

14/08

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift

28. und 29. November 2008, Wien

**Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft
für Rheumatologie und Rehabilitation**



Wissenschaftliche Leitung: **ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer**

14/08

Inhalt

brief der herausgeber

- 4 Willkommen in Wien**
M. Schirmer und B. Leeb, Klagenfurt

beiträge

- 6 Systemischer Lupus erythematosus und Morbus Raynaud – Früherkennung und Verlaufskontrollen in der Praxis**
W. Graninger, Graz
- 7 Kortikosteroide im rheumatologischen Alltag aus endokrinologischer Sicht**
B. Müller, Aarau
- 8 Retardiertes Prednison bei rheumatoider Arthritis**
M. Herold, Innsbruck
- 11 ACPA – ein Parameter zur Verlaufskontrolle der chronischen Polyarthritis?**
W. Klotz und M. Herold, Innsbruck
- 12 Systemische Sklerose**
H. P. Kiener, Wien
- 12 Hilft Krallendorn® auch bei Arthrosebeschwerden?**
T. Haueis, Innsbruck
- 14 Rituximab, eine Alternative zum TNF Switching**
H. P. Brezinschek, Graz
- 15 TNF-Receptor-Associated Periodic fever Syndrome (TRAPS)**
C. Dejaco, C. Duftner, und M. Schirmer, Klagenfurt und Innsbruck
- 16 Systemic lupus erythematosus patients exhibit functional deficiencies of endothelial progenitor cells**
J. Grisar
- 18 Sjögren Syndrom und anti-SS-A/Ro Antikörper**
M.-E. Bergmann, W. Klotz und M. Herold, Innsbruck
- 20 Pharma News**
- 21 Impressum**

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation



Tech Gate Vienna

Willkommen in Wien!

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen,

Wenn Sie diese Ausgabe des WMW-Skriptum in Händen halten, ist es wieder Zeit für die Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation. Wieder im TechGate in Wien treffen sich am letzten Novemberwochenende des Jahres die Rheumatologen Österreichs, zusammen mit allen, die sich für die Rheumatologie interessieren, um eine Mischung aus Etabliertem im Sinne einer Übersicht und Neuem aus der Rheumatologie, auch aus Österreich zu hören und zu diskutieren. Poster, Firmenkontakte und nicht zuletzt ein gemütlicher „Heuriger“ runden das Programm ab.

Wie auch in den vergangenen Jahren, wurden die Referenten der Jahrestagung vom Redakteur des WMW-Skriptums eingeladen, ihre Themen schriftlich zusammenzufassen. Diese Ausgabe haben Sie in Händen, und wir hoffen, dass Sie an den Artikeln Gefallen finden und Neues erfahren.

Mit der Jahreshauptversammlung 2008 läuft die Kadenz von Winfried Graninger als Präsident der ÖGR aus. Es ist uns ein aufrichtiges Bedürfnis, ihm für seine umsichtige und engagierte Amtsführung, die aufgrund der Heterogenität der Gesellschaft nicht immer einfach war, herzlich zu danken.

Die Übernahme der Präsidentschaft einer derartig traditionsreichen Gesellschaft, wie der ÖGR, durch Burkhard Leeb bedeutet selbstverständlich große Freude, Verpflichtung und auch die Hoffnung, dass die Fußstapfen aller Vorgänger – hier sei als einer davon Rudolf Eberl erwähnt – nicht zu groß werden. Als erster nichtuniversitärer Präsident seit zwei Amtsperioden und auch als erster nicht Habilitierter seit längerer Zeit, sehe ich es als meine erste Aufgabe an, die Verbindung zwischen Forschung und klinischer Praxis zu vertiefen, ist doch die überwiegende Mehrzahl der Rheumatologen direkt in der klinischen Praxis tätig. Aufgrund der doch nicht so geringen Forschungstätigkeit an unserer Abteilung in einem Erstversorgungs-Krankenhaus, die in relevanten Publikationen ihren Niederschlag fand, glaube ich gute Voraussetzungen für diese Aufgabe mitzubringen und erhoffe mir dabei sowohl von Seiten der Forschung als auch der klinisch Tätigen Unterstützung.

In diesem Zusammenhang sind auch bereits relativ weit fortgeschrittene Bestrebungen zur Etablierung eines Österreichischen Registers für Biologika zu verstehen, die in dankenswerter Weise von einer Rheumatologen-Gruppe in Angriff genommen wurden. Es wäre ein Ziel, diese Anstrengung innerhalb der nächsten zwei Jahre zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen.

Darüber hinaus werden auch Diskussionen zu führen sein, inwieweit die ÖGR Funktionen eines Berufsverbandes, also neben wissenschaftlichen auch standespolitische Aufgaben, übernehmen soll.

Neben diesen nationalen Vorhaben erscheint es wichtig, die internationalen Kontakte der Österreichischen Rheumatologie in ihrer Gesamtheit zu vertiefen, wobei vor allem intensivierte Kontakte zu unseren Nachbarn, und da vor allem in der zentraleuropäischen Region, beitragen sollen. Die Teilnahme von KollegInnen unter anderem aus der Tschechischen Republik und aus Serbien an der diesjährigen Jahrestagung darf als positiver Anstoß zu diesen Bestrebungen gesehen werden.

Abschließend ist es mir als President elect ein wirkliches Anliegen, alle Mitglieder der ÖGR und den neu zu wählenden Vorstand im Besonderen ganz herzlich um die tatkräftige Unterstützung zu einer positiven Entwicklung der Österreichischen Rheumatologie zu ersuchen, denn nur wenn wie uns alle als Team verstehen, wird es uns gelingen, die durchaus herausfordernden Aufgaben in der Zukunft zu bewältigen.



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



Prim. Dr.
Burkhard F. Leeb
President elect der ÖGR

ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer

Leiter der wissenschaftlichen
Sektion der ÖGR

Prim. Dr. Burkhard F. Leeb

President elect der ÖGR

Systemischer Lupus erythematosus und Morbus Raynaud – Früherkennung und Verlaufskontrollen in der Praxis

Vermeidung von weitreichenden Folgen sind bei Kollagenosen das primäre Ziel

Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien kann bei Kollagenosen organerhaltend sein, Voraussetzung ist eine hohe Achtsamkeit der Ärzte auf Kollagenose-assoziierte Krankheitszeichen, insbesondere auch bei der jüngeren Patientin. Eines der Symptome, die oft bei Kollagenosen vorkommen, ist das Raynaud-Syndrom (Abb. 1). In der überwiegenden Zahl besteht das Beschwerdebild allerdings alleine und ist meist harmlos (idiopathisch, primär, oligosymptomatisch, evolutiv und andere Pleonasmen kommen dann gern zur Anwendung). Anfallsartige, reversible Farbänderungen der Finger entsprechen Vasospasmen der Finger- und/oder Zehenarterien: Klassischerweise entsteht zuerst eine auffallende initiale Blässe, danach Blauverfärbung (Zyanose) und schließlich die postischämische Rötung (Hyperämie). Auslösend können Veränderungen im autonomen Nervensystem sein, wie sie durch Kälteexposition (auch an anderen Körperstellen) oder emotionale Belastung entstehen können. Die Symmetrie des Extremitätenbefalls ist ein unverlässliches Kriterium, wiewohl ein massiver beidseitiger Raynaud sofort die Aufmerksamkeit auf eine Autoimmunopathie erwecken sollte. Der dreiphasige Verlauf mit Blässe, Zyanose und Rötung (Trikolore-Phänomen) ist meist nach ein paar Minuten wieder vorbei, Schätzungen sprechen von bis zu 7 % der sonst gesunden jungen Frauen, die vorübergehend unter Raynaud Attacken zu leiden haben. Treten trophische Störungen oder gar Nekrosen der Finger- bzw. Zehenkuppen auf, so ist es meist

nicht weit zur Diagnose Raynaud-Syndrom bei Sklerodermie.

Die Kunst des ärztlichen Gesprächs

Anamnese und klinische Untersuchung sind meist so typisch, dass oft auf einen ergänzenden apparativen Beweis der Vasospasmen verzichtet werden kann. Wenn eine strukturelle Gefäßerkrankung vermutet wird, ist eine gefäßmedizinische Abklärung mit Dopplersonographie und Druckmessung und eine akrale Durchblutungsmessung (mittels Oszillographie, Plethysmographie) ohne und mit Kälteprovokation fast schon altmodischer Standard. Besonders in Richtung Sklerodermie ist ein Nachweis morphologisch veränderter Kapillaren im Mikroskop sehr hilfreich, dazu werden rheumatologische Schulungskurse und Softwareprogramme in Kapillarmikroskopie und Laser-Doppler-Flowmetrie angeboten. Sind über die typische Verfärbung und Parästhesien hinausgehende Krankheitszeichen vorhanden, so ist durch eine gute (und durch die Ausführlichkeit hoffentlich auch gut honorierte) Anamnese mit physikalischer Untersuchung des ganzen Körpers ein „Kollagenosescreeing“ durchzuführen. Alopezie, Meningitis, Enzephalitis, organisches Psychosyndrom, Migräne, Depressionen, Müdigkeit, Sehstörungen, Konjunktivitis, Iritis, Riechstörungen, Krampfanfälle, Drop attacks, Schleimhautulzera in Mund und Nase, Schwerhörigkeit, Sinusitis, Schluckstörungen, Sicca Syndrom, Parotisvergrößerung, Lymph-

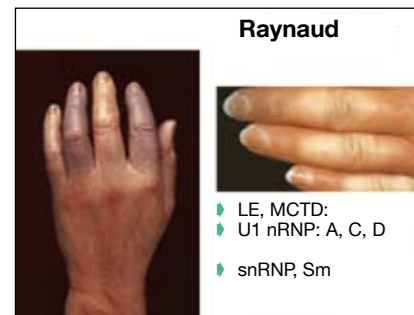


Abb. 1: Zyanose der Finger bei Raynd-Symptomatik

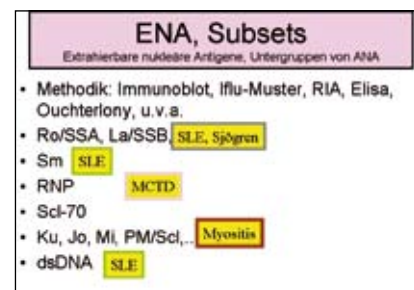


Abb. 2: ANA und Subsets

knoten, Kehlkopfstenosen, Pleuraempyem, Alveolitis, pulmonale Hypertonie, Pleuraerguss, Peri-Myokarditis, Hautbefall mit einem extrem breiten Spektrum von Effloreszenzen, Proteinurie, Nephritis, Polyneuropathien, Polyarthrit und entzündliche Veränderungen aller sonstigen Körperstrukturen sind bei Systemischem Lupus erythematosus möglich. Die entsprechende Befragung setzt Geduld, psychologisches Fingerspitzengefühl, viel Zeit und Wissen der Untersucher voraus. Die Vermeidung von technischen Untersuchungen ist der Ehrgeiz des kostensparenden Untersuchers.

Bei Kollagenoseverdacht hilft das Autoimmunlabor

Relativ billig ist die Suche nach Autoantikörpern, die aus dem Blut mit ELISA und Immunfluoreszenz durchgeführt wird (Abb. 2 und 3). Mit dem Suchtest ANA (Antinukleäre Antikörper, ANF) ist



ZUM AUTOR
Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universitätsklinik
Auenburgerplatz 15
8036 Graz
Fax: ++43/316/385-7813
E-Mail: winfried.graninger@meduni-graz.at

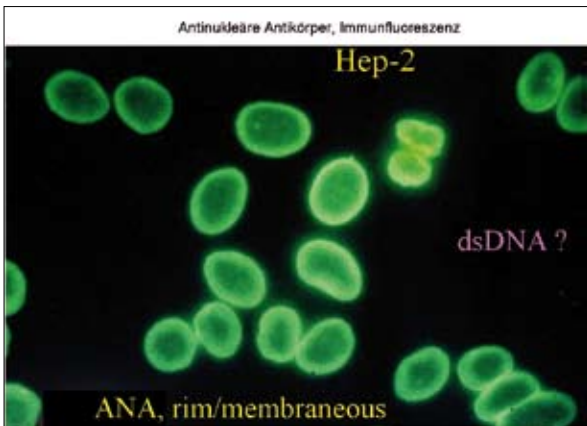


Abb. 3: Autoantikörper in der Immunfluoreszenz

schon die richtige Fährte gelegt, bei Kenntnis des in Frage kommenden Krankheitsbildes kann aus dem Fluoreszenzmuster und der weiteren Untertypisierung der ENA (Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene), die auch als Subsets bezeichnet werden, eine feinere Differenzierung versucht werden. Werden etwa bei Raynaud Syndrom zusätzlich Antikörper gegen RNP (Ribonukleoprotein) nachgewiesen, so wird wohl entweder ein SLE, eine Sklerodermie oder eine Mischkollagenose zu befürchten sein. Sind Autoanti-

körper gegen DNA (es werden fast immer solche gegen native, doppelsträngige sein) oder gar Antikörper gegen einen Zellbestandteil mit der Abkürzung Sm (vom Familiennamen des ersten Patienten abgeleitet) da, so ist der SLE fast schon definitiv. Ein Drittel der Sklerodermiepatientinnen hat den Autoantikörper gegen SCL-70 und dann eine progressive systemische Sklerose. Bei der Suche nach Argumenten für das Krankheitsbild einer Sys-

temvaskulitis kann man mit positivem Nachweis von c-ANCA oder PR-3 ein Erfolgserlebnis beim M. Wegener haben. ACA (Anticardiolipinantikörper, Autologe Abwehrstoffe gegen Phospholipide, früher falsch positiver Wassermann) sind pathophysiologisch bei der Entstehung der Thrombosen beim Antiphospholipidantikörpersyndrom beteiligt – sie sollten unbedingt in Isotypen (IgM, IgG aufgeteilt werden und durch weitere Analysen ergänzt werden, die in Zusammenschau zwischen rheumatologischem und hämo-

staseologischem Wissen für die Patientin bedeutsam werden: durch Erhalt der nächsten Gravidität oder durch Verhinderung von Pulmonalembolie oder Schlaganfall bei der 25-jährigen Patientin.

Für die Verlaufskontrollen nach Diagnosestellung und Therapiereduktion sind die Komplementfaktoren C3, C4, CH50 und die zirkulierenden Immunkomplexe bzw. C1q Antikörper sehr hilfreich, dies insbesondere bei Verdacht auf Glomerulonephritis oder bei biopsisch gesicherter Nephritis.

Behandlung

Die Behandlung durch Medikamente ist oft gar nicht nötig. Bei Raynaud ist Vermeiden von Kälte- und Nässeexposition, Benützung eines „Taschenofens“, Vermeiden von Vibrationstraumen; Nikotinkarenz; Überprüfung der Medikation auf vasokonstriktorische Medikamente (insbesondere Betablocker) angezeigt. Eine systemische Pharmakotherapie ist selten hilfreich; bei schwerer Symptomatik sind Prostanoiden indiziert. Der Beginn und die Überwachung einer immunmodulatorischen Therapie der Kollagenosen ist Sache des spezialisierten Rheuma-Internisten, der auch die psychologische Begleitung koordinieren sollte. ■

Beat Müller, Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz

Kortikosteroide im rheumatologischen Alltag aus endokrinologischer Sicht

Unverzichtbare Werkzeuge des Rheumatologen

Als Medikament haben Steroide gute, schlechte und hässliche Eigenschaften. Die positiven Eigenschaften sind so bedeutend, dass sie bei ihrer Entdeckung 1950 zum Nobelpreis der Medizin geführt haben. Eindrücklich, gerade in der Rheumatologie aber auch in vielen anderen Fächern, ist der antiinflammatorische Effekt, ohne den eine moderne Medizin heute nicht mehr denkbar ist. Steroide wurden in einer Zeit eingeführt, als es noch nicht Usus war, eine Therapie streng nach Dosisfindungsstudien bzw. in randomisiert kontrollierten Interventionsstudien zu etablieren. Viel mehr wurde expertenba-

siert, aber relativ erratisch versucht, die Dosierungen festzulegen. Falls sich ein günstiger Effekt gezeigt hat (nota bene nicht plazebokontrolliert), wurde dieser im Lehrbuch in Stein gemeißelt. Die pharmazeutische Forschung entwickelte immer potentere Präparate, mit zum Teil unterschiedlicher glukokortikoider und mineralokortikoider Potenz.

Potenz der Kortikosteroide

Diese Potenzverhältnisse sind dem verschreibenden Arzt leider mitunter nicht genügend bewusst. Dabei ist zu be-

denken, dass die verschiedenen Potenzangaben aus den Kompendien sich nur schwer auf den Menschen übertragen lassen und auf experimentellen Daten des Tiers beruhen. Empirisch gelten Dosen unter 20 mg Prednison als „antiinflammatorisch“, bis 1 mg/kg als „immunmodulatorisch“, über 1 mg/kg als „immunsuppressiv“ und über 10 mg/kg als „heroisch“. Gerade bei der Sepsistherapie zeigte sich jedoch auch die Schattenseite der Steroide mit einer Exzessmortalität vor allem bei hohen Dosierungen. Dies führte, vor allem in der Intensivmedizin, zu einer beispielhaften Schwankung in der An-

wendung von Steroiden. Nicht nur im akuten Gebrauch sondern vor allem auch im chronischen Gebrauch, ist das Cushing-Syndrom die gefürchtete Spätkomplikation einer Steroidtherapie.

Das Cushing Syndrom ist mit einer stark erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet

Die 5-Jahressterblichkeit eines mit Steroidtherapie vergleichbaren Morbus Cushings mit einer täglichen Kortisolproduktion von rund 35 mg Kortisol pro Tag (entspricht rund 7,5 mg Prednison) beträgt 50 %. Somit sollte die günstige Beeinflussung der entzündlichen bzw. rheumatologischen Grundkrankheit diesen hohen Schwellenwert zumindest überbieten, um dem Grundsatz „primum nil nocere“ zu genügen. Sind Steroide unumgänglich, so sind die Nebenwirkungen zu antizipieren und adäquat zu therapieren. Blutzucker-

erhöhungen finden sich vor allem nachmittags bzw. postprandial, das Osteoporoserisiko sollte erfasst und gegebenenfalls mit Kalzium und Vitamin D sowie Biphosphonaten behandelt werden, der mineralokortikoide Effekt sowie ungünstige Effekt auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren behandelt, und die PatientInnen frühzeitig auf die zu erwartende Gewichtszunahme und Virilisierung aufmerksam gemacht werden, mit entsprechender ernährungstherapeutischer und kosmetischer Beratung. Die Infektgefahr sollte im Auge behalten und der muskulären Katabolie durch körperliche Maßnahmen entgegengewirkt werden. Nebenwirkungen auf Haut und Auge bleiben zu beachten.

Absetzen der Therapie mit Kortikosteroiden

Eine große Unkenntnis herrscht bezüglich dem sinnvollen Entzug von Stero-

iden. Entgegen der gängigen Lehrmeinungen findet sich sehr wohl auch nach kurz therapierter Kortisoltherapie die Gefahr einer akuten Hypophysennebennierenrindeninsuffizienz bei entsprechendem Auftreten von Stress. Dieser ist klinisch nur sehr schwierig im „Ruhezustand“ (d. h. mit einer basalen Kortisolmessung) zu diagnostizieren, weswegen in gezielten Fällen ein „Stresstest“ (z. B. Synacthen-Test) und vor allem bei allen Patienten eine sinnvolle Stressprophylaxe dem Patienten geschult werden muss. Hierzu sind didaktische Hilfsmittel vorhanden. Bei der Wahl des „Taperings“ bzw. der Kinetik, der Reduktion der Steroiddosis muss die Grundkrankheit von der endokrinologischen Situation unterschieden werden. Die Grundkrankheit bzw. deren Rezidivgefahr bestimmt primär, wie rasch die Steroide in einer Dosis von über 5 mg Prednison äquivalent reduziert werden können.

Es macht also keinen Sinn, eine Prednison-Dosis von 50 mg aus Angst vor Nebenniereninsuffizienz in 5 mg Schritten zu reduzieren. Erst ab 7,5–5 mg Tagesdosis sollte bei Auftreten von entsprechenden Symptomen, die für das Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz sprechen (orthostatische Hypotonie, Hypoglykämien, Stressintoleranz), die Dosierung „geapert“ werden und eben wie oben erwähnt die Stressprophylaxe eingehalten werden. ■



ZUM AUTOR
Prof. Dr. med. Beat Müller

Chefarzt
Medizinische Klinik
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse
5001 Aarau
Schweiz
Fax: ++41/62/838 69 45
E-Mail: beat.mueller@ksa.ch

Manfred Herold, Rheumaambulanz & Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Retardiertes Prednison bei rheumatoider Arthritis

Prednison MR (Modified Released) und Morgensteifigkeit bei rheumatoider Arthritis

Die klinischen Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA; auch chronische Polyarthritis, cP) zeigen eine auffallende Tagesrhythmik mit stärkster Krankheitsaktivität in den frühen Morgenstunden (Abb. 1). Die von den Patienten beklagte, zum Teil über Stunden anhaltende Morgensteifigkeit ist eines der diagnostischen Kriterien der Krankheit. Falls die Krankheitssymptome nur mit begleitender Steroidgabe beherrscht werden können,

nehmen die Patienten üblicherweise das Steroidpräparat am Morgen ein, um die vor allem am Morgen stark imponierenden Beschwerden rasch zu lindern. Der Zirkadianrhythmus der endogenen Plasmakortisolkonzentrationen mit höchsten Werten in den frühen Morgenstunden zählt zu den markantesten erkennbaren Tagesrhythmen des Menschen. Bei Patienten mit aktiver RA werden neben einem gestörten Zirkadianrhythmus der endoge-

nen Steroidhormone auch ein verminderter Kortisolrespons und damit ein relativer Kortisolmangel diskutiert (Abb. 2).

So hoch wie notwendig und so niedrig wie möglich

Kortison wurde bereits 1948 durch den amerikanischen Arzt Philipp Hench an der Mayo Klinik in Rochester, USA, in die Therapie der RA eingeführt. Nach ei-

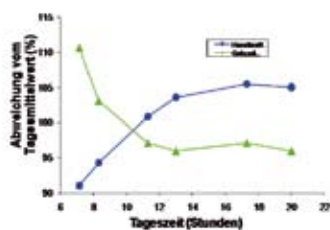


Abb. 1: Änderung von Handkraft und Gehzeit während des Tages bei einem 64-jährigen Mann mit langjähriger chronischer Polyarthritis im fortgeschrittenen Stadium

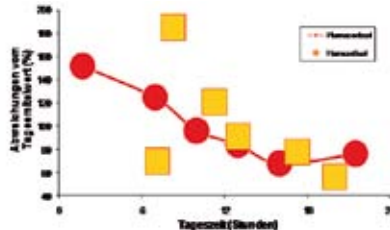


Abb. 2: Tageszeitliche Änderung der Kortisolkonzentration im Plasma und der Kortisolausscheidung im Harn bei einem 64-jährigen Mann mit langjähriger chronischer Polyarthritis im fortgeschrittenen Stadium

ner anfänglichen enthusiastischen Phase folgten rasch Jahre der Ernüchterung auf Grund der bereits von Hench beobachteten schweren Nebenwirkungen auf exzessive Steroidgabe. Aus dieser Erfahrung resultierte die Regel, Kortikosteroide in Dosen so hoch wie notwendig aber so niedrig dosiert wie möglich anzuwenden. Kortikosteroide sind unverändert die wichtigste und am häufigsten verwendete antiinflammatorische Substanzklasse mit anhaltend steigender Anwendung. Neure Studien belegen, dass Kortison niedrig dosiert (< 7,5 mg Prednisolonäquivalente) begleitend zur Basistherapie die radiologische Progredienz der RA zusätzlich reduziert. Evident bleibt die Frage, ob die Steroidtherapie weiter verbessert werden

kann. Zur Optimierung der konventionellen Glukokortikoidtherapie wurde eine neue retardierte Präparationen entwickelt, aus der das Kortison (Prednison) in verzögerter Form freigesetzt wird (modifizierte Freisetzung; in der englischen Sprache modified released form oder MR tablet; Prednisone MR).

Nachahmung des physiologischen Rhythmus der Kortisolausschüttung

Prednison MR setzt etwa 4 Stunden nach der Einnahme Prednison frei. Bei Einnahme der Tablette vor dem zu Bett Gehen wird Prednison etwa ab 2.00 Uhr freigesetzt. Damit entspricht der Glukokortikoidanstieg im Blut weitgehend dem

natürlichen Tagesrhythmus und dem zeitlichen Auftreten der klinischen Symptome, die beide in den frühen Morgenstunden ihre Maximalwerte erreichen. Bei der üblichen Einnahme der Kortikosteroide am Morgen wird der Tagesrhythmus der klinischen Symptomatik nicht adäquat kontrolliert. Durch die neue retardierte Präparation von Prednison MR wurde eine Verbesserung im Nutzen-Risiko-Verhältnis der Prednisontherapie der RA erwartet.

Studienlage

In einer doppelblind geführten randomisierten und kontrollierten Multizenterstudie wurden 288 Patienten mit RA entweder mit Tabletten vom Typ Prednison MR oder mit üblichen Prednison Tabletten, die das Medikament sofort freisetzen, behandelt. Prednison MR wurde vor dem Schlafengehen eingenommen, das Vergleichspräparat wie gewohnt am Morgen nach dem Aufstehen. Jeder Studienteilnehmer musste also 2 Tabletten täglich einnehmen; entweder Prednison MR am Abend und Plazebo am Morgen oder Plazebo am Abend und Verum am Morgen. Die Studiendauer war 12 Wochen, primäres Studienziel war der Einfluss auf die Dauer der Morgensteifigkeit.

Resultate

Mit Prednison MR zeigte sich eine rasche und signifikante ($p = 0,07$) Verbesserung der Morgensteifigkeit (Lancet 2008;371:205-14). Die neue retardierte Präparation zeigte gute Verträglichkeit, keine zusätzlichen unerwünschten Nebenwirkungen und wurde als angenehmer Einnahmemodus empfunden. ■



ZUM AUTOR
Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold

Rheumaambulanz & Rheumalabor
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Fax: ++43/512/504-24213
E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at

Fachkurzinformation

MabThera 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, MabThera 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Lösung enthält 10 mg/ml Rituximab. Jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg/500 mg 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 (NHL):** 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 als Monotherapie 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 für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)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 Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen: Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. **Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. - Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). - Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association 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:** Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01X C02. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

ACPA – ein Parameter zur Verlaufskontrolle der chronischen Polyarthrites?

Kein Informationsgewinn durch mehrfache Bestimmung von anti-CCP Antikörpern im Krankheitsverlauf der chronischen Polyarthrites (cP)

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) haben einen hohen Stellenwert bei der Diagnose der cP (rheumatoide Arthritis, RA). Mit einer Spezifität von annähernd 99 % und einer Sensitivität von etwa 70 % stellen sie den verlässlichsten laborchemischen Parameter zur Diagnose dar. Die Sinnhaftigkeit einer wiederholten Bestimmung des Antikörpertiters im Verlauf der Krankheit oder der Behandlung wird aber kontroversiell diskutiert. Wir haben in einer retrospektiven Auswertung der Krankenkarteien aller Patienten, die bisher in unserem Labor mehrfach auf anti-CCP Antikörper getestet wurden, zu klären versucht, ob die wiederholte Bestimmung der anti-CCP Titer zu einer Befunderweiterung führt.

Ausgewertet werden konnten 203 Patienten, bei denen klinisch die Diagnose einer chronischen Polyarthrites gestellt oder im Arztbrief der dringende Verdacht auf diese Erkrankung geäußert wurde und bei denen mindestens zwei Messwerte im Abstand von 6 Monaten oder mehr vorhanden waren. Weder die klinische Aktivität gemessen über den DAS-28, noch der serologische Entzündungsmarker CRP zeigen eine Korrelation mit den gemessenen anti-CCP Konzentrationen (Abb. 1).

Methode und Resultat

Um die gemessenen anti-CCP Konzentrationen mit dem klinischen Verlauf der Patienten zu vergleichen, wurden die Probenpaare in drei Gruppen (deutliche Besserung, keine eindeutige Änderung,

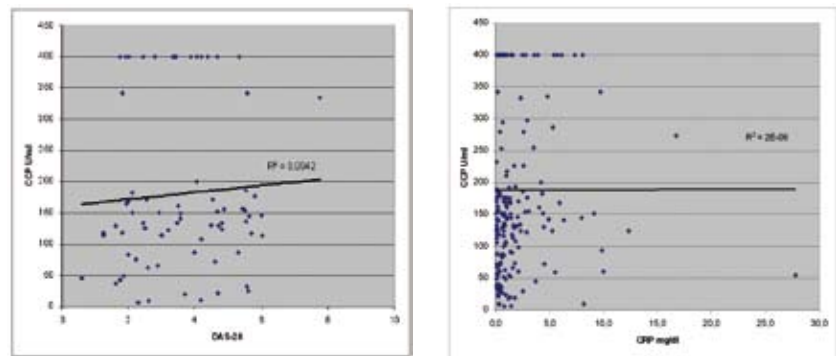


Abb. 1: Fehlende Korrelation zwischen den anti-CCP Konzentrationen und den Aktivitätsparametern DAS-28 (Disease Activity Score) und CRP

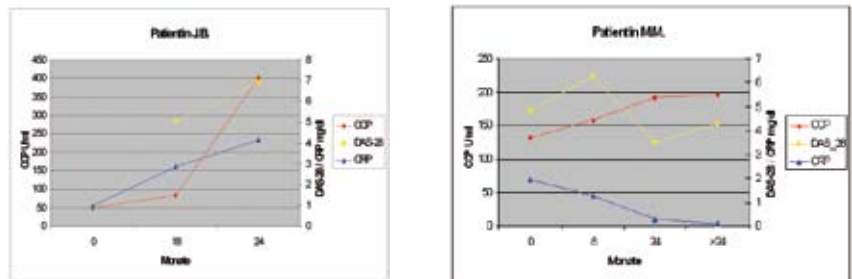


Abb. 2: Exemplarische Verläufe der anti-CCP Antikörper Titer zweier Patienten. a) incipiente cP mit beginnender Antikörperbildung b) divergierender Verlauf der Aktivitätsparameter und der Antikörperkonzentration

deutliche Verschlechterung) eingeteilt. In jeder dieser 3 Gruppen zeigten sich in der überwiegenden Zahl der Vergleiche keine Unterschiede und nur zu einzelnen Zeitpunkten signifikante Differenzen zwischen den anti-CCP Konzentrationen.

Unsere Ergebnisse bringen ausreichend Erklärung für die unterschiedlich publizierten Ergebnisse sowohl einer signifikanten Änderung als auch einer gleich

bleibenden Konzentration von anti-CCP im Krankheitsverlauf. Die Auswertung unserer Daten bestätigt auch die vorherrschende Meinung, dass der Titer der anti-CCP Antikörper in keinem direkten Zusammenhang mit der klinischen Aktivität der chronischen Polyarthrites steht (Abb. 2).

Schlussfolgerung

Die Messung von ACPA, derzeit sind am Markt Testsysteme für die Bestimmung von anti-CCP und anti-MCV Antikörper erhältlich, ist ein wichtiges Hilfsmittel zur raschen Diagnosefindung. Eine wiederholte Messung von anti-CCP oder anti-MCV Antikörpern bringt aber keinen weiterführenden Nutzen in der Patientenbetreuung und lässt auch keinen brauchbaren Rückschluss auf die Aktivität der Grunderkrankung zu.



ZUM AUTOR
Werner Klotz

Rheumaambulanz & Rheumalabor
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Fax: ++43/512/504-24213
E-Mail: werner.klotz@i-med.ac.at

Hans Kiener, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Univ. Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Systemische Sklerose

Update von der „Scleroderma Trial and Research Group“ (EUSTAR)

Die Sklerodermie ist eine seltene, generalisierte Bindegewebserkrankung die durch eine Vaskulopathie (Raynaud-Syndrom, Mikroangiopathie, renale Krise, pulmonal-arterielle Hypertension) und eine Fibrose der Haut sowie innerer Organe (interstitielle Lungenfibrose, Ösophagusmotilitätsstörung) gekennzeichnet ist. Die vielfältigen und komplexen Probleme, die mit der Erkrankung verbunden sind, stellen nach wie vor eine Herausforderung für den klinisch tätigen Rheumatologen dar.

EUSTAR 2003 gegründet

Mit Unterstützung der European League Against Rheumatism (EULAR) wurde 2003 die Euler Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) gegründet. Mit der Zielsetzung, in einem internationalen Forschungsverband möglichst viele Patienten mit Sklerodermie zu erfassen, wurden mittlerweile in über 120 Zentren 6000 Patienten in anonymisierter Form dokumentiert. Diese Datenbank soll über

eine koordinierte Bündelung der Forschungsaktivitäten beitragen, günstigere Voraussetzungen für die Verbesserung der Behandlungskonzepte und der Lebensqualität von Patienten mit Sklerodermie zu schaffen. Bislang erfolgte die Datenerfassung auf Formblättern, die dem koordinierenden Zentrum (Florenz) übermittelt wurden. Aktuell wird eine internetbasierte Online-Datenbank, die das Datenmanagement erleichtern soll, aufgebaut.

Datenbank und Schulung

Die Arbeit von EUSTAR wird von einem gewählten Steering-Committee koordiniert. Durch regelmäßige, zweimal jährlich stattfindende Treffen der EUSTAR-Mitglieder wird die Kooperation zwischen den Zentren gefördert, die klinische Sklerodermie-Forschung gestärkt. In speziell für den rheumatologischen Nachwuchs ausgerichteten Schulungsprogrammen wird das klinische Wissen weitergegeben und das wissenschaftliche Interesse an dieser Erkrankung geweckt. Die EUSTAR-Initiative leistet somit einen unschätzbaren wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Betreuung von Patienten mit Sklerodermie. ■

Weitere Informationen:
www.eustar.org



ZUM AUTOR
Priv.-Dozent Dr. Hans Kiener

Klinische Abteilung für Rheumatologie
Univ. Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Fax: ++43/1/40400-4306
E-Mail: hans.kiener@meduniwien.ac.at

Thomas Haueis, Rheumaambulanz & Rheumalabor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Hilft Krallendorn® auch bei Arthrosebeschwerden?

Durch seine immunmodulatorische Wirkung kann Krallendorn® in die inflammatorischen Prozesse eingreifen

Krallendorn®-Kapseln (Fa. Immodal; Inhalt = Trockenextrakt, gewonnen aus der südamerikanischen Pflanze Unca-

ria tomentosa) sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) als Zusatzbehandlung zu einer antirheumatischen Ba-

sistherapie und bedarfsorientierten Schmerztherapie zugelassen. Basierend auf unseren Erfahrungen haben wir gezielt bei Patienten mit RA und gleichzeitig bestehenden Arthrosebeschwerden im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung untersucht, ob eine ergänzende Therapie mit Krallendorn® eine Verbesserung von Gelenksbeschwerden einer gleichzeitig bestehender Fingergelenksarthrose bringt. Erfasst wurden die Daten mit dem validierten Fragebogen SF-SACRAH. Insgesamt 34 Patienten (27 Frauen und 7 Männer) im Alter von 31 bis 85 Jahren (Mittelwert \pm SD = 61,3 \pm 11,9 Jahre; Medi-



ZUM AUTOR
Dr. Thomas Haueis

Rheumaambulanz & Rheumalabor
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Fax: ++43/512/504-24213
E-Mail: thaueis@aon.at
E-Mail: Thomas.Haueis@i-med.ac.at

an 64 Jahre) erhalten eine Therapie mit Krallendorn® in der empfohlenen Dosierung 3 x 1 Kapsel täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, und 3 Monate nach Therapiebeginn wurde der Gelenksstatus gemäß SF-SACRAH und DAS-28 bestimmt, das Allgemeinbefinden mit dem vom Patienten ausgefüllten Health Assessment Questionnaire (HAQ) beurteilt, sowie die Einschätzung der Schmerzen sowohl durch den Patienten als auch durch den Arzt anhand einer visuellen Analogskala (VAS) Skala erhoben.

Nach einer bisherigen Zwischenauswertung (32 Patienten) zeigten 17 Patienten (53,1 %) eine Verbesserung, 12 Patienten (37,5 %) eine Verschlechterung und 3 Patienten (9,4 %) keine Veränderung des SF-SACRAH. 2 Patienten haben aufgrund eines ihrer Einschätzung nach mangelnden Therapieerfolgs die Anwendungsbeobachtung frühzeitig abgebrochen.

Schlussfolgerung

Eine erste Auswertung dieser noch laufenden Anwendungsbeobachtung gibt Hinweise, dass Krallendorn®-Kapseln re-

gelmäßig eingenommen auch Arthrosebeschwerden lindern. Auffallend war die von den meisten Patienten gegebene Anmerkung, dass sie sich insgesamt besser fühlen. Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung sind mit Ausnahme von 2 Patienten alle anderen Teilnehmer an einer Fortführung der Therapie über den Zeitraum von 3 Monaten interessiert, um eventuell eine Einsparung nebenwirkungsreicher NSAR zu erreichen. Die AWB war für 3 Monate angesetzt worden, da nach Angabe des Herstellers frühestens nach diesem Zeitpunkt ein Therapieerfolg beurteilt werden kann. ■

Hans-Peter Brezinschek, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Rituximab, eine Alternative zum TNF Switching

Aktuelle Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Gelenkserkrankung, die durch eine aggressive Synovitis charakterisiert ist und die unbehandelt nach längerem Verlauf zu einer irreversiblen Zerstörung sämtlicher Gelenksstrukturen führen kann. Auf Grund des fehlenden Verständnisses für die Abläufe der Erkrankung waren die ersten Therapien rein symptomorientiert. Erst mit der Einführung von Inhibitoren des Tumor-Nekrose Faktor (TNF) α konnte die RA effizient behandelt werden. Zu den derzeit eingesetzten TNF α -Blockern gehören monoklonale Antikörper wie Adalimumab und Infliximab oder der lösliche TNF α -Rezeptor antagonist Etanercept.

Bei Unwirksamkeit eines TNF-Blockers

Aus Verlaufsbeobachtungen und Langzeitstudien wird aber deutlich, dass bei etwa 30 % der mit einem TNF α -Blocker behandelten Patienten eine unzureichende Wirksamkeit des Medikaments vorliegt, und es stellt sich dann die Frage, welche therapeutischen Maßnahmen getroffen werden können. Eine Möglichkeit besteht im Wechsel auf einen anderen TNF α -Antagonisten. Dafür spricht, dass es unter den TNF α -Blockern unterschiedliche Wirkweisen gibt. Zum Beispiel binden

die monoklonalen Antikörper Adalimumab und Infliximab nur TNF α , während der Rezeptorantagonist Etanercept auch Lymphotoxin α blockiert. Die Wirkung eines 2. TNF α -Blockers, gemessen am EULAR-response, ist aber deutlich geringer. Deshalb erscheint die andere Möglichkeit, der Wechsel auf ein Biologikum mit einem anderen Wirkprinzip interessanter. Derzeit sind 2 Medikamente für die Behandlung der RA zugelassen, die nicht durch Zytokinblockierung wirken. Das eine Biologikum ist Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen B-Lymphozyten, das andere ist Abatacept, ein Hemmer der T-Lymphozyten-Kostimulation.

Unterschätzte Rolle der B-Zellen

Die Rolle der B-Lymphozyten in der Pathophysiologie der RA wird erst seit kurzer Zeit wieder höher bewertet. Mittlerweile weiß man durch entsprechende kontrollierte Studien an RA-Patienten, dass neben T-Lymphozyten und Makrophagen auch B-Zellen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RA spielen. Aufmerksam darauf wurde man durch Fallberichte von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, bei denen unter Behandlung mit Rituximab, einem B-Zell-depletierenden Antikörper, auch die gleichzeitig bestehende RA verschwand.

Am augenscheinlichsten ist die Funktion der B-Zelle bei der RA als Produzent von Autoantikörpern, allen voran dem Rheumafaktor (RF). Die Bildung großer Immunkomplexe und deren weitere Präsentation als Antigene, unter anderem durch B-Zellen, spielt eine wichtige Rolle in der Unterhaltung der entzündlichen Prozesse in der Synovia. Darüber hinaus ist der RF ein Indikator für einen aggressiveren Krankheitsverlauf. Neben den schon aus den 1940er Jahren bekannten RF konnte sich in den letzten Jahren ein weiterer RA-spezifischer Autoantikörper in der Diagnostik der Erkrankung durchsetzen. Es handelt sich dabei um einen Antikörper gegen citrullinierte Peptide (antiCCP), durch den die diagnostische Spezifität auf über 90 % erhöht wurde.

Lymphfollikelartige Strukturen als autoimmunes Reaktionszentrum

Die intensive Interaktion von B- und T-Lymphozyten spiegelt sich auch in der Entwicklung von ektopen Keimzentren wider. Bei etwa einem Drittel der RA-Patienten kommt es zu einer lymphfollikelartigen Anordnung mit Aggregaten von B-Zellen, die von T-Zellen umgeben sind. Diese Strukturen scheinen der Hauptort des autoimmunen Prozesses zu sein, da diese anatomische Struktur die Affinitätsreifung

von Antikörpern und die Ausdifferenzierung von B-Zellen erlaubt. Weiters sind aktivierte B-Zellen auch als Zytokinproduzenten nicht zu unterschätzen. Sie sezernieren TNF α , Lymphotoxin und Interleukin6. Es liegen nun mehrere Arbeiten vor, die bei RA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf einen TNF α -Blocker untersuchten, welche Auswirkung auf die Krankheitsaktivität der Wechsel zu Rituximab oder einem zweiten TNF α -Antagonisten hat.

Ein Wechsel auf Rituximab ist bei Nichtansprechen der Standardtherapie besonders vielversprechend

Es zeigte sich, dass RA-Patienten, die nach einem TNF α -Versagen mit Rituximab behandelt wurden, signifikant ge-

ringere DAS28-Werte hatten, als Patienten die auf einen 2. TNF-Blocker wechselten. Bei Subgruppenanalysen profitierten besonders die Patienten vom Wechsel auf den B-Zell-depletierenden Antikörper, die von Beginn an keine Besserung auf den TNF α -Blocker hatten. Bei Patienten, die durch andere Gründe (z. B. unerwünschte Nebenwirkungen) wechseln mussten, fand sich kein signifikanter Unterschied im DAS28 zwischen beiden Behandlungsstrategien. Ebenso war es für den weiteren Verlauf unerheblich, welche zusätzlichen Basistherapeutika die Patienten erhielten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für RA-Patienten nach dem Versagen eines TNF-Blockers der Wechsel zu Rituximab Erfolg versprechender ist als der Versuch einen anderen TNF α -Hemmer einzusetzen. ■



ZUM AUTOR
ao. Univ.Prof. Dr. Hans-Peter Brezinschek

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
Fax: +43-316-385-6853
E-Mail: hans-peter.brezinschek@meduni-graz.at

Christian Dejaco¹, Christina Duftner¹, Michael Schirmer^{1,2}
¹Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt, Abteilung für Innere Medizin, ²Abteilung für innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck

TNF-Receptor-Associated Periodic fever Syndrome (TRAPS)

Verursacher ist neue Mutation des TNF α -Rezeptors

Das tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS) ist das häufigste autosomal dominant vererbte chronische Fiebersyndrom. TRAPS wird durch eine Mutation des TNFRSF1A Gens verursacht, welches auf Chromosom 12p13 lokalisiert ist und den 55-kDa TNF Rezeptor (TNFRSF1A, CD120a) kodiert. Bei bereits bekannten Mutationen des TNFRSF1A Gens wurde neben einer reduzierten enzymatischen Spaltung (Shedding) des 55-kDa TNF Rezeptors auch eine veränderte Aktivierung von NF- κ B, eine Störung des intrazellulären Transports des TNF α Rezeptors und eine Reduktion der TNF α induzierten Apoptose beobachtet.

Österreichische Familie mit TRAPS

Ziel der hier beschriebenen Studie war die klinische und funktionelle Beschreibung einer neuen Mutation, nämlich der p.Val173 \rightarrow Asp-Substitution in einer österreichischen Familie mit TRAPS. Vier Familienmitglieder (Mutter, 2 Söhne,

Tochter) mit der p.Val173 \rightarrow Asp-Mutation wurden mit 22 gesunden Kontrollen verglichen. Das Shedding des 55-kDa TNF Rezeptors wurde mittels PMA-Stimulation von Monozyten und anschließender Durchflusszytometrie analysiert, die Messung des solublen 55-kDa TNF-Rezeptors erfolgte mittels ELISA und zur Apoptoseinduktion wurden periphere Blutzellen mit TNF α behandelt und anschließend mit AnnexinV gefärbt.

Assoziation mit schwerwiegenden Erkrankungen

Die Ergebnisse der genetischen Untersuchung zeigten, dass die p.Val173 \rightarrow Asp-Mutation vom Exon 6 des TNFRSF1A-Gens kodiert wird. Klinisch hatten alle Patienten mit der p.Val173 \rightarrow Asp-Mutation TRAPStypische Symptome wie periodische Fieberschübe, Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, Konjunktivitis und Exantheme. Alle Patienten zeigten eine beschleunigte Blutsenkung (BSG: 60-72mm/ Stunde) und erhöhte C-reaktives Protein-Werte (CRP:

2.6-26.8 mg/dl). Vaskuläre Komplikationen wurden bei 2 Patienten beobachtet: ein letaler Myokardinfarkt der Tochter mit 22 Jahren und eine Beinarterienthrombose rechts beim älteren Bruder. Da der Einsatz von NSARs und Steroiden wenig erfolgreich war, wurde eine Therapie mit Etanercept (2 x 25 mg pro Woche) begonnen, wodurch es zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung kam. Im Verlauf von 18 Monaten trat kein Fieberschub mehr auf und die BSG (4-16 mm/ Stunde) und das CRP (0.1-1.0 mg/dl) normalisierten sich.

Analyse der Pathomechanismen

In den funktionellen Analysen zeigte sich bei den TRAPS-Patienten ein reduziertes Shedding des 55-kDa TNF-Rezeptors [Differenz der mittleren Fluoreszenz-Intensität vor und nach Stimulation: +0.2 Einheiten (Patienten) versus -2.7 Einheiten (Kontrollen)]. Die medianen Serumspiegel der solublen Form des 55-kDa TNF Rezeptors unterschieden sich

zwischen Patienten und Kontrollen nicht und die TNF- α medierte Apoptose war bei Patienten und Kontrollen vergleichbar.

In Summe zeigten TRAPS-Patienten mit der p.Val173→Asp-Mutation neben TRAPStypischen Symptomen auch ein erhöhtes

thromboembolisches Risiko. Funktionell wurde ein reduziertes Shedding des 55-kDa TNF-Rezeptors von Monozyten beobachtet. Die Behandlung der Patienten mit Etanercept führte zur dauerhaften Hemmung der Autoinflammation. ■



ZUM AUTOR
Dr. med. univ. Christian Dejaco, PhD

Krankenhaus der Elisabethinen
Abteilung für Innere Medizin
Völkermarkterstrasse 15-19
A-9020 Klagenfurt
Fax.: +43-463-5830159
E-Mail: christian.dejaco@ekh.at

Publiziert in: Stojanov S and Dejaco C, Huss K, Duftner C, Belohradsky BH, Herold M, Lohse P, Schirmer M. Clinical and functional characterization of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with TNF receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment. Ann Rheum Dis 2008; 67:1292-8

Johannes Grisar, Klin. Abt. f. Rheumatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin III, Wien

Systemic lupus erythematosus patients exhibit functional deficiencies of endothelial progenitor cells

Endotheliale Progenitorzellen und ihr möglicher Zusammenhang mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko von SLE-Patienten

Endotheliale Progenitorzellen (EPZ) sind sich aus Stammzellen differenzierende Zellen, die die Fähigkeit besitzen nach Migration in vorwiegend ischämisches Gewebe ebendort neue Gefäße zu bilden (Vaskulogenese). Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Spiegel dieser Zellen im Blut einen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen darstellen. Für mehrere chronisch entzündliche Autoimmunerkrankungen konnte gezeigt werden, dass die Spiegel dieser Zellen im peripheren Blut vermindert sind. Da der systemische Lupus erythematosus (SLE) mit einem teilweise stark erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, interessierte uns, ob es auch bei dieser Erkrankung quantitative oder funktionelle Veränderungen der EPZ gibt.

Untersuchungen an den endothelialen Progenitorzellen

Wir quantifizierten daher die EPZ bei 31 weiblichen SLE Patientinnen anhand einer Dreifachfärbung (CD34/KDR/CD133) mittels Fluoreszenz-aktiviertem Zell-Sorting (FACS) sowie in einem Zellkulturassay (Colony forming Unit Assay). Weiters wurden die Adhäsionsfähigkeit und die Migration der EPZ untersucht. In in vitro Experimenten wurde die Wirkung von Chloroquin auf kultivierte EPZ analysiert indem während der Kulturperiode verschiedene Konzentrationen Chloroquin zugefügt wurden. Wir konnten zeigen, dass die Spiegel der zirkulierenden EPZ sich weder im FACS ($0,045 \pm 0,006$ % der Zellen der Lymphozytenpopulation bei SLE gegen $0,036 \pm 0,007$ % bei Gesunden) noch in der

Zellkultur (18 ± 3 vs. 15 ± 2 Kolonien/Platte) von denen eines alterskontrollierten gesunden Kontrollkollektivs unterscheiden.

Signifikant verminderte EPZ-Spiegel bei Immunsuppression mit Chloroquin

Innerhalb der SLE-Patienten hatten aber jene, die eine Immunsuppression mit Chloroquin erhielten signifikant niedrigere EPZ-Spiegel ($0,024 \pm 0,008$ % gegen $0,058 \pm 0,005$ %, $p < 0,05$). Zusätzlich war auch die Kapazität von EPZ, die von SLE Patienten isoliert wurden sich an Endothelzellen anzuhaften, im Vergleich zu Gesunden deutlich reduziert ($19,2 \pm 3,5$ % gegen $36,6 \pm 5,2$ % EPZ/Gesichtsfeld, $p < 0,02$). Auch das Migrationsverhalten von SLE-EPZ (56 ± 6 gegen 121 ± 28 EPZ/Gesichtsfeld, $p < 0,02$) war deutlich vermindert. Weiters wurde die Formierung von Kolonien sowohl bei SLE Patienten als auch bei Gesunden durch die Zugabe von Chloroquin gehemmt.

Zusammenfassend sind die EPZ bei SLE Patienten deutlich beeinträchtigt; zwar konnten wir normale Spiegel dieser Zellen bei SLE Patienten zeigen, jedoch waren die funktionellen Eigenschaften dieser Zellen deutlich reduziert. Dies könnte ein wichtiger Aspekt für das deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko beim SLE sein. ■



ZUM AUTOR
Dr. Johannes Grisar

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: johannes.grisar@meduniwien.ac.at

Published in Rheumatology 2008;47: 1476-83.

Sjögren Syndrom und anti-SS-A/Ro Antikörper

Korrelation zwischen Antikörpertiter und bioptisch gesichertem SS ist leider nicht gegeben

Das Sjögren Syndrom (SS) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen. Die Diagnose stützt sich gemäß den aktuellen europäisch-amerikanischen Klassifikationskriterien (Ann Rheum Dis 2002) auf die klinischen Symptome der exokrinen Insuffizienz, den objektiven Nachweis der eingeschränkten Drüsenfunktion, den histologischen Nachweis fokaler Lymphozyteninfiltrate und den Nachweis spezifischer Antikörper gegen SS-A/Ro oder SS-A/Ro und SS-B/La. Diese spezifischen Autoantikörper sind bei etwa 2/3 der Patienten vorhanden. Trotz der hohen diagnostischen Bedeutung der Autoantikörper für die Diagnose des SS werden diese Autoantikörper häufig auch bei anderen Erkrankungen gefunden. Unklarheit besteht aber bezüglich der Frage, ob sich Patienten mit SS von anderen Autoimmunerkrankungen in der Höhe des Antikörpertiters unterscheiden.

Diagnostik mittels ELISA und Immunfluoreszenz

In der Routinediagnostik werden die indirekte Immunfluoreszenz auf HEp-2 Zellen und die gezielte immunologische Bestimmung mit ELISA-Methoden am häufigsten verwendet. Von 199 Patien-

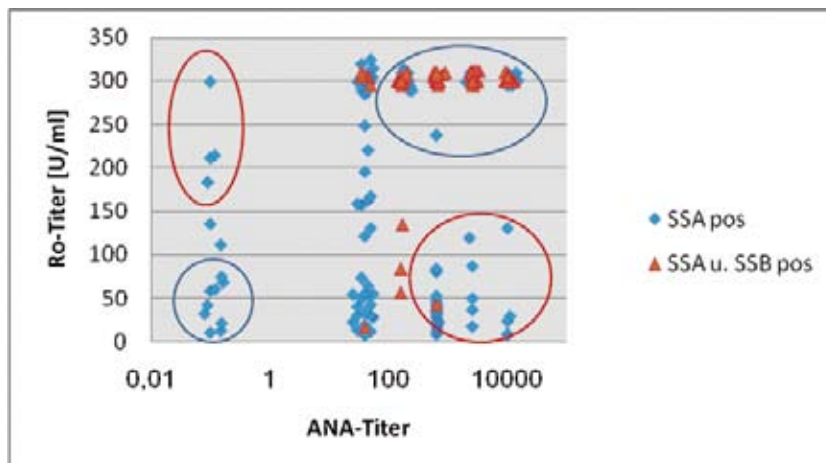


Abb. 1: Fehlende Korrelation zwischen den SSA/Ro Antikörperkonzentration gemessen im ELISA und der ANA-Titerhöhe, bestimmt mit indirekter Immunfluoreszenz auf HEp-2 Zellen

ten, die nach der ELISA-Methode anti-SS-A/Ro positiv waren, konnte nur bei 138 Patienten auch auf den HEp-2 Zellen ein positiver ANA Befund erhoben werden. Dabei zeigt sich deutlich, dass die Mehrheit der Patienten sowohl mit gesichertem SS als auch jene ohne Hinweis auf eine Kollagenose Antikörpertiter im oberen Messbereich aufweisen. Seren mit niedrig positiven Titern stammten allerdings überwiegend von Patienten ohne Kollagenose. Zwischen den beiden Messmethoden besteht eine schlechte Korrelation

bezüglich Antikörperkonzentration. HEp-2 negative Proben zeigen zum Teil hoch positive SS-A/Ro Antikörper im ELISA (Abb. 1).

SS-A/Ro ist als alleiniger Test nicht ausreichend

Unter den bioptisch gesicherten SS Patienten waren 45 % in der indirekten Immunfluoreszenz ANA positiv, im ELISA hingegen 70 % positiv bezüglich SS-A/Ro Antikörper. Andererseits war aber nur bei 22 % der SS-A/Ro hoch positiven Patienten ein SS diagnostiziert worden. Diese Ergebnisse bestätigen, dass der Nachweis von SS-A/Ro Antikörper auch in hoher Konzentration nicht unbedingt die Diagnose Sjögren-Syndrom bedeutet, bei entsprechendem klinischem Verdacht die zusätzliche SS-A/Ro Antikörper Bestimmung aber auch bei negativem ANA Screening auf der HEp-2 Zelle sinnvoll ist.



ZUR AUTORIN
 cand. med. Miriam-Elisabeth Bergmann

Rheumaambulanz & Rheumalabor
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35
 6020 Innsbruck
 Fax: ++43/512/504-24213
 E-Mail: miriam-elisabeth.bergmann@student.i-med.ac.at

Fachkurzinformation

Krallendorn®-Kapseln

Bezeichnung des Arzneimittels: Krallendorn®-Kapseln. **Zusammensetzung:** 1 Kapsel enthält 20 mg eines wässrig-sauer extrahierten Trockenextraktes aus Radix Uncariae tomentosae (Willd) DC. mod.pent., eingestellt auf mind. 13 mg/g pentazyklische Oxindolalkaloide und max. 0,5 mg/g tetrazyklische Oxindolalkaloide. **Hilfsmittel:** **Kapselinhalt:** Ascorbinsäure, Lactose wasserfrei, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliziumdioxid. **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid. **Anwendungsgebiet:** Zusatzbehandlung zu einer antirheumatischen Basistherapie und im Bedarfsfall einer Schmerztherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Präparats. Aus grundsätzlichen Überlegungen sollten KRALLENDORN®-Kapseln bei Patienten mit Fremdorgantransplantaten oder nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation nicht angewandt werden. Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor. **Schwangerschaft und Stillperiode:** Es liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität vor. Da die derzeit vorliegenden Daten für eine sichere Beurteilung nicht ausreichen, sollten Krallendorn®-Kapseln während der Schwangerschaft und Stillperiode nicht gegeben werden. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gewöhnungseffekte und besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der Austria-Codex Fachinformation zu entnehmen. Hersteller und Zulassungsinhaber:** IMMODAL Pharmaka GmbH, Volders, Österreich. **Packungsgrößen:** 30 und 90 Kapseln. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig.

Adalimumab (Humira®) – Update

Aktuelle Daten zur Langzeittherapie

Adalimumab ist ein gegen TNF α gerichteter, monoklonaler Antikörper, der in der Europäischen Union zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA), der ankylosierenden Spondylitis (AS), der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Crohn, der Psoriasis und seit kurzem der JIA bei Kindern von 13 bis 18 Jahren zugelassen ist.

Juvenile idiopathische Arthritis

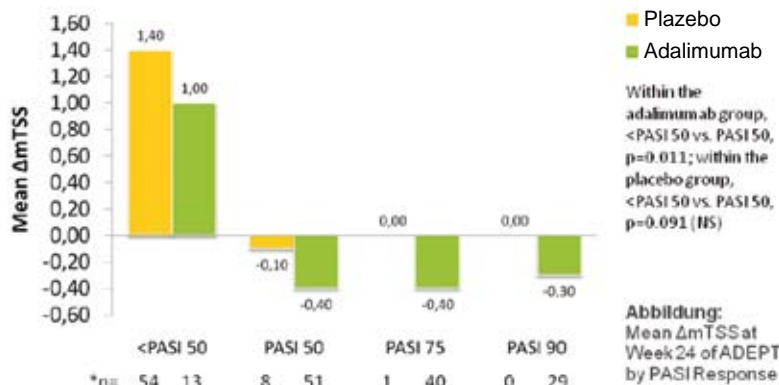
Lovell et al.¹ untersuchten in ihrer Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab in der Behandlung der polyartikulären JIA. In diese multizentrische Studie wurden 171 Patienten im Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit aktiver polyartikulärer JIA, die bereits mit NSARs vorbehandelt worden waren, inkludiert. Während der ersten 16-wöchigen, offenen Studienphase erhielten die Teilnehmer alle zwei Wochen 24 mg/m² KO (Körperoberfläche, max. s.c. 40mg) Adalimumab entweder mit oder ohne zusätzliches Methotrexat (MTX). Im anschließenden über 32 Wochen laufenden, doppelblinden Abschnitt der Studie erfolgte die Randomisierung in vier Gruppen, die entweder Adalimumab oder Plazebo, mit oder ohne MTX erhielten.

Nach der 16-wöchigen offenen Eingangsphase wiesen 94 % der Patienten aus der Adalimumab plus MTX-Gruppe und 74 % aus dem Arm ohne MTX einen ACRpedi 30-Therapieresponse auf und konnten für die anschließende, doppelblinde Phase randomisiert werden. Unter jenen Patienten, die kein MTX erhalten hatten, kam es bei 43% in der Adalimumab-Gruppe und 71% im Plazebo-Arm zu einem neuerlichen Krankheitsschub (p=0,03).

Von jenen Patienten in der MTX-Gruppe, die gleichzeitig Adalimumab erhielten, erlitten 37 % einen Krankheitsschub, im Vergleich zu 65 % Plazebo (p=0,02).

Nach insgesamt 48 Wochen war bei Patienten, die MTX erhalten hatten, der Anteil jener, bei denen ein ACRpedi 30,50,70,90-Therapieansprechen zu beobachten war, signifikant höher, wenn sie mit Adalimumab und nicht mit Plazebo behandelt worden waren. Ohne MTX zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Therapieansprechen zwischen dem Adalimumab- und dem Plazebo-Arm. Im Rahmen der zweijährigen offenen Exten-

ADEPT: Wirksamkeit auf die Haut ist verbunden mit der radiographischen Hemmung (Abst. #1098)



Referenz: Choy E et al.: Improvement in Psoriasis Is Associated With Long-Term Inhibition of Radiographic Progression in Patients With Psoriatic Arthritis Receiving Adalimumab (HUMIRA®) poster presented at ACR 2008, abst. #1098

sionsphase der Studie konnte gezeigt werden, dass das ACRpedi-Ansprechen auf die Adalimumab-Therapie sowohl mit als auch ohne MTX über zwei Jahre beibehalten werden konnte.

Rheumatoide Arthritis

Dass Adalimumab die radiographische Progression bei Patienten mit früher RA und normalen CRP-Konzentrationen effektiver hemmt als MTX, konnten Emery et al. in der zweijährigen PREMIER-Studie² zeigen. Die stärkste Hemmung der radiographischen Progression wurde bei Patienten, die Adalimumab plus MTX erhalten hatten, beobachtet. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob nach 26 Wochen ein normaler CRP-Wert erreicht werden konnte oder nicht.

Um Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie über lange Zeit zu prüfen, wurde an die zweijährige PREMIER-Studie eine dreijährige offene Extensionsphase angeschlossen³. Nach fünf Jahren wiesen 54% der Patienten mit früher RA, die ab Studienbeginn mit Adalimumab plus MTX behandelt worden waren, keine radiographische Progression auf. Trotz der Möglichkeit, in der offenen Phase mit Adalimumab behandelt zu werden, war die Progression jener Patienten, die ursprünglich MTX alleine erhalten hatten, im Vergleich zu jenen mit initialer Kombinationstherapie erhöht. Diese Kombination von Adalimumab plus MTX während der ersten zwei Jahre erbrachte die besten Ergebnisse im Sinne einer Verbesserung oder Erhaltung der Gelenkfunktion über fünf Jahre.

Ankylosierende Spondylitis

In der ATLAS-Studie⁴ (Adalimumab Trial Evaluating Longterm Efficacy and safety in AS), in die insgesamt 315 Patienten mit AS inkludiert waren, konnten Van der Heijde et al. zeigen, dass die Behandlung mit Adalimumab die Anzeichen und Krankheitssymptome der Patienten mit anhaltender Wirksamkeit über drei Jahre reduziert. Dabei erlangten mehr als 50 % der Patienten eine dauerhafte Reduktion der Krankheitsaktivität gemessen am BASDAI 50 (Bath AS disease Activity Index). Bei einem von drei Patienten konnte durch die Langzeittherapie mit Adalimumab partielle Remission (ASAS PR) erzielt werden.

Im Rahmen der EULAR Jahrestagung 2008 wurden die Sicherheitsdaten für Adalimumab in der Langzeittherapie der AS aus der Extensionsphase ATLAS-Studie präsentiert⁵. So wie in der Doppelblind-Phase waren während der Extensionsphase die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis (29%), Infektionen der oberen Atemwege (21%) sowie Kopfschmerzen (18%). Auch während der dreijährigen Langzeitbeobachtungen wurden keine neuen, mit der Adalimumab-Therapie assoziierten Nebenwirkungen beobachtet.

RHAPSODY⁶ (Review of Safety and Effectiveness with Adalimumab in Patients With Active Ankylosing SpOndYlitis) ist mit 1.250 eingeschlossenen Patienten die größte Studie an Patienten mit fortgeschrittener radiographischer AS. Nahezu ein Drittel der inkludierten Patienten wiesen in ihrer Anamnese eine mit AS assozii-

ierte Komorbidität wie entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis oder Uveitis auf.

In RHAPSODY konnte gezeigt werden, dass Adalimumab effektiv in der Therapie der fortgeschrittenen AS, auch bei Patienten, bei denen mehr als 80 % der Wirbel von strukturellen Veränderungen betroffen sind, ist. Darüber hinaus war nach 12-wöchiger Adalimumab-Therapie der Einfluss der entzündlichen Darmerkrankungen substanzial vermindert, die Psoriasis deutlich verbessert sowie die Rate von anterioren Uveitis um mehr als 50% signifikant reduziert.

Psoriasis Arthritis

In der 24-wöchigen ADEPT (ADalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial)-Studie konnte gezeigt werden, dass 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen sowohl die Arthritis als auch die Psoriasis signifikant verbessert⁷. Die Verbesserung der Psoriasis, erhoben mittels des PASI, ist dabei mit der Hemmung der radiographischen Progression assoziiert. Choy et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen PASI-Scores und radiographischer

Progression nach 144 Wochen einer Adalimumab-Therapie⁸. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die ein PASI-Therapieansprechen über die 144 Wochen aufwiesen, auch eine Hemmung der radiographischen Progression hatten. Darüber hinaus sah man, dass Patienten mit einem geringeren Therapieansprechen als PASI 50 mehr radiographische Progression aufwiesen, als Patienten mit einem PASI-Ansprechen über 50% (Abb.).

Diese Resultate weisen darauf hin, dass die Verbesserungen der Hauterkrankung ein Indikator für die Hemmung der radiographischen Progression sein könnte.

Einfache und komfortable Anwendung

Adalimumab steht zur subkutanen Injektion in Form einer Fertigspritze oder eines Pens zur Verfügung. Kivitz et al. kamen in einer Untersuchung zu dem Schluss, dass Patienten die Applikation von Adalimumab mittels des Pens bevorzugen, da die Injektion weniger schmerzhaft, einfacher und komfortabler im Vergleich zur Fertigspritze ist⁹.

So bietet Adalimumab (HUMIRA) durch Zulassung diverser Indikationen, Wirkung auf extraskeletale Manifestationen, langjährige Sicherheitsdaten und eine einfache Applikationsweise ein umfangreiches Gesamtpaket.

REFERENZEN

1. Lovell et al.: N Engl J Med. 2008; 359(8):810-20
2. Emery et al.: ACR-Jahrestagung 2008, Poster 997
3. Bredveld et al.: ACR-Jahrestagung 2008, Poster 996
4. van der Heijde et al.: ACR-Jahrestagung 2008, Poster 1107
5. van der Heijde et al.: EULAR 2008; SAT0273
6. Rudwaleit et al.: ACR-Jahrestagung 2008, Poster 1105
7. Mease et al.: Arthritis Rheum 2005; 52:3279-89
8. Choy et al.: ACR-Jahrestagung 2008, Poster 1098
9. Kivitz et al.: Clinical Therapeutics 2006; 28(10): 1619-29

Weitere Informationen

Abbott Abbott GesmbH
Mag. (FH) Claudia Voglsinger
Perfektastr 86
1230 Wien
Tel.: 01/891 22 378
Fax: 01/891 22 313
e-mail: claudia.voglsinger@abbott.com

Fachkurzinformation

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze / Humira 40 mg Injektionslösung in vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN)

Zusammensetzung: Jede Einzeldosis-Fertigspritze à 0,8 ml enthält 40 mg Adalimumab/Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Psoriasis Arthritis: Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Ankylosierende Spondylitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Während der Induktionsbehandlung sollte Humira in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht werden. Im Falle einer Unverträglichkeit gegen Glukokortikoide oder wenn eine weitere Behandlung mit Glukokortikoiden nicht sinnvoll ist, kann Humira auch als Monotherapie verabreicht werden. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbit 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Abbott Laboratories Ltd., Queenborough, Kent ME 11 5 EL, Vereinigtes Königreich. **Vertretung des Zulassungsinhabers in Österreich:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AB04. **Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

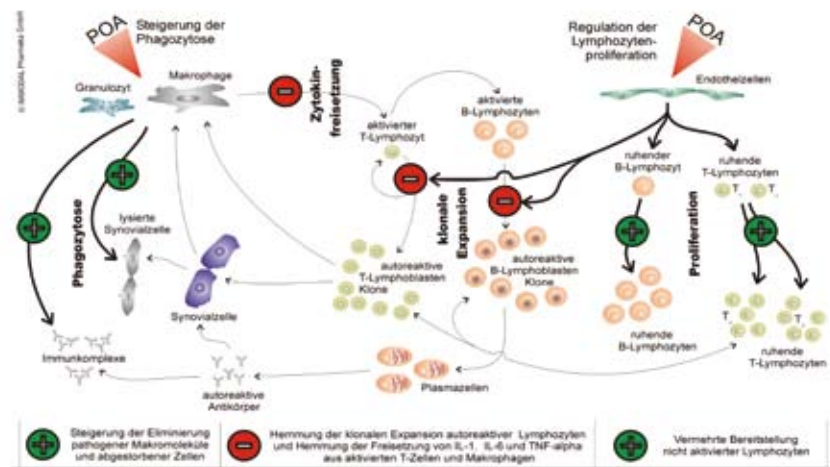
IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Sachsenplatz 4-6, 1201 Wien, Austria, Tel.: 01/ 330 24 15-0, Fax: 01/330 24 26-260; Internet: www.springer.at/wmw-skriptum; **Geschäftsführer:** Dr. Alexander Grossmann; **Leitung Professional Media:** Mag. Margarete Zupan; **Redaktion:** Dr. Herbert Kurz; **Redaktionskoordination:** Gabriele Hollinek; **Redaktionssekretariat:** Mag. (FH) Dorothea Bauchinger; **Produktion und Layout:** Katharina Bruckner; **Anzeigen:** Gabriele Popernitsch, Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler. Es gilt die aktuelle Preisliste 2008; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW). Bezugspreis: 1 Jahr EUR 398,-; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Wien; **Erscheinungsort:** Wien; **P.b.b./Verlagspostamt ISSN:** 1613-3803; Band 5, Heft 14/2008; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien-Auhof, Holzhausenplatz 1. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Advertorial“ gekennzeichnete Beiträge sind bezahlte Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **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:** © 2008 Springer-Verlag/Wien. SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 22-23/2008.

Krallendorn®: pflanzliche Ergänzung der antirheumatischen Basistherapie

Ungenügende Effektivität und Unverträglichkeiten einzelner Wirkstoffe zwingen mehr als die Hälfte der an rheumatoider Arthritis leidenden Patienten während ihres Krankheitsverlaufs zur Änderung ihrer Basistherapie. Dabei suchen etwa 60 - 90 % der Patienten Linderung auch in der Anwendung komplementär- und alternativmedizinischer Ergänzungen.

KRALLENDORN®-Kapseln sind eine in Österreich zur adjuvanten Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassene Arzneispezialität. Sie enthalten einen standardisierten Trockenextrakt aus der Wurzel der *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., einem im tropischen Südamerika vorkommenden Klimmstrauch. Als wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe der Pflanze wurden pentazyklische Oxindolalkaloide isoliert. Diese induzieren in Endothelzellen die Freisetzung eines Proteins, das die Proliferation ruhender und schwach aktivierter Lymphozyten fördert und gleichzeitig die klonale Expansion hochaktivierter und transformierter Lymphozyten signifikant hemmt. Zudem zeigen Extrakte aus *U. tomentosa* eine Steigerung der Phagozytoseleistung, wobei die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL1, IL6 und TNF- α aus aktivierten monozytären Zellen gehemmt wird. Dieser Wirkungsmechanismus ermöglicht einen prinzipiellen Einsatz von Krallendorn® bei Krankheiten, deren Ursache



Wirkmechanismen der in Krallendorn® enthaltenen pentazyklischen Oxindolalkaloide

eine Unterfunktion des unspezifischen oder eine Fehlfunktion des spezifischen Immunsystems ist, sowie bei Krankheiten, in deren Verlauf oder deren Therapie es zu einer solchen Fehlfunktion kommt.

In der adjuvanten Therapie der rheumatoiden Arthritis erwies sich Krallendorn® als wertvolle Ergänzung der immunsuppressiven Basistherapie. Eine von Mur et al. im Journal of Rheumatology veröffentlichte plazebokontrollierte Studie zeigt, dass die Gabe des auf pentazyklische Oxindolalkaloide standardisierten Extraktes aus der Wurzel der *U. tomentosa* über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einem signifikant höheren Rückgang der Zahl der druckschmerzempfindlichen und der geschwollenen Gelenke führte als

in der Plazebogruppe. Auch die Dauer der Morgensteifigkeit und der funktionelle Behinderungsgrad, gemessen im HAQ-Score, verbesserten sich unter Einnahme von Krallendorn® deutlich. In einer multizentrisch durchgeführten Beobachtungsstudie an 122 Patienten konnte zudem eine bemerkenswerte Reduktion des Bedarfs an Kortikosteroiden und NSAR dokumentiert werden. Krallendorn® präsentiert sich somit als rationale, effektive und nebenwirkungsarme Ergänzung der antirheumatischen Basistherapie.

Weitere Informationen

IMMODAL Pharmaka GesmbH,
Bundesstraße 44, 6111 Volders,
Tel: +43 / 5224 / 57678 (ENUM),
Fax: +43 / 5224 / 57646,
Internet: www.uncaria.at

Fachkurzinformation

Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiv immunsuppressive Wirkstoffe, **ATC-Code:** L04AB02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat. **Anwendungsgebiete:** **Rheumatoide Arthritis:** Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: **Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:** Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Anti-rheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. Methotrexat-naive Patienten oder Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen. **Morbus Crohn bei Erwachsenen:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. **Morbus Crohn bei Kindern:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. **Remicade** wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. **Colitis ulcerosa:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben, oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. **Ankylosierende Spondylitis:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. **Psoriasis-Arthritis:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. **Remicade sollte verabreicht werden:** - in Kombination mit Methotrexat, - oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. **Remicade** verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripher Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. **Psoriasis:** **Remicade ist indiziert zur:** Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. **Gegenanzeigen:** Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen. Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, gegenüber anderen murinen Proteinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe bekannt ist. **Schwangerschaft und Stillzeit:** **Schwangerschaft:** Post-Marketing Berichte von ungefähr 300 Schwangerschaften unter Infliximab zeigten keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNF α -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität oder eine Teratogenität. Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. **Frauen im gebärfähigen Alter:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2008. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



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

Wiener Medizinische Wochenschrift - Skriptum

ISSN: 1613-3803 (print version)

Journal no. 12545