-jähriger Anwendung eine Verbesserung der cP-Aktivität um die Hälfte bei 55 % der Patienten erzielt wurde, eine klinisch noch wünschenswertere Reduktion der betroffenen Gelenke nach den amerikanischen Kriterien um 70 % (ACR70) wurde bei einem Drittel beobachtet (Westhovens, Ann Rheum Dis 2006;65 [Suppl 11]:512).

Die funktionelle Einschränkung durch die Erkrankung wird üblicherweise mit dem Fragebogen HAQ erfasst, hier ergab sich eine Verbesserung um die Hälfte nach drei Jahren Behandlungsdauer. Nach monatlichen Abatacept-Infusionen wurden im AT-TAIN-Protokoll bei immerhin 17 % der Probanden eine niedrige Krankheitsaktivität, gemessen am holländischen Index DAS 28, erzielt (Genovese MC et al, N Engl J Med 2005;353:1114-1123), und dies bei Patienten, die mit TNF-Hemmern nicht zufriedenstellend einstellbar gewesen waren.

In den meisten Fällen ist der Effekt von Abatacept bereits nach drei Monaten zu sehen, so wie man dies in der Rheumatologie seit jeher bei der Verschreibung

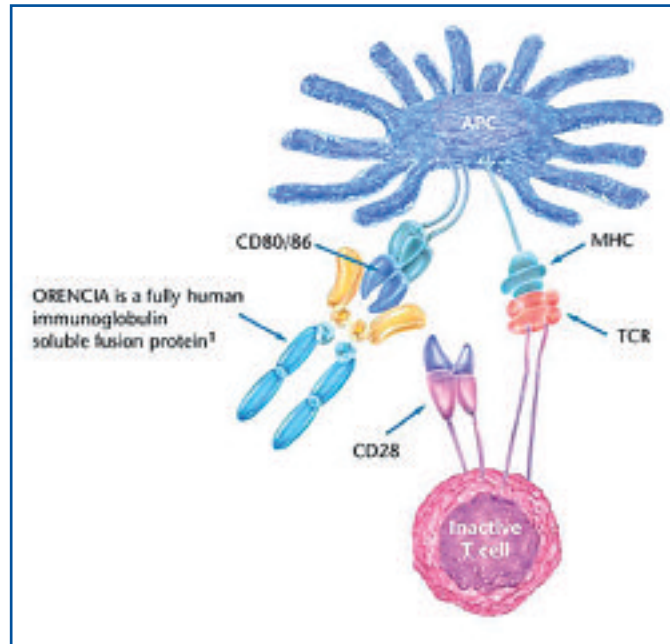


ABBILDUNG 1: Antigenpräsentation durch die APC (antigenpräsentierenden Zellen, z. B. dendritische Zellen). Blockierung der Co-Stimulation durch Abatacept

von DMARDs gewohnt war. Neben der Funktionsverbesserung zeigten die kontrollierten Studien wie z. B. die ASSURE-Studie (Weinblatt M et al. Arthritis & Rheumatism 2006;54:2807-2816) auch eine verbesserte Lebensqualität.

Die Größenordnung der erzielten Therapieerfolge bei Patienten, die vordem nur MTX erhalten hatten, wurde in der AIM-Studie mit 62 % ACR50 als vergleichbar mit den Erfolgen der TNF-Hemmer eingereicht (Kremer JM et al, Ann Int Medicine 2006;144:865-876).

Bemerkenswert ist die niedrige, mit den Placebokontrollarmen übereinstimmende Häufigkeit infektiöser und sonstiger Nebenwirkungen, die die Anwendung von Abatacept in Studien auszeichnete; postmarketing-Erfahrungen werden dies noch bestätigen müssen.

WEITERE VERBREITERUNG DER THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Es ist eine erfreuliche Erfahrung, dass aus der immunologischen Theorie entstandene Medikamente eine klinisch gute Wirkung zeigen. Zunächst wird der Einsatz der Co-Stimulationsblockade in Europa noch auf die Patienten beschränkt sein, die mit Methotrexat, Leflunomid und TNF-Hemmern nicht zufriedenstellend therapierbar sind. In Zukunft wird die Umsetzung immunologischer Prinzipien in der klinischen Praxis den Bereich unserer therapeutischen Möglichkeiten noch weiter verbreitern.

KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. W. Graninger
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 2
8036 Graz
Fax: ++43/316/385-6853
E-Mail: winfried.graninger@meduni-graz.at



Priv.-Doz. Dr. Daniel Aletaha

Rheumatische Erkrankungen sind in der Regel durch einen chronischen Verlauf geprägt, weshalb die Prävalenz dieser Erkrankungen in einer alternden Bevölkerung auch stetig zunimmt. Die meisten entzündlichen Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der funktionellen Fähigkeiten. Dieser Funktionsverlust ist die wesentliche Ursache der sozio-ökonomi-

Von den Outcomes zu den Kosten

Indirekte Kosten durch funktionelle Beeinträchtigung am höchsten

D. ALETAHA | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

schen Konsequenzen der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

PRÄVALENZ DER RA BIS 2 % BEI DEN ÜBER 65-JÄHRIGEN

Die rheumatoide Arthritis (RA) dient als exzellentes Beispiel für diese Gruppe an Erkrankungen, da hier die beste Datenlage zur funktionellen Problematik vorliegt, und die RA letztlich als entzündliche Erkrankung auch einer Therapie zugänglich ist, die über die Linderung von Symptomen hinausgeht. Die RA hat in Österreich eine Prävalenz von etwa 1 %. Betrachtet man jedoch die Gruppe der über 65-Jährigen, so ist mit Raten von 1,5 bis 2 % zu rechnen. Jedes Jahr kommen 3000–4000 neue Fälle hinzu. Zur Funktionseinschränkung kommt

bei der RA eine in Studien klar belegte Reduzierung der Lebenserwartung hinzu, die sich mit 5–10 Jahren beziffern lässt.

INDIREKTE KOSTEN EIN VIELFACHES DER DIREKTEN

Die Ursachen für die beträchtlichen Kosten, die mit der RA assoziiert sind, liegen zum Großteil in den sogenannten indirekten Kosten, welche durch eingeschränkte erwerbliche Produktivität der betroffenen Patienten gekennzeichnet sind. Zu diesen gehören zum einen der Entgang der Arbeitsleistung durch vermehrte Krankenstandstage, durch verminderte Leistungsfähigkeit in der Arbeit (ohne Krankenstand) sowie durch vorzeitige Pensionierung (oder Invalidenpension). Diese indirekten Kosten machen ein

Vielfaches der direkten Kosten aus. Beispiele direkter Kosten wären Medikamentenkosten oder Kosten durch chirurgische Eingriffe (direkte medizinische Kosten), aber auch Transportkosten oder Kosten von Heimadaptionen (direkte nicht-medizinische Kosten).

FUNKTIONELLE BEEINTRÄCHTIGUNG ENTSCHIEDET

Um die funktionelle Behinderung als somit wichtigsten Kostentreiber der RA zu kontrollieren, sollte die Krankheitsaktivität zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt reduziert werden, welche für einen großen Teil der Behinderung bei Patienten mit RA verantwortlich ist. Gleichzeitig kommt es bei effektiv reduzierter Aktivität auch zu einem reduzierten Fortschrei-

ten der Gelenkerstörung, welche ebenfalls an den funktionellen Einschränkungen beiträgt. Hierbei ist die Kostenersparnis durch Erhaltung der Funktionskapazität dem Aufwand an direkten medizinischen Kosten durch die verabreichten Medikamente zu berücksichtigen.

THERAPIEZIEL: KLINISCHE REMISSION

Eine hilfreiche Strategie hierbei ist die Anwendung eines Algorithmus zur effizienten und zielgerichteten Behandlung der RA.

Das wesentliche Element eines solchen Algorithmus sollte das iterative Abfragen des Therapieerfolgs sein. Im ersten Schritt kann dieser Therapieerfolg als das Erreichen niedriger Krankheitsaktivität definiert werden, es macht jedoch Sinn, nach Erreichen dieses Zustands das Ziel der klinischen Remission anzustreben. Rasche Therapieentscheidungen sind eine entscheidende Basis für einen solchen Algorithmus. Dies kann durch effiziente Aktivitäts-Indices wie den klini-

schen Aktivitätsindex CDAI erreicht werden, welcher einerseits in jedem Setting und zu jedem Zeitpunkt durchführbar ist, andererseits aber keine Laborwerte beinhaltet, wodurch das sofortige Reagieren auf Krankheitsaktivitätsveränderungen ermöglicht wird.

FAZIT

Wenn diese Strategien effektiv bei Patienten mit früher Arthritis, aber auch jenen mit bereits etablierter Erkrankung umgesetzt wer-

den, dann ist eine effektive Senkung der ökonomischen Bürde dieser Erkrankung, zumindest mittelfristig, absehbar und sehr wahrscheinlich.

KORRESPONDENZ:

Priv.-Doz. Dr. D. Aletaha
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Fax: ++43/1/40400-4306
E-Mail: daniel.aletaha@meduniwien.ac.at

ORENCIA 250 MG PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA24

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 25 mg Abatacept. Abatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird. **Sonstige Bestandteile:** (0,375 mmol Natrium je Durchstechflasche) Maltose, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid

Anwendungsgebiete: ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich mindestens eines Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)-Inhibitors, nicht ausreichend ist oder wenn diese nicht vertragen werden. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Fachinformation, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Vereinigtes Königreich

Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1101 Wien, Telefon 01 60143 -0

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: NR, apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

MABTHERA 100 MG KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG.

MABTHERA 500 MG KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg Rituximab in 10 ml. Eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 500 mg Rituximab in 50 ml. Die Lösung enthält 10 mg/ml Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG1, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung.

Anwendungsgebiete: Non-Hodgkin-Lymphom: MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

MabThera ist in Kombination mit einer CVP-Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.

MabThera ist für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom angezeigt, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne MabThera, angesprochen haben.

MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, großzellig diffusum B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angezeigt.

Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“.

Rheumatoide Arthritis: MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika („disease modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumor nekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Gegenanzeigen: Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Maus-Proteine.

Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen.

Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Inhaber der Zulassung: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



<http://www.springer.com/journal/12545>

Wiener Medizinische Wochenschrift - Skriptum

ISSN: 1613-3803 (print version)

Journal no. 12545