

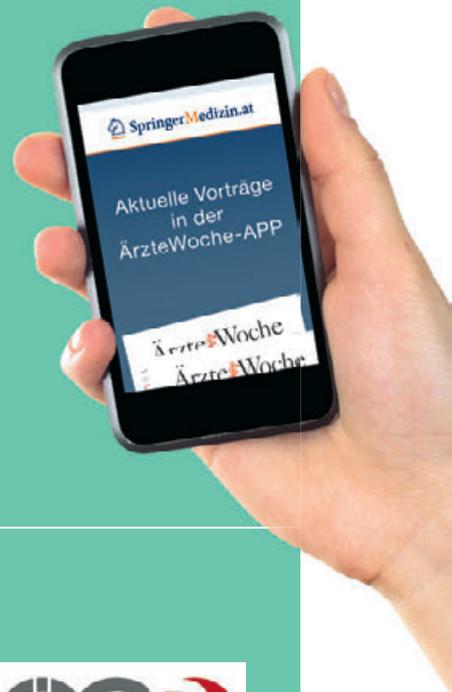


11/18

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



29. November bis 1. Dezember 2018, Wien

Jahrestagung 2018

Österreichischen Gesellschaft für
Rheumatologie & Rehabilitation



Wissenschaftlicher Leiter: Dr. Rudolf Puchner, MSc MBA

11/18

Inhalt

brief des herausgebers

3 Editorial

Rudolf Johannes Puchner, MSc MBA

beiträge

6 Gicht

Gabriela Eichbauer-Sturm, Linz

7 Sarkoidose

Josef Hermann, Graz

10 Systemische Sklerose

Hans-Peter Kiener, Wien

11 Rheumatoide Arthritis

Christoph Porpaczy, Wien

16 Antiphospholipid Syndrom

Christof Specker, Essen

20 Rehabilitation, Kur, GVA

Christian Wiederer, Baden und Bad Gleichenberg

23 Cytokines as therapeutic targets in inflammatory diseases

Iain B. McInnes, Glasgow, UK

4 Impressum

Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

29. November bis
1. Dezember 2018, Wien



Österreichische Gesellschaft für
Rheumatologie & Rehabilitation
Jahrestagung

29. 11. – 1. 12. 2018, Wien



www.rheumatologie.at



Willkommen in Wien!

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Das Jahr 2018 ist weit fortgeschritten, und wir haben uns bemüht, auch für die heurige ÖGR-Jahrestagung ein ansprechendes Programm zusammenzustellen. Für die Vorträge, deren Spektrum – wie gewohnt – von Grundlagenforschung über State of the Art-Referate, fächerübergreifende Sitzungen mit unter anderem Pulmologie¹ oder Sexualmedizin und Psychologie² bis zu Praxis-orientierten Themen reicht, konnten wir neuerlich nationale und internationale Experten gewinnen.

Diesjährige Programmhöhepunkte sind zwei Festvorträge: Univ. Prof. Dr. Josef Smolen, langjähriger Ordinarius für Rheumatologie an der Medizinischen Universität Wien, wird Bilanz über mehrere Jahrzehnte Rheumatologie in Österreich ziehen und gleichzeitig seinen persönlichen Ausblick in die rheumatologische Zukunft geben. EULAR President-Elect Iain B. McInnes von der Universität Glasgow wird über Zytokine als Ziel neuer therapeutischer Interventionen referieren.

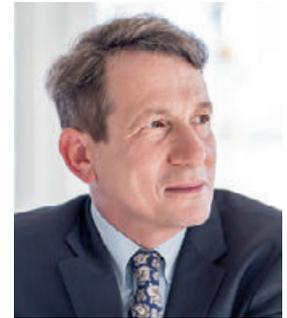
2017 haben wir im Bewusstsein der Tradition des gesamtheitlich gebildeten Arztes das Format „Beyond Rheumatology“ mit einem Vortrag aus anderen geisteswissenschaftlichen Bereichen geschaffen. Nach dem Vortrag „Bildung als Provokation“ des Philosophen Konrad Paul Liessmann letztes Jahr konnten wir für diese Sitzung heuer den Schriftsteller Christoph Ransmayr gewinnen.

Parallel zum wissenschaftlichen Vortragsprogramm wird heuer erstmalig eine durchgehende Kurschiene angeboten, die sowohl Ärzten als auch Angehörigen rheumatologischer Gesundheitsberufe Praxis-nahe Fortbildungen und Hands on-Training offerieren wird.

Aufgrund stetig gestiegener Teilnehmerzahlen der Jahrestagung wurde die Anmietung weiterer Räumlichkeiten im Tech Gate notwendig, sodass wir heuer erstmalig auch Programmpunkte im 7. und 19. Stock mit spektakulärem Blick über Wien anbieten können. Dem für das Programm der Jahrestagung verantwortlichen ÖGR-Wissenschaftssekretär Christian Dejaco möchte ich an dieser Stelle für seinen unermüdlichen und unschätzbaren Einsatz danken!

Auch das Jahr 2018 war geprägt von Maßnahmen und Initiativen der ÖGR zur Förderung des rheumatologischen Nachwuchses in Österreich. Im Juli 2018 wurde in Saalfelden die 2. Summer School abgehalten, in deren Rahmen Studierenden der Medizin die Rheumatologie in ihrer großen Bandbreite und mit all ihren interessanten Aspekten nähergebracht wurde, um zur Ausbildung zum Rheumatologen zu animieren. Wir werden anlässlich der Jahrestagung über den Outcome berichten.

Das neue Curriculum für die Ausbildung zum Facharzt für Rheumatologie unter Federführung einer Task Force der ÖGR ist mittlerweile etabliert. Eine Aufstellung über die nach der neuen Ausbildungsordnung von der ÖÄK genehmigten Ausbildungsstellen für Rheumatologie ist über einen Link auf der ÖGR-Website abrufbar, was die Orientierung für junge Ausbildungs-interessierte Kollegen erleichtern soll: <https://www.rheumatologie.at/aerzte/ausbildung/#show>



© Sandra Gehmair

DR. RUDOLF JOHANNES PUCHNER, MSc MBA
Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

¹ ÖGR-Jahrestagung: Freitag, 30.11.2018, 11:15-12:15 Uhr, Vortragssaal: „Rheuma und Lunge“.

² Donnerstag, 29.11.2018, 17:00 – 18:00 Uhr, Skystage: „Unter der Bettdecke und auf der Couch: worüber wir ungern reden“. Puchner R et al. High burden of sexual dysfunction in female patients with rheumatoid arthritis: results of a cross sectional study. J Rheumatol. 2018 Sep 1. doi: 10.3899/jrheum.171287 [Epub ahead of print].

Die Ergebnisse der 2017 durchgeführten Erhebung, wie viele Fachärzte für Rheumatologie Österreich braucht, um die Versorgung zu sichern, sollen in Bälde publiziert werden. Parallel dazu ist die ÖGR kontinuierlich um Gespräche mit Ärztekammern und den Sozialversicherungen bemüht, um Leistungspositionen zu etablieren, die die Niederlassung als Facharzt für Rheumatologie ermöglichen sollen und dafür existenziell wichtig sind.

Eine groß angelegte Kampagne zur Intensivierung der Awareness für rheumatologische Anliegen wurde am Weltrheumatag am 12. Oktober 2018 in Wels gestartet: „RheumaBus on tour“. Gemeinsam mit der Österreichischen Rheumaliga (ÖRL) war ein Bus mit einem Team aus ehrenamtlich tätigen Rheumatologen, Angehörigen rheumatologischer Gesundheitsberufe und der ÖRL fünf Tage lang von Oberösterreich über Niederösterreich und das Burgenland bis in die Steiermark unterwegs, um Interessierten und Betroffenen vor allem in ländlichen Gebieten Informationen und Beratung zu bieten und den Kontakt zu niedergelassenen Kollegen und Rheuma-Ambulanzen herzustellen bzw. zu fördern.

Ich hoffe, ich konnte Ihnen einen kurzen Einblick in die vielfältigen laufenden Aktivitäten der ÖGR geben und wünsche Ihnen eine interessante, spannende ÖGR-Jahrestagung und abseits des wissenschaftlichen Programms auch den persönlichen und sozialen Austausch, der so ein Event mit ausmacht!

Ihr

Dr. Rudolf Johannes Puchner, MSc MBA

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15, Fax: 01/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Dr. Alois Sillaber, Dr. Heinrich Weinheimer; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizinal:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreislise 2018; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Bezugspreis pro Jahr: EUR 517,- zuzüglich MwSt. und Versandkosten; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien Pb.b.; **ISSN Print:** 1613-3803: Band 15, Heft 11/2018; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. 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 „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkt-haftung:** 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 benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2018 Springer-Verlag GmbH Austria. Springer Medizin ist Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 15-16/2018.

Gicht

gestern, heute, morgen

Die Gicht wurde schon im Jahre 2640 v. Chr. von Ägyptern beschrieben, bereits damals wurde ein Zusammenhang zwischen Auftreten der Krankheit, Wohlstand und einem üppigen Leben festgestellt. Colchizin zur Behandlung der Gichtarthritis wurde erstmals von Alexander Tralleis (525 – 605 v. Chr.), einem byzantinischen Arzt erwähnt. Hippokrates (ca. 460 – 370 v. Chr.) unterschied die Podagra und die Gonagra von der unspezifischen Arthritis. Galen (130 – 210 n. Chr.), der Leibarzt des Kaisers Marc Aurel, beschrieb Gichttophi treffend als kleine, weißliche Verdickung unter der Haut. Und bei den Römern war die Gicht ein Zeichen von Wohlstand, es galt als vornehm, an dieser Krankheit zu leiden [1].

Der Name Gicht wurde im 13. Jahrhundert, der Zeit der Humoralpathologie, von Randolphus von Bocking (ca. 1197 – 1270) eingeführt und leitet sich aus dem lateinischen Wort „gutta“, der Tropfen, ab [2].

Bis ins 19. Jahrhundert wurde sie auch als „die Krankheit der Könige“ bezeichnet. Ein prominentes Beispiel ist Kaiser Karl V. (1519 – 1556). Er herrschte in einem Reich, in dem die „Sonne nie unterging“, und litt an einer besonders schweren Form der Gicht, die ihn auch dazu zwang, zwei Jahre vor seinem Tod abzudanken. Der Beweis, dass er an einer Gicht litt, konnte erst vor Kurzem histologisch an einem Fingerknochen gesichert werden [3, 4].

Die erste wissenschaftliche Studie über die Gicht wurde von Antony von Leeuwenhoek (1632 – 1723) 1679 verfasst. Er beschrieb die Harnsäurekristalle. Der englische Arzt Thomas Sydenham (1624 – 1689) war selbst von der Krankheit betrof-

fen und beschrieb sie sehr eindrucksvoll in seinem „Tractus de Podagre et Hydrope“ 1683. Allerdings lehnte er Therapien mit Colchizin aufgrund der möglichen Nebenwirkungen und der schlecht abschätzbaren Dosierbarkeit ab [2].

Die Therapie der Gicht „gestern“ bestand hauptsächlich aus Methoden wie Schröpfen, Aderlass, Klistiere und sogar der Hypnose.

Aktueller Stand

„Heute“ verwenden wir die Xanthinoxidasehemmer Allopurinol und Febuxostat. Allopurinol wurde 1966 zu gelassen und gehört seit 1977 laut Liste der WHO zu den unentbehrlichen Arzneimitteln. Febuxostat wurde 2010 in Österreich eingeführt.

Die Ursache der Gicht ist eine lokale entzündliche Reaktion des angeborenen Immunsystems auf abgelagerte Harnsäurekristalle. Diese lagern sich peri- und intraartikulär, aber auch in anderen Geweben ab und sind als Tophi sichtbar.

Somit handelt es sich um eine Systemerkrankung, die mit Folgeerkrankungen wie koronaren Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz, dem metabolischen Syndrom und Nierenerkrankungen assoziiert ist. Patienten mit Gicht erleiden vergleichsweise häufiger kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität ist erhöht [5, 6].

Die Prävalenz der Hyperurikämie nimmt zu. Nach einer Grazer Untersuchung beträgt sie 1 – 2% der Erwachsenen. Die Ursachen sind vielfältig, so die Änderung der Lebensgewohnheiten (vermehrter Konsum purinreicher Nahrungsmittel,

fruktosereiche Genussmittel), die deutliche Zunahme der Adipositas und des metabolischen Syndroms sowie die steigende Lebenserwartung [7]. Die Gichtarthritis ist die häufigste Arthritis des Mannes.

Goldstandard zur Gichtdiagnose ist noch immer die Gelenkpunktion mit dem Nachweis der pathognomonischen phagozytierten Harnsäurekristalle im Gelenkpunktat. So kann gleichzeitig auch die wichtigste Differentialdiagnose, die septische Arthritis, ausgeschlossen werden. In den letzten Jahren haben nicht-invasive Maßnahmen wie Ultraschall und Dual-Energy-Computertomographie an Bedeutung gewonnen [8].

Die medikamentöse Therapie der Gicht besteht aus der Behandlung des akuten Anfalls und einer langfristigen harnsäuresenkenden Therapie zur Prophylaxe neuer Anfälle und Vermeidung von Folgeerkrankungen. Zur Therapie des akuten Anfalls eignen sich NSAR, Glukokortikoide und Colchizin. Die Auswahl hängt von den Komorbiditäten des Patienten ab.

Allopurinol und Febuxostat stehen als harnsäuresenkende Medikamente zur Verfügung. Ziel der Therapie ist eine dauerhafte Senkung der Harnsäure < 6,0 mg/d bei Patienten ohne Tophi, < 5,0 mg/dl bei Patienten mit Tophi [9].

Als Mittel der 1. Wahl wird Allopurinol mit einer Startdosis von 100 mg begonnen. Die Dosis wird bis zum Erreichen des Zielwertes gesteigert, wobei anfangs monatliche, ab Erreichen des Zielwertes 3-monatliche Kontrollen der Harnsäure empfohlen werden [10]. Es handelt sich dabei um eine Dauertherapie, die bei Patienten ohne Tophi 5 Jahre, mit Tophi bis zum Auflösen der Tophi plus 5 Jahre durchgeführt werden sollte. Durch Mobilisation des Harnsäurepools können zu Beginn der Therapie neue Gichtanfälle auftreten. Aus diesem Grund ist eine begleitende Anfallsprophylaxe in den ersten sechs Monaten unerlässlich. Zur Anfallsprophylaxe eignen sich NSAR, Glukokortikoide und Colchizin [11].

Seit der im Rahmen des amerikanischen Kardiologenkongresses (ACC) im März 2018 vorgestellten CARES-Studie

Zur Person



Dr. Gabriela Eichbauer-Sturm
Freistädter Straße 16/II./21
4040 Linz
E-Mail: eichbauer-sturm@medway.at

bestehen Bedenken bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit von Febuxostat. In dieser Studie war die Sterblichkeit unter dieser Substanz deutlich höher als unter Allopurinol. Eine plausible Erklärung gibt es derzeit nicht, allerdings konnte in einer Analyse der Subgruppen nachgewiesen werden, dass die Sterblichkeit der Patienten unter Febuxostat nur bei einer gleichzeitigen Therapie mit NSAR erhöht war oder wenn diese keine zusätzliche ASS-Therapie hatten. Derzeit laufen mehrere Sicherheitsstudien, von denen man sich eine Klärung des Phänomens erwartet [12].

Neben der medikamentösen Therapie hat natürlich die Ernährung einen wichtigen Stellenwert. Die Basis stellen diätetische Maßnahmen dar. Es sollen vor allem rotes Fleisch, Meeresfrüchte, Fruchtsäfte, reifes süßes Obst und Bier gemieden werden.

Gemüse, auch Hülsenfrüchte, ist unbedingt empfohlen, Milchprodukte, Kaffee und 100 mg Vitamin C haben einen harnsäuresenkenden Effekt. Bei Übergewicht ist eine langsame Gewichtsreduktion angeraten. Diese Maßnahmen werden durch ein moderates Ausdauertraining unterstützt [13].

Ausblick

Durch die Einführung von Lesinurad, einem oralen URAT 1-Inhibitor, welcher in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat verabreicht wird, steht uns heute eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung, welche „morgen“ sicher einen noch größeren Stellenwert haben wird. Weitere Therapieoption sind die IL-1 Inhibitoren wie z. B. Canakinumab oder Anakinra. Inwieweit diese, aufgrund ihres hohen Preises, Eingang in die tägliche Therapie haben werden, wird die Zukunft zeigen. ■

LITERATUR

1. Thannhäuser SJ (2013) Klinik der Gicht Arthritis urica. Aus: Thannhäuser SJ (Hrsg) Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Springer Book Archives 2013, S. 192-193.
2. Eppenberger P, Galassi F (2017) Die Geschichte der Gicht – ein historischer „Case report“. Conference Paper. 2. Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), Luzern 2017. www.researchgate.net/publication/320857489 (zugegriffen: 07.11.2018)
3. Kramar K, Stuibler P (Hrsg) (2005) Die schrulligen Habsburger. Marotten und Allüren eines Kaiserhauses. Kapitel: Karl der V. Taschenbuch Piper.
4. Ordi J, Alonso PL, de Zulueta J, et al (2006) The severe gout of Holy Roman Emperor Charles V. N Engl J Med 355(5):516-520.

5. Rott KT, Agudelo Ca (2003) Gout. JAMA 289(21):2857-2860.
6. Lottmann K, Chen X, Schädlich PK (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr Rheumatol Rep 14(2):195-203.
7. Lunzer R, Brecht S, Schwab U (2017) Serum-Harnsäure in der klinischen Praxis in Österreich: Eine Erhebung an 652 Risikopatienten. J Miner Stoffwech Muskuloskelet Erkrank 24(4):124 (Abstract 49).
8. Parthasarathy P, Vivekanandan S (2018) Urate crystal deposition, prevention and various diagnosis techniques of GOUT arthritis disease: a comprehensive review. Health Inf Sci Syst 6(1):19.
9. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N (2004) A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum 51(3):321-325.
10. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al (2002) Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum 47(4):356-360.
11. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al (2006) Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. J Clin Rheumatol 12(2):61-65.
12. White WB, Saag KG, Becker MA, et al, CARES Investigators (2018) Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 378(13):1200-1210.
13. Sautner J, Eberl G, Eichbauer-Sturm G, et al (2014) Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen bei Gicht und Hyperurikämie. Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation, Arbeitskreis für Arthrose und Kristallarthropathien. https://www.rheumatologie.at/pdf/OeGR_Ernaehrungsempfehlung-Gicht_2014.pdf (abgerufen: 07.11.2018).

Josef Hermann, Graz

Sarkoidose

Wie, wann und womit behandeln?

Die Sarkoidose ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die vom norwegischen Dermatologen Caesar Boeck erstmals beschrieben wurde [1]. Pathophysiologisch imponiert die Erkrankung als überschießende Immunreaktion auf nicht-abbaubare organische (z. B. Myko-, Prionenbakterien) oder anorganische Partikeln. Histologisch findet man nicht-nekrotisierende Granulome mit Makrophagen und Epitheloidzellen umgeben von mehrkernigen Riesenzellen, vorwiegend CD4⁺-T-Lymphozyten und Fibroblasten.

Die Sarkoidose kann asymptomatisch verlaufen, als akute (Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre) oder chronische Sarkoidose, aber auch mit lebensbedrohlichen Kom-

pplikationen einhergehen [1, 2]. Die Sarkoidose manifestiert sich vorwiegend als Löfgren-Syndrom mit Zeichen einer (Peri)arthritis an den Sprunggelenken, Erythema nodosum und bilateraler Lymphadenopathie oder mit einem Befall von Lungen, Augen, Haut und peripheren Lymphknoten [1]. Eine muskuloskeletale Beteiligung findet man bei etwa einem Viertel der Patienten und diese manifestiert sich als akute oder chronische Arthritis, Daktylitis, Achsenkettbefall und/oder als akute, chronische oder noduläre Myopathie [3].

Therapie der Sarkoidose

Da die Sarkoidose entweder spontan abheilen oder einen chronisch progredien-

ten Verlauf nehmen kann, ist die Wahl der Therapie abhängig von der klinischen Symptomatik, den Organmanifestationen und dem klinischen Verlauf [4].

Therapie der Sarkoidose – wann?

So stellt sich die Frage, ab wann eine Sarkoidose behandelt werden sollte. Voraussetzungen für eine Therapie der Sarkoidose sind eine gesicherte Diagnose, ein abgeschlossenes Organ-Staging zur Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung und von eingetretenen Organschäden und die Bestimmung von Biomarkern wie dem Anti-Converting-Enzyme (ACE), dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor, dem Serumamyloid A und eventuell dem

Neopterin. Schon 1991 wurde in einer Studie gezeigt, dass bei Patienten auch mit unbehandelter, symptomloser pulmonaler Sarkoidose in den Stadien I bis III nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren keine erhöhte Mortalität auftrat [5]. Auch eine asymptomatische kardiale Sarkoidose stellt keine Indikation für eine therapeutische Intervention dar [6]. Richtlinien für eine Verlaufskontrolle einer nicht-therapiebedürftigen Sarkoidose existieren nicht; eine klinische Untersuchung, ein Thorax-Röntgen, ein EKG und die Bestimmung des Serumkreatinins sowie des Serum- und Harnkalziums sollten jedoch alle 6 Monate erfolgen [1]. Symptomatische Verlaufsformen der Sarkoidose und Manifestationen, die lebenswichtige Organe betreffen und/oder zu permanenten Organschäden führen können, sollten jedoch therapiert werden.

Therapie der Sarkoidose – wie?

Wenn die Entscheidung für eine Therapie der Sarkoidose gefallen ist, stellt sich die Frage, ob die Sarkoidose lokal oder systemisch behandelt werden sollte. Hautläsionen, Uveitiden und auch Arthritiden können durch lokale Glukokortikoidinjektionen, und eine Sarkoidose der Bronchien kann inhalativ behandelt werden [7]. Eine schmerzhaft „small fiber“ Neuropathie spricht auf eine Therapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva nicht an und sollte mit Antiepileptika und trizyklischen Antidepressiva behandelt werden. Der Nachweis einer symptomatischen kardialen, renalen oder neurologischen Manifestation der Sarkoidose wird eine systemische Therapie erfordern [6].

Therapie der Sarkoidose – womit?

Ist eine systemische Therapie der Sarkoidose notwendig, stellt sich die Frage nach den einzusetzenden Therapeutika. Grundlage jeder systemischen Therapie der Sarkoidose ist die Gabe von Glukokortikoiden, wobei bei den meisten Indikationen mit einer Dosis von 20–40 mg Prednisolonäquivalent das Auslangen gefunden wird. Diese Therapie sollte bis zum Ansprechen über 1–3 Monate fortgeführt und anschließend langsam reduziert und wenn möglich abgesetzt werden. Nur bei Befall des Herzens, des ZNS oder der Nieren beziehungsweise bei schweren ophthalmologischen Verläufen werden 1 mg/kg Prednisolonäquivalent benötigt. Bei Beteiligung des zentralen Nervensystems mit neurologischer Symptomatik oder einer

Zur Person



© Oöerni Foto Graz

PD Dr. Josef Hermann

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 15
 8036 Graz
 E-Mail: josef.hermann@medunigraz.at

kardialen Manifestation mit malignen Arrhythmien ist eine Glukokortikoid-Pulstherapie angezeigt. Es gibt nur wenige Studien mit hoher Qualität, die eine Wirksamkeit von Glukokortikoiden bei pulmonaler Sarkoidose belegen [8]. Glukokortikoide sind in der Lage, pulmonale Infiltrationen zu reduzieren; eine Verbesserung der Lungenfunktion kann jedoch auf Grund der vorliegenden Studiendaten nicht als gesichert betrachtet zu werden [3]. Eine Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika, eine lokale oder niedrig dosierte systemische Glukokortikoidtherapie mit 20–40 mg/d Prednisolonäquivalent wird auch zur Behandlung von muskuloskelettalen Manifestationen der Sarkoidose empfohlen.

Bei Glukokortikoid-refraktärer Erkrankung oder Rezidiven unter intolerabel hohen Glukokortikoiddosen sollte eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden [1]. Als Immunsuppressivum der ersten Wahl gilt Methotrexat (MTX) [9]. Bei Intolerabilität oder nicht ausreichender Wirksamkeit von MTX ist wegen der besseren Evidenz der Wechsel auf Azathioprin oder Hydroxychloroquin (auch in Kombination) und allenfalls auf Leflunomid anzuraten.

Ist die Therapie mit konventionellen Immunsuppressiva nicht ausreichend wirksam oder intolerabel, sollte eine Therapie mit Tumor Nekrosis Faktor (TNF)-Blockern begonnen werden. Für Infliximab liegen Plazebo-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit bei pulmonaler und extrapulmonaler Sarkoidose vor [4, 10]. Infliximab in einer Dosis von 3–5 mg/kg alle 6 Wochen i.v. führte dabei über 24 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptomatik, der Lungenfunktion und der Anzahl und des Schweregrades von extrapulmonalen Manifestationen. Eine Behandlung von 11 Patienten mit therapierefraktärer pulmonaler Sarkoidose mit Adalimumab über 52 Wochen führte in einer offenen Studie bei 4 Patienten zu einer Besserung

und bei 7 Patienten zu einer Stabilisierung der Lungenfunktion sowie bei 6 Patienten zu einer Verbesserung des 6-Minuten Geh-Testes [11]. In einer Plazebo-kontrollierten Studie über 12 Wochen führte Adalimumab in einer Ladungsdosis von 80 mg und einer anschließenden wöchentlichen Gabe von 40 mg s.c. bei 10 Patienten zu einer Besserung der kutanen Läsionen und der Patienten-bezogenen Einschätzung der Krankheitsaktivität [12]. Adalimumab war auch in Fallbeschreibungen bei neurologischer, okulärer und glandulärer Sarkoidose wirksam. Auch für Rituximab liegen Fallbeschreibungen zur Wirksamkeit bei pulmonaler, kardialer und neurologischer Sarkoidose vor [13, 14, 15]. Für Golumumab, einem IL-12 und IL-23-Blocker, wurde bisher keine klinische Wirksamkeit gezeigt [16]. Studien zur Wirksamkeit der Immunsuppressiva und Biologika bei muskuloskelettalen Manifestationen der Sarkoidose liegen nicht vor; Fallbeschreibungen deuten jedoch darauf hin, dass die genannten Substanzen bei den rheumatologischen Manifestationen wirksam sein können [9].

Kurze Zusammenfassung

Die Sarkoidose ist eine systemisch granulomatös-entzündliche Erkrankung, die sich vorwiegend an den Lungen manifestiert, aber jedes Organ betreffen kann. Eine asymptomatische Sarkoidose ist nicht therapiebedürftig, da sie spontan abklingen kann. Bei klinischer Manifestation ist entweder eine lokale oder systemische Therapie mit Glukokortikoiden, nicht-steroidalen Antirheumatika oder – bei Therapieresistenz – Immunsuppressiva erforderlich. Unter den Immunsuppressiva ist Methotrexat das Mittel der Wahl; bei Unverträglichkeit oder ungenügender Wirksamkeit können Hydroxychloroquin, Azathioprin oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die TNF-Blocker Infliximab und Adalimumab waren in Pla-

zebo-kontrollierten Studien wirksam und können als Zweitlinientherapeutika eingesetzt werden. Für Rituximab liegen nur Fallbeschreibungen zu dessen Wirksamkeit vor. ■

LITERATUR

1. **Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al (2014)** Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155-1167.
2. **Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al (2001)** Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1885-1889.
3. **Bechman K, Christidis D, Walsh S, et al (2018)** A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford)* 57:777-783.
4. **Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al (2006)** Infliximab therapy in patients with chronic

sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 174:795-802.

5. **Scadding JG (1961)** Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 2:1165-1172.
6. **Dubrey S, Sharma R, Underwood R, et al (2016)** Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clin Med (Lond)* 16:34-41.
7. **Yee AM (2016)** Sarcoidosis: Rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30:334-356.
8. **Paramothayan S, Jones PW (2002)** Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 287:1301-1307.
9. **Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, et al (2010)** Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 31:463-473.
10. **Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al (2008)** Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 31:1189-1196.
11. **Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, et al**

(2014) Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 31:46-54.

12. **Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al (2013)** A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 68:765-773.
13. **Bomprezzi R, Pati S, Chansakul C, et al (2010)** A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. *Neurology* 75:568-570.
14. **Krause ML, Cooper LT, Chareonthitawee P, et al (2016)** Successful use of rituximab in refractory cardiac sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford)* 55:189-191.
15. **Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al (2014)** Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 43:1525-1528.
16. **Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al (2014)** Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 44:1296-1307.

Hans-Peter Kiener, Wien

Systemische Sklerose

Ein Update

Als heterogene Multiorganerkrankung bleibt die Systemische Sklerose (SSc) eine Herausforderung für den behandelnden Arzt. Die Prognose wird wesentlich von den pulmonalen Manifestationen der Erkrankung bestimmt. Die überwiegende Mehrzahl, etwa 80% der Patienten, leidet an einer interstitiellen Lungenerkrankung, in 30% nimmt sie einen rasch progredienten, fatalen Verlauf [1]. Das Ausmaß der pulmonalen Veränderungen in der hochauflösenden Computertomografie (Milchglasverschattungen, retikuläre Verdichtungen, Traktionsbronchiektasien) lässt Rückschlüsse auf die Progression zu. Sind mehr als 20% des Lungengewebes betroffen, ist ein erhöhtes Mortalitätsrisiko anzunehmen [2]. Ebenso sind gravierende Veränderungen der Lungenfunktionsparameter, der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der

Diffusionskapazität für Kohlenmonoxyd (DLCO) mit einer schlechten Prognose assoziiert [3]. Eine DLCO unter 55% oder eine FVC unter 65% lässt auf eine rasche Progression schließen. Dementsprechend sind engmaschige Kontrollen der Lungenfunktion in der frühen Krankheitsphase unerlässlich.

Medikamentöses Behandlungskonzept

Das breite Spektrum von Krankheitserrscheinungen und Organmanifestationen erfordert ein individualisiertes, auf das Muster der Organbeteiligung abgestimmtes Behandlungskonzept. Für Patienten mit einer ausgedehnten interstitiellen Lungenerkrankung ist eine aggressivere immunsuppressive Therapie anzustreben,

um das Fortschreiten des destruierenden entzündlichen Prozesses zu hemmen und das drohende Organversagen zu verhindern. Die Wirksamkeit einer immunsuppressiven Therapie ist in mehreren Studien belegt. Basierend auf den Erkenntnissen der Scleroderma Lung Study II (SLS II) wird zunehmend dem Mycophenolat gegenüber dem Cyclophosphamid der Vorzug gegeben. Bei ähnlich guter Wirksamkeit zeigte Mycophenolat eine wesentlich geringere Toxizität [4, 5]. Als Alternative mit jedoch geringerer Wirksamkeit im Vergleich zu Cyclophosphamid steht Azathioprin zur Verfügung. Jüngere Bestrebungen, die therapeutischen Optionen zu erweitern, haben zum Einsatz der B-Zell depletierenden Therapie mit Rituximab geführt. Erste Fallberichte und eine kleinere randomisierte Studie sprechen für eine gewisse Wirksamkeit von Rituximab. Durch den zusätzlichen Einsatz von Rituximab konnte die Verschlechterung der Lungenfunktion effizienter verhindert werden als in der Kontrollgruppe [6]. Größere Studien mit einer längeren Beobachtungsdauer sollten über den Stellenwert von Rituximab bei der Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung Auskunft geben. Versuche mit Tocilizumab (IL-6 Rezeptorblocker) und Abatacept (T-Zell Costimulationsblocker)

Zur Person

Priv.-Doz. Dr. Hans-Peter Kiener
 Klinische Abteilung für Rheumatologie
 Univ.-Klinik für Innere Medizin III
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 E-Mail: hans.kiener@meduniwien.ac.at

zeigten bislang geringere Wirksamkeit; Ergebnisse größerer Studien bleiben abzuwarten. Substanzen mit antifibrotischer Wirkung (Nintedanib, Pirfenidone), die bei der idiopathischen Lungenfibrose Anwendung finden, werden aktuell auf die Wirksamkeit bei der SSc-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung geprüft.

Autologe Stammzelltransplantation

Unter der Annahme, dass ein aktiviertes, fehlgesteuertes Immunsystem für die interstitiellen Lungenveränderungen und die Sklerose der Haut von entscheidender Bedeutung ist, wurde die autologe Stammzelltransplantation (AST) als aggressivstes immunsuppressives Verfahren untersucht. Drei randomisierte und kontrollierte Studien zeigten einen positiven Effekt der AST hinsichtlich des Überlebens der Patienten, der Sklerose der Haut und der Vaskulopathie. Ebenso konnte eine anhaltende, signifikante Verbesserung der Vitalkapazität der Lunge in diesen Studien belegt werden [7-9]. In allen 3 Studien wurde die Kontrollgruppe mit Cyclophosphamid behandelt. Einer breiteren Anwendung der AST stand zunächst entgegen, dass die ASTIS-Studie [8] mit einer höheren Transplantation-bezogenen Mortalität behaftet war. In der

zuletzt publizierten Studie, dem SCOT-Trial [9], lag die AST-bezogene Mortalität deutlich geringer bei 3%. Im Gegensatz zu den früher publizierten Studien wurden im SCOT-Trial Patienten mit kardialer Beteiligung oder pulmonal-arterieller Hypertension ausgeschlossen. Gemäß den kürzlich erschienen EULAR-Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit SSc soll die AST für ausgewählte Patienten mit rasch progredienter SSc und hohem Risiko hinsichtlich Lungenversagen erwogen werden. Ausdrückliche Erwähnung finden die sorgsame Auswahl der Patienten und ein mit dem Verfahren vertrautes Ärzteteam [10]. Von größter Bedeutung dürfte die Erfassung kardialer und pulmonal-arterieller Manifestationen der Erkrankung im Vorfeld der Behandlung sein. Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben, eröffnet die AST für Patienten mit früher SSc und prognostisch ungünstigem Verlauf eine ernstzunehmende therapeutische Option. ■

LITERATUR

1. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 66:940-944.
2. Moore OA, Goh N, Corte T, et al (2013) Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis interstitial lung disease. *Rheumatology* 52(1):155-160.
3. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al (2002) Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165(12):1581-1586.
4. Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al (2008) Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 10(5):R124.
5. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al (2016) Mycophenolat mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4(9):708-719.
6. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al (2015) Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 74(6):1188-1194.
7. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al (2011) Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with plus cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet* 378(9790):498-506.
8. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al (2014) Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311(24):2490-2498.
9. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al (2018) Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 378(1):35-47.
10. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al (2017) Update of EULAR Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76(8):1327-1339.

Christoph Porpacz, Wien

Rheumatoide Arthritis

Rheumatologie kompakt 2018

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) handelt es sich um eine chronische, destruierend verlaufende periphere Gelenkentzündung unklarer Ursache.

Pathophysiologie, Klinik und Diagnose

Dabei führt die Infiltration der Synovialmembran mit verschiedenen Entzündungszellen aus der Blutbahn oder deren Ansammlung in der Gelenkflüssigkeit, verbunden mit Hyperplasie der synovialen Fibroblasten, Aktivierung von Makrophagen und Differenzierung residenter Mono-

zyten in Osteoklasten, zur Zerstörung von Knorpel und Knochenstrukturen.

Dies führt zu Schmerzen und Schwellung der betroffenen Gelenke, verbunden mit Bewegungseinschränkung, gestörter Gelenkfunktion und bei Fortbestehen der Entzündung, früh im Krankheitsverlauf zu meist irreversiblen Gelenksschäden mit der Gefahr der dauerhaften Funktionseinschränkung.

Somit dient eine frühzeitige effektive Hemmung der Inflammation zum einem der raschen Linderung der Symptome des Patienten und zum anderen der Verhinderung von Langzeitschäden.

Die rheumatoide Arthritis kann oft schleichend mit vagen muskuloskeletalen Beschwerden und konstitutionellen Symptomen über Wochen beginnen, bevor typische Synovitiden als Zeichen der Arthritis auftreten können (sogenannte präarthritische Phase).

Das entzündlich geschwollene Gelenk bei rheumatoider Arthritis tritt klinisch meist als weiche, teigige, druckschmerzhafte, nicht gerötete Schwellungen entlang der Gelenkränder klassischerweise im Sinne einer symmetrischen Polyarthritiden mit den Prädilektionsstellen MCP-, PIP- und MTP-Gelenken, Handgelenken, aber

Zur Person



Dr. Christoph Porpaczy
 2. Medizinische Abteilung
 Krankenhaus Hietzing
 Wolkersbergenstraße 1
 1130 Wien
 E-Mail: porpaczy@aerztezentrum-erlaa.at

auch an Sprunggelenken, Ellbogen- und Kniegelenken u. a. in Erscheinung.

Insbesondere in frühen Krankheitsphasen ist die Differentialdiagnose breiter, da zu Beginn der Erkrankung häufiger ein oligoarthritischer, asymmetrischer Gelenksbefall vorliegt oder auch isolierte Tenosynovitiden auftreten können, welche die Zuordnung der Arthritis zu einer Erkrankung erschweren können (undifferenzierte Arthritis).

Daher sollten Patienten mit schmerzhafter Gelenksschwellung auch nur eines Gelenkes, verbunden mit Morgensteifigkeit >30 Minuten, innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn von einem Facharzt für Rheumatologie begutachtet werden, um eine möglichst rasche Diagnose und gezielte Therapie zu erreichen [1].

Nach klinischer Bestätigung einer Arthritis und Abgrenzung zu Arthralgien ist somit die Basis aller weiteren Diagnostik durch den Rheumatologen eine genaue

Anamnese und klinische Untersuchung, um eine frühe rheumatoide Arthritis von anderen Differentialdiagnosen wie peripheren Spondyloarthritiden (inklusive Psoriasisarthritis), Arthritiden bei Kollagenosen, Kristallarthropathien, infekassozierten Arthritiden oder reaktiven Arthritiden, um nur einige zu nennen, möglichst abzugrenzen.

An Laboruntersuchungen erfolgt neben allgemeinen Befunden (Blutbild, Nierenfunktionsparametern, Elektrolyten und Harnsäurewert, Transaminasen, TSH) und Akutphasenparametern (C-reaktives Protein = CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit = BSG) die Bestimmung der rheumatologischen Autoantikörper (Rheumafaktor = RF, Antikörper gegen citrullinierte Proteine = ACPA und antinukleäre Antikörper = ANA, ev. HLA B27). Rheumafaktoren und ACPA sind in 70 bis 80 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis im Verlauf positiv, können schon Jahre vor

Ausbruch der Erkrankung nachweisbar sein und sind mit schwerer verlaufender Erkrankung assoziiert. Negative ANA helfen einen systemischen Lupus Erythematoses (SLE) auszuschließen; sie finden sich jedoch in zirka 20 % aller Patienten mit rheumatoider Arthritis positiv, meist jedoch niedrigtitrig ohne extrahierbare Antigene. Eine Human Leukocyte Antigen (HLA) B27-Testung sollte bei Hinweisen auf eine periphere Spondyloarthritis erfolgen werden.

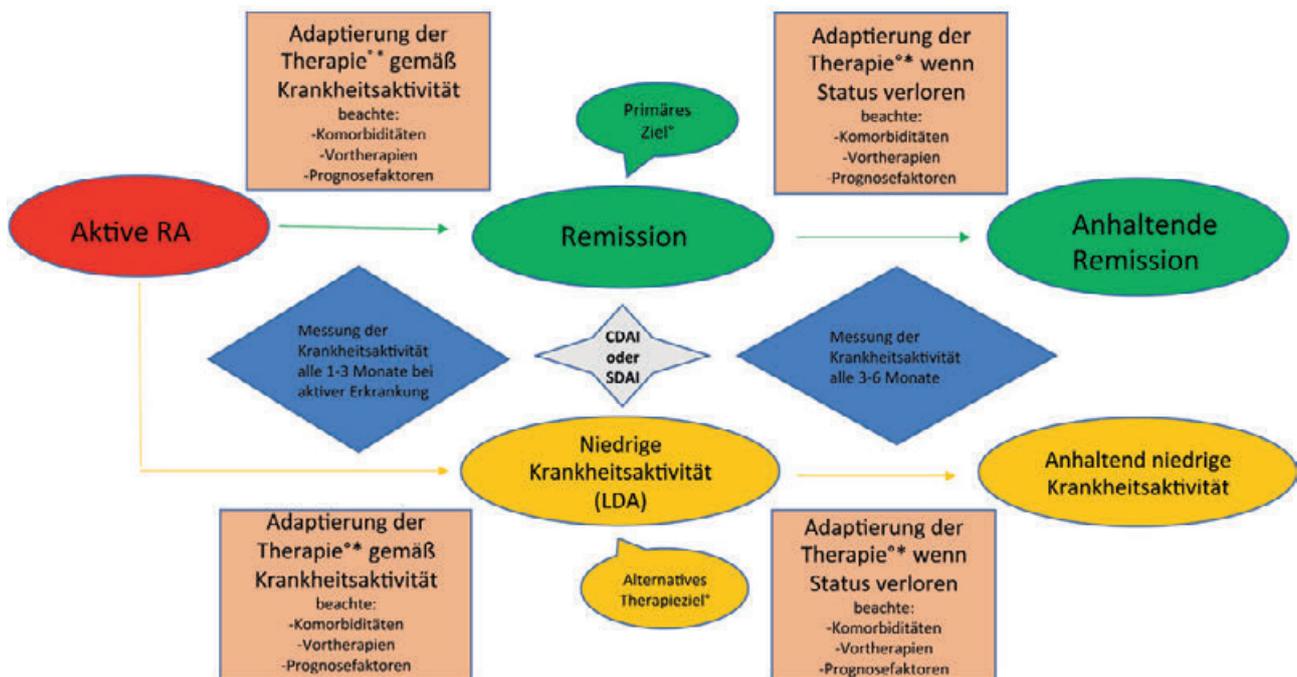
Klinischen Hinweisen auf rezente Infekte oder infekassozierte Arthritiden sollte, je nach vorliegenden Begleitsymptomen, ebenfalls nachgegangen werden (Virusserologie, insbesondere Parvovirus B19, Hepatitis B/C u. a.).

Jede unklare Arthritis sollte, so einer Gelenkpunktion zugänglich, durch Arthrozentese diagnostisch mit Synovialanalyse abgeklärt werden, um eine Kristallarthropathie oder septische Arthritis auszuschließen.

An bildgebenden Untersuchungen sollten Nativröntgen der betroffenen Gelenke bzw. Gelenksregionen und zum Vergleich auch der kontralateralen Seite als Ausgangsbefund angefertigt werden. Dabei sollte auch bei isolierten Symptomen oder Synovitiden der Hände immer auch ein Vorfußröntgen angefertigt werden. Obwohl dabei > 90 % der Patienten bei sehr früher rheumatoider Arthritis keinerlei entzündliche Veränderungen aufweisen, können bei einem geringen Anteil der

Anwendung bei Patienten mit :	
1. klinisch bestätigter Synovialschwellung in zumindest einem Gelenk und 2. wenn die vorliegende Synovitis nicht durch eine andere Ursache erklärt werden kann	
A. Gelenksbeteiligung (geschwollen, druckschmerzhaft, evtl. bestätigt durch Bildgebung)	
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke	2
4-10 kleine Gelenke	3
>10 Gelenke (zumindest 1 kleines Gelenk)	5
B. Autoantikörper	
RF und ACPA negativ	0
Niedrig positiver RF oder niedrig positive ACPA	2
Hoch positiver RF oder hoch positiver ACPA	3
C. Akut-Phase Proteine	
CRP und BSG normal	0
erhöhtes CRP oder erhöhte BSG	1
D. Symptombdauer (Schmerzen, Druckschmerzen, Schwellungen)	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1
3. Summe A-D : ≥ 6 Punkte (von maximal 10) zur Feststellung einer definitiven RA	

Abb. 1: 2010 EULAR/ACR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis. Modifiziert nach [4]



* gemeinsame Entscheidung Patient/Arzt (shared decision)

** csDMARD Monotherapie +GC (Phase I), zusätzlich bDMARD/tsDMARD (Phase II), Wechsel auf anderes bDMARD/tsDMARD (Phase III); Details siehe Text

Abb. 2: Treat to Target Strategie zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis. Adaptiert nach [5, 6]

Patienten frühe erosive Veränderungen im Vorfußbereich im Nativröntgen nachgewiesen werden, die dann diagnostisch und prognostisch wertvoll sind.

Gelenkssonographie und Magnetresonananzuntersuchung (MRT) können das Ausmaß früher entzündlicher Gelenksbeteiligung mitunter sensitiver als die klinische Untersuchung und Nativröntgen darstellen. Tenosynovitiden (z.B. extensor carpi ulnaris Sehne) können früh auf eine rheumatoide Arthritis hinweisen [2]. Andere, meist diskretere entzündliche Veränderungen wurden jedoch auch bei Gesunden und anderen Erkrankungen beschrieben [3]. Insbesondere die Gelenkssonographie hat sich, aufgrund ihrer Verfügbarkeit und Praktikabilität, auch im ambulanten Setting sowie geringerer Kosten im Vergleich zum MRT im klinischen Alltag etabliert.

In den aktuellen Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis von 2010, die für Patienten mit zumindest einem klinisch synovitisch geschwollenen Gelenk ohne erkennbare Ursache angewendet werden dürfen, können zur Bestimmung von Anzahl und Verteilung betroffener Gelenke neben der klinischen Untersuchung auch Informationen aus bildgebenden Untersuchungen (MRT / Ultraschall / Röntgen) herangezogen werden (Abb. 1) [4].

Ziel dieser Klassifikationskriterien war es, bei Patienten mit früher Arthritis, noch

vor Auftreten irreversibler Schäden, ein erhöhtes Risiko für eine persistierende Arthritis (und somit der Gefahr struktureller Schädigung) zu identifizieren und sie einer frühzeitigen DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drug) Therapie zuzuführen bzw. deren Effektivität zu untersuchen.

Therapie der rheumatoiden Arthritis

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis steht die frühzeitige und dauerhafte Unterdrückung der Gelenksentzündung durch den strategischen Einsatz einer ständig wachsenden Anzahl effektiver Therapien im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen.

Dieser strategische Algorithmus, abgebildet in den EULAR-Empfehlungen 2016 zum Management der rheumatoiden Arthritis, basiert auf Erkenntnissen der letzten Jahre, wonach das rasche und dauerhafte Erreichen eines klinisch definierten Therapiezieles (= Treat To Target Strategie) durch strukturierte Adaptierung der laufenden Therapie mit synthetischen und biologischen DMARDs mit dem bestmöglichen klinischen und radiologischen Outcome bei Patienten mit rheumatoider Arthritis verbunden ist (Abb. 2) [5, 6].

Das Therapieziel ist die klinische Remission oder zumindest low disease activity (LDA), da diese Zustände der Erkrankung, definiert durch Krankheitsaktivitätsscores, mit effektiver Hemmung der Gelenksentzündung und Verhinderung einer radiologischen Progression assoziiert sind.

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität werden wesentliche Variablen der Erkrankung wie CRP/BSG, Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie subjektive globale Selbsteinschätzung des Patienten und Einschätzung des Untersuchers kombiniert. Daraus können zusammengesetzte Krankheitsaktivitätsscores wie der CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) oder DAS-28 CRP/BSG (Disease Activity Score) gebildet werden.

Eine Krankheitsremission wird durch die stringente ACR-EULAR Remission nach Boole'schen Kriterien basierend auf den Krankheitsaktivitätsscores CDAI bzw. SDAI definiert.

Die Anwendung von Krankheitsaktivitätsscores ist daher in der klinischen Praxis zur Steuerung der Therapie notwendig, wobei CDAI und SDAI Vorteile gegenüber DAS-28 CRP/BSG haben, da sie im klinischen Alltag leicht zu ermitteln sind, stringenter die Remission abbilden und weniger

durch Normalisierung der Akutphasenparameter unter IL-6 Blockade oder JAK-Inhibitor Therapie beeinflusst werden.

Bei aktiver Erkrankung sollte alle 1 bis 3 Monate eine rheumatologische Kontrolle durchgeführt werden, wobei eine deutliche (zumindest 50 %ige) Besserung im angewendeten Krankheitsscore drei Monate nach Therapiebeginn bzw. das Erreichen des Therapiezieles, Remission oder zumindest LDA, nach sechs Monaten gefordert sind.

Zur optimalen Umsetzung der therapeutischen Möglichkeiten ist die umfassende Information des Patienten über Erkrankung, bestehende Therapien und Therapieziele durch den betreuenden Rheumatologen Grundvoraussetzung, um gemeinsam die beste Behandlung zu erreichen.

Diese umfasst, neben medikamentösen Therapien, auch ergotherapeutische und physiotherapeutische Behandlungen wie auch Lebensstilmodifikation (z. B. Rauchentwöhnung, Impfstatus, Zahnhygiene, Gewichtsreduktion) und die Beachtung von Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und Depression. Letztere werden, neben spezifischen Therapiemöglichkeiten, durch die optimale Krankheitskontrolle der rheumatoiden Arthritis jedenfalls positiv beeinflusst.

Mit der Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis sollte umgehend (optimal < 3 Monate nach Symptombeginn) eine cs (engl. conventionell synthetic) DMARD Therapie, im Regelfall mit Methotrexat (MTX), begonnen werden (Phase 1). Dieses hat sich in der Therapie der rheumatoiden Arthritis aufgrund jahrelanger Erfahrung, seines guten Nebenwirkungsprofils unter Folsäureschutz, Einnahmenvorteilen (wöchentliche Einnahme, orale oder subkutane Anwendung) und wegen seiner guten Wirksamkeit, insbesondere in Verbindung mit begleitender Kortikosteroidtherapie sowie best-untersuchter Kombinierbarkeit mit b (biologischem) DMARDs als primäres (= anchor) csDMARD im Behandlungsalgorithmus etabliert.

Bei Kontraindikationen gegenüber einer Methotrexattherapie, früher Unverträglichkeit oder Nichterreichen des Therapiezieles (s. o.) unter optimierter Ebetrexattherapie (bis 25–30 mg/Woche) und in Abwesenheit von negativ prognostischen Faktoren für einen schweren Krankheitsverlauf können Sulfasalazin (bis 3 g/Tag) oder Leflunomid (20 mg/Tag), ebenfalls in Kombination mit oralen Kortikosteroiden,

als alternative csDMARDs angewendet werden.

Als negativ prognostische Faktoren gelten: hohe Krankheitsaktivität, insbesondere mit hoher Anzahl geschwollener Gelenke, erhöhte Akutphasenparameter, positiver RF/ACPA, frühe Erosionen und Versagen von > 2 csDMARDs.

Ein Glukokortikoidtherapie sollte überbrückend bei Beginn einer Therapie mit einem csDMARD bis zum Einsetzen dessen voller Wirkung in ausschleichender Dosierung bis < 7,5 mg/Tag bis zu drei, in Ausnahmefällen maximal sechs Monaten erwogen werden. Vorteile der Glukokortikoidtherapie sind rasche Symptomkontrolle (und bessere Wirkung im Vergleich zu NSAR), unterschiedliche Applikationsarten (oral, parenteral oder intraartikulär), Verbesserung der Wirksamkeit von csDMARDs sowie ein frühe Hemmung der radiologischen Progression durch rasche antiinflammatorische Wirkung [7].

Bei Nichterreichen des Therapiezieles unter einer csDMARDs Therapie und dem Vorliegen von negativ prognostischen Faktoren sollten bDMARDs oder ts (engl. targeted synthetic) tsDMARD begonnen werden (Phase 2).

Neben parenteralen bDMARDs (TNF-Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab; kostimulatischer Hemmer Abatacept, B-Zell Depletor Rituximab und IL-6 Rezeptorblocker Tocilizumab und Sarilumab) stehen orale Jak-Inhibitoren (Baricitinib, Tofacitinib) als tsDMARDs zur Verfügung.

Alle bDMARDs (Originatoren und Biosimilars) und tsDMARDs sollten in Kombination mit csDMARDs eingesetzt werden. Dabei sind auch schon niedrige Dosierungen (> 7,5–10 mg/Woche) von Methotrexat, dem weitaus häufigsten Kombinationspartner, relevant; auf eine begleitende systemische Glukokortikoidtherapie sollte aufgrund des rascheren Wirkeintrittes im Vergleich zu csDMARDs sowie der erhöhten Infektneigung möglichst verzichtet werden. bDMARDs sind in Kombinationstherapie in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig anzusehen und deren Auswahl erfolgt nach Patientenfaktoren wie Begleiterkrankungen und Vortherapien als auch ökonomischen Gesichtspunkten; rezent konnten einzelne tsDMARDs (Baricitinib, Upadacitinib¹) eine überlegene Wirksamkeit gegenüber TNF Inhibition zeigen [8].

Bei Unverträglichkeit aller csDMARDs und Notwendigkeit einer Monotherapie sollte IL-6-Rezeptorblockern oder Jak-Inhibitoren der Vorzug gegeben werden, da

diese eine bessere Wirksamkeit gegenüber MTX bzw. TNF Inhibitor Monotherapie zeigen konnten [9, 10].

Bei Nichterreichen des Therapiezieles mit einem bDMARD oder tsDMARD kann ein anderes bDMARD oder tsDMARD eingesetzt werden (Phase 3). Bei unzureichender Wirkung eines TNF-Inhibitors kann ein weiterer TNF-Inhibitor oder ein Wirkstoff mit anderem Mechanismus angewendet werden.

Bei langanhaltender Remission und bereits beendeter Glukokortikoidtherapie kann ein Ausschleichen zuerst des bDMARDs und erst in weiterer Folge eine Reduktion des csDMARDs erwogen werden. Eine Beendigung sämtlicher Therapie ist jedoch meist mit einer Zunahme der Krankheitsaktivität verbunden und daher nur in seltenen Fällen möglich. ■

¹ noch nicht zugelassen.

LITERATUR

1. Combe B, Landewe R, Daiei CI, et al (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 76(6):948-959.
2. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, et al (2012) Bilateral MR imaging of the hand and wrist in early and very early inflammatory arthritis: tenosynovitis is associated with progression to rheumatoid arthritis. *Radiology* 264(3):823-833.
3. Padovano I, Costantino F, Breban M, et al (2016) Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 75(10):1819-1823.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69(9):1580-1588.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 75(1):3-15.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76(6):960-977.
7. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al (2012) Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156(5):329-339.
8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al (2017) Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 376(7):652-662.
9. Jones G, Sebba A, Gu J, et al (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 69(1):88-96.
10. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al (2017) Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis

Antiphospholipid Syndrom

State of the Art und neue Entwicklungen

Obwohl bereits 1963 erstmalig über einen SLE Patienten berichtet wurde, der trotz eines „zirkulierenden Antikoagulans“ an Thrombosen litt [1], kristallisierte sich erst in den 1980er Jahren ein Zusammenhang zwischen falsch positiver Luesserologie, Lupusantikoagulans (LA), Anticardiolipinantikörpern (aCL) und thromboembolischen Komplikationen bei SLE-Patienten heraus, einschließlich einer gesteigerten Abortneigung auf dem Boden einer infarzierten Plazenta [2]. 1986 wurde dann das Antiphospholipid-(Antikörper)-Syndrom (APS) erstmals definiert [3, 4]. Klinisch wiesen die Patienten/Patientinnen venöse oder arterielle Thrombosen, (mäßig ausgeprägte) Thrombozytopenien und rezidivierende Aborte auf [5]. Später wurde das $\beta 2$ -Glykoprotein I ($\beta 2$ GPI) als das eigentliche Zielantigen der „autoimmun“ induzierten Phospholipidantikörper (aPL), und nur diese sind mit einer gesteigerten Thromboseneigung assoziiert, beim APS identifiziert [6].

Als man erkannte, dass auch Patienten ohne zugrundeliegenden Lupus ein APS aufweisen können, wurde dieses als primäre Form (pAPS) von der nun sekundären (sAPS) bei Autoimmunerkrankungen unterschieden. Insbesondere seitdem nur wirklich hohe aPL als Risikofaktor und Klassifikationskriterium für ein APS gelten, wurde klar, dass es sich beim sAPS fast immer um Patienten mit SLE oder oligosymptomatischem LE handelt und aPL bei anderen Autoimmunerkrankungen eher falsch positiv (Infektionen, Medikamente) oder nur leicht erhöht sind. Ein sekundäres APS (sAPS) wird je nach Definition

bei ca. 15 bis 30 % aller SLE-Patienten gefunden, wobei die serologischen Phänomene (aPL) allein häufiger vorkommen (20 bis 40 %) [7].

Seit 2006 gelten die in Tab. 1 aufgeführten Sydney-Klassifikationskriterien des APS [8]. Thrombosen müssen hierfür durch Bildgebung oder histopathologischen Nachweis gesichert (und dokumentiert) sein. Aborte werden nur dann als klinisches Kriterium gewertet, wenn diese hinsichtlich fetaler Morphologie, Frequenz und Zeitpunkt enge Definitionen erfüllen (Tab. 1). Serologisch werden deutlich höhere Titer gefordert als zuvor und als bis heute von den Testherstellern als Normwert angegeben. Die IgG- oder IgM-Phospholipid-Antikörper müssen über 40 U/ml bzw. über der 99. Percentile des Labortests liegen, was die Spezifität dieser Kriterien deutlich erhöht und somit die Patienten charakterisiert, welche auch ein entsprechendes Risiko für Thrombembolien und Schwangerschaftskomplikationen aufweisen. Ein LA, welches bei richtigen Voraussetzungen und Durchführung der Bestimmung als stärkster Risikofaktor gilt, muss durch einen Bestätigungstest verifiziert werden [12]. Ein LA ist in einem hohen Prozentsatz falsch positiv bei bereits eingeleiteter Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin und Vitamin K Antagonisten. Auch die neuen oralen Antikoagulantien führen zu einem falsch positivem LA-Test [9]. Die Serologie muss zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen eindeutig positiv sein, bevor man sie als ein serologisches APS-Kriterium werten darf (Tab. 1). Bereits seit 2005

wurde von italienischen Arbeitsgruppen über die Bedeutung der Triple-Positivität, des gleichzeitigen Nachweises von Antikörpern gegen Cardiolipin (aCL) und $\beta 2$ -Glykoprotein-1 ($\beta 2$) sowie eines positiven Lupusantikoagulans (LA), als Hoch-Risikoprofil für thromboembolische und geburtshilfliche Komplikationen beim APS berichtet [10, 11]. Seitdem wurde dies in vielen Untersuchungen bestätigt.

Histopathologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Gefäßverschlüsse beim APS ausschließlich thromboembolischer und nicht vaskulitischer Genese sind [12, 13]. Dies erklärt, warum eine Immunsuppression beim APS nicht wirksam ist [14]. Die Thromboseneigung beim APS wird auf prokoagulatorische Effekte der aPL auf Thrombozyten und Endothelzellen zurückgeführt. Zur Thrombose kommt es dann bei weiteren disponierenden Faktoren (z. B. Immobilisation, Schwangerschaft, lokale Gefäßprozesse, weitere Thrombophilien) [15, 16].

Neben den klinischen Kardinalsymptomen (Thrombosen, rezidivierende Aborte) sind vielfältige, häufigere (Thrombozytopenie, Raynaud-Phänomen) und seltenere Symptome und Befunde mit dem APS in Zusammenhang gebracht worden. Art und Rate der klinischen Manifestationen unterscheiden sich nicht wesentlich bei primärem und sekundärem APS. Es können alle Gefäßregionen, -größen und -arten betroffen sein.

Als seltene und schwerwiegendste Form (< 1 % aller APS Patienten) gilt das sog. „katastrophale“ APS mit einem Nebeneinander von Thrombosierungen großer und kleiner Gefäße bis zur Mikrozyklationsstörung und einer dadurch bedingten disseminierten intravasalen Gerinnung mit Thrombozytenverbrauch und Blutungsneigung. Dieses oft letale Krankheitsbild ist klinisch kaum von einem hämolytisch-urämischem Syndrom, einer thrombotisch-thrombopenischen Purpura oder im Falle einer puerperalen Situation von einem HELLP-Syndrom zu unterscheiden [17, 18].

Patientinnen mit APS haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplika-

Zur Person



Prof. Dr. med. Christof Specker

Direktor der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Kliniken Essen-Mitte
Rheumazentrum Rhein-Ruhr e. V.

Pattbergstraße 1-3

45239 Essen

Deutschland

E-Mail: c.specker@kliniken-essen-mitte.de

TABELLE 1

2006 überarbeitete Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid-Syndrom [8]

Klinisch	1. Ein oder mehrere in der Bildgebung oder Histologie eindeutige venöse oder arterielle Thrombosen
	2. Schwangerschaftskomplikationen: a) sonst ungeklärter Tod eines normal entwickelten Feten ab der 10. SSW b) eine oder mehr Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund einer Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz c) drei und mehr Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen
	3. Nachweis eines Lupusantikoagulans nach internationalen Richtlinien (z. B. mit Bestätigungstest) [33]
Serologisch	2. mittelhohe (> 40 U/ml) bzw. hohe (> 99. Perzentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-Cardiolipin-Ak (aCL)
	3. IgG- oder IgM-Antikörper gegen β 2-glycoprotein I über der 99. Perzentile des Labortests
Ein APS wird angenommen, wenn mindestens ein klinisches und ein serologisches Kriterium vorliegen. Ein serologischer Test wird erst dann gewertet, wenn er mindestens 2x im Abstand von mindestens 3 Monaten eindeutig positiv war. Mehr als 5 Jahre vor einem klinischen Ereignis durchgeführte Testergebnisse werden nicht berücksichtigt.	
(SSW: Schwangerschaftswoche)	

tionen. Neben Wachstumsretardierung der Frucht, Frühgeburten und einer gesteigerten Gestoseneigung kommt es insbesondere im 2. und 3. Trimenon häufig zu Aborten, bei schweren Formen des APS findet man auch wiederholte Frühaborte [7, 19, 20, 21]. Histopathologische Untersuchungen konnten typische Infarzierungen der Plazenten von APS-Patientinnen zeigen, welche zu einer Minderversorgung der Frucht führen [22].

Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen

Zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen (Tab. 2) sind beim APS Thrombozytenaggregationshemmer (ASS), Heparin (unfraktioniert und niedermolekular) und Vitamin K Antagonisten (Cumarine) untersucht [7, 15]. Letztere scheinen zwar

die effektivste Prophylaxe zu gewähren, sind aber auch mit einem Risiko von Blutungskomplikationen (2–3 %) belastet [23]. Dies macht eine orale Antikoagulation bei Patienten mit aPL, aber ohne vorausgegangene Thrombose – also eine Antikoagulation zur Primärprophylaxe obsolet.

Bei unzureichender Datenlage wird die Frage der Primärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) durch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) viel diskutiert [24]. Bei zugrundeliegendem SLE konnte ein günstiger Effekt der TAH als Primärprophylaxe belegt werden [25]. Auch wenn IdASS einen gewissen Effekt (HR 0,5) in der Primärprophylaxe bei aPL-Trägern vor allem für arterielle Manifestationen bietet [25], wird diese nicht grundsätzlich empfohlen, wenn kein SLE vorliegt. Erwogen wird sie aber auch bei Patienten ohne zugrundelie-

genden SLE, wenn eindeutig und persistierend erhöhte aPL, insbesondere Triple-Positivität vorliegen oder nur geburtshilfliche Komplikationen eines APS in der Vorgeschichte zu finden sind [7, 26].

Patienten mit eindeutig positiven aPL, welche keine prophylaktische Therapie erhalten, sei es, weil sie kein definierendes Ereignis aufweisen oder nur geburtshilfliche Manifestationen hatten, sollten eine rigide Thromboseprophylaxe in Hochrisiko-Situationen (wie Operationen, sonstige längere Immobilisierungen, lange Reisen, Wochenbett) erhalten und allgemeine Maßnahmen der Prävention (Gewichtskontrolle, Nikotinabstinenz, Vermeiden hormoneller Antikonzeptiva mit hohem TE-Risiko) berücksichtigen.

Bei serologisch und klinisch eindeutigem APS mit thrombembolischen Manifestationen wird eine dauerhafte orale

TABELLE 2

Aktuelle, evidenzbasierte Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprophylaxe bei Patienten mit positiven aPL / APS. Übersetzt nach [27]

1.	Allgemeinmaßnahmen bei aPL-positiven Patienten Strenge Kontrolle (weiterer) kardiovaskulärer Risikofaktoren (nicht-graduierte Empfehlung). Thromboseprophylaxe mit üblichen Dosen von niedermolekularem Heparin bei Hochrisiko-Situationen, wie Operationen, längere Immobilisierung und Wochenbett (1C Empfehlung).
2.	Primärprophylaxe bei SLE-Patienten mit aPL^a (ohne bisheriges klinisches Ereignis) Thrombozytenaggregationshemmung mit I.d. ASS (2B) und Hydroxychloroquin (1B/2B)
3.	Primärprophylaxe bei Patienten mit aPL und ohne zugrundeliegenden SLE dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung (I.d. ASS) nur bei Hoch-Risiko-aPL Profil^b oder weiteren thrombotischen Risikofaktoren (2C)
4.1	Thrombose (a/v) und aPL aber APS-Krit. 0 erfüllt Behandlung wie bei aPL-negativen Patienten (1C)
4.2	definitives APS und 1. venöse Thrombose Dauerhafte AC, Ziel-INR 2,0-3,0 (1B)
4.3	definitives APS und arterielle Thrombose/Embolie Dauerhafte AC, Ziel-INR > 3,0 oder 2,0-3,0 in Kombination mit TAHc (nicht graduiert)
4.4	Es sollte eine Einschätzung des Blutungsrisikos erfolgen bei intensiver AC (INR > 3,5-4,0) oder bei Kombination mit TAH. (nicht graduiert)
4.5	Patienten ohne SLE mit einer ersten nicht kardio-embolischen zerebralen Manifestation, aPL mit niedrigem Risikoprofil und reversiblen Risikofaktoren (z.B. Hormone, Rauchen, RR) können in individueller Abwägung auch nur mit TAH behandelt werden. (nicht graduiert)
5.	Therapiedauer 5.1 dauerhafte Antikoagulation (AC) bei Pat. mit definitivem APS und Thrombose (1C) 5.2 Bei Pat. mit einem erstem venösen Ereignis, „low-risk“-aPL und vorübergehenden Risikofaktoren (z. B. Immobilisation) kann die AC auf 3–6 Monate beschränkt werden.

aPL: anti-Phospholipid-Ak; aCL: anti-Cardiolipin-Ak; LA: Lupus antikoagulans; INR: international normalized ratio; AC: Antikoagulation; TAH: Thrombozytenaggregationshemmung

a) anhaltend positiv: LA oder aCL > 40 U I.E./ml

b) dauerhaft positives LA; hoch positive aCL, insbes. IgG; Triple-aPL (LA+aCL,+a β 2-Gp1-Ak)

c) auch weniger aggressive AC bei Patienten mit geringerem Risiko

Antikoagulation (AC) mit Vitamin K Antagonisten (VKA) empfohlen. Als therapeutisches Ziel gilt bei venösen TE eine INR von 2,0–3,0, bei arteriellen zwischen 3,0 und 4,0. Bei fehlender Möglichkeit einer solchen, rigiden Einstellung oder bei Rezidiven hierunter – trotz dokumentiert ausreichender Antikoagulation – kann eine orale AC auch mit einer TAH oder zusätzlichen Gabe von Heparin kombiniert werden, dann wird als Ziel-INR aber 2,0–3,0 angesetzt [7, 27].

Die neuen, direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) sind beim APS bislang noch unzureichend und mit recht divergierenden Ergebnissen untersucht worden [27] und können allein schon deshalb derzeit für das APS nicht empfohlen werden, auch wenn deren Gabe bei einem Zustand nach venöser TE keinen off-label Einsatz darstellen würde. Nach neuesten Untersuchungen ist das Risiko erneuter thrombotischer Komplikationen, insbesondere auf der arteriellen Seite, unter DOACs deutlich höher als unter VKA [28].

Schwangerschaft

Besondere Sorgfalt erfordert die Betreuung von APS-Patientinnen vor und in der Schwangerschaft. Abzusehen ist man hier von aber inzwischen nur noch bei aktiver Grunderkrankung (SLE), insbesondere bei Nierenbeteiligung, bei schlecht einstellbarer Hypertonie, bei schweren zentralnervösen Komplikationen in der Vorgeschichte und bei Z. n. schweren Schwangerschaftskomplikationen trotz prophylaktischer Therapie [29, 30]. Bereits vor der Konzeption scheinen Frauen mit gesichertem APS von der Gabe niedrig dosierter Acetylsalicylsäure zu profitieren [31]. Es sollte daher bei entsprechendem Risikoprofil und bislang fehlender Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung schon vor der Schwangerschaft niedrig-dosiert ASS (100 mg/Tag) gegeben werden und bei positivem Schwangerschaftstest dann auch (vorzugsweise) niedermolekulares Heparin. APS-Patientinnen, die schon vor der Schwangerschaft eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten erhielten, sollten diese bei positivem Schwangerschaftstest durch Heparin in therapeutischer Dosierung ersetzen und niedrig dosiert (s. o.) ASS einnehmen. Hierdurch kann die Abortrate bei APS-Schwangerschaften deutlich gesenkt werden. Bei Vorliegen eines SLE scheinen aPL positive Frauen durch die zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin auch eine Verbesserung des fetalen Schwangerschaftsausganges zu erreichen

[32], bei einem reinen (primären) APS gibt es hierfür keine Evidenz [32].

Auf die gesteigerte Thromboseeignung im Wochenbett ist bei den APS-Patientinnen ebenfalls besonders zu achten. 4 bis 6 Stunden postpartal bzw. 12 Stunden nach Sectio sollte wieder mit einer Heparinisierung begonnen werden. Je nach Vortherapie/Klinik sollte auch frühzeitig wieder mit ASS begonnen oder eine orale Antikoagulation wieder aufgenommen werden [30, 31, 32].

LITERATUR

1. **Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al (1963)** Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 9:416-430.
2. **Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al (1984)** Lupus anticoagulant in pregnancy. *B J Obst Gyn* 91:357-363.
3. **Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, et al (1986)** Thrombosis, recurrent fetal loss and Thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 146: 2153-2156.
4. **Harris EN, Hughes GRV, Gharavi AE (1987)** The antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 13(Suppl): 210.
5. **Hughes GR (1993)** The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342(8867):341-344.
6. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al (1999)** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309-1311.
7. **Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al (2010)** Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376(9751):1498-1509.
8. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al (2006)** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295-306.
9. **Ratzinger F, Lang M, Belik S, et al (2016)** Lupus-anticoagulant testing at NOAC trough levels. *Thromb Haemost* 116(2):235-240.
10. **Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, et al (2005)** Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 93(6):1147-1152.
11. **Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, et al (2010)** Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res* 62:302-307.
12. **Meroni PL, Rivolta R, Ghidoni P (1991)** Histopathological findings in cases of systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 10:211-214.
13. **Hughson MD, McCarty GA, Brumback RA (1995)** Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Hum Patol* 26:716-724.
14. **Espinosa G, Cervera R (2015)** Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 11(10):586-596.
15. **Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, et al (2002)** A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 41(8):924-929.
16. **Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al (2004)** Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol* 31(8):1560-1567.
17. **Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al (2009)** Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 32:240-245.

18. **Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Article S (2014)** Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus* 23(12):1283-1285.
19. **Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, et al (2011)** Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 50(9):1684-1689.
20. **Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al (2014)** Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 123(3):404-413.
21. **Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, et al (2016)** Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 3(1):e000131.
22. **Branch DW (1994)** Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 3:275-280.
23. **Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al (2014)** Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford, England)* 53(2):275-284.
24. **Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al (2014)** Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 13(3):281-291.
25. **Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al.** Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 61(1):29-36.
26. **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I, et al (2011)** Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 20(2):206-218.
27. **Dufrost V, Risse J, Zuily S, et al (2016)** Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep* 18(12):74.
28. **Cortés-Hernández J, Sáez-Comet L, Riera Mestre A, et al (2018)** Rivaroxaban Versus Warfarin As Secondary Thromboprophylaxis in Patients with Antiphospholipid Syndrome: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Clinical Trial [abstract #174]. *Arthritis Rheumatol* 70 (Suppl 10).
29. **Fischer-Betz R, Specker C (2016)** Rheumatische Erkrankungen und Schwangerschaft – Ein Ratgeber für die Praxis. Düsseldorf, University Press. ISBN-10: 3957580358.
30. **Specker C. Antiphospholipidsyndrom (2017)** In: Fischer-Betz R, Østensen M (Hrsg): *Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Kapitel 6. Berlin/Boston, Walter de Gruyter GmbH. ISBN-10: 3110460688.
31. **Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al (2017)** EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 76(3):476-485.
32. **Sciascia S, Branch DW, Levy RA, et al (2016)** The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 115(2):285-290.
33. **Moore GW (2014)** Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 40(2):163-171.

Rehabilitation, Kur, GVA

Restitutio ad Optimum und Prävention

Das österreichische Sozialsystem bietet in Folge von akuten und chronischen Erkrankungen und nach Operationen Maßnahmen zur Nachsorge im Sinne der stationären oder ambulanten Rehabilitation an. Als Vorsorgemaßnahmen stehen Kuraufenthalte und in den letzten Jahren die modifizierte Form der Kur, die Gesundheitsvorsorge Aktiv GVA als freiwilliges Angebot der Sozialversicherungen zur Verfügung. Die wichtigste Zielsetzung der GVA ist die Lebensstilmodifikation als aktiver Beitrag der Betroffenen zur Krankheitsprävention.

Grundlagen der Rehabilitation

Inhalt und Zielsetzung der Rehabilitation sind in der Definition der Weltgesundheitsorganisation schon 1981 festgelegt worden, die lautet: „Rehabilitation umfasst den koordinierten Einsatz medizinischer, sozialer, beruflicher, pädagogischer und technischer Maßnahmen sowie Einflussnahmen auf das physische und soziale Umfeld zur Funktionsverbesserung zum Erreichen einer größtmöglichen Eigenaktivität zur weitestgehenden unabhängigen Partizipation in allen Lebensbereichen, damit der Betroffene in seiner Lebensgestaltung so frei wie möglich wird.“

Wegweisend in dieser Begriffserklärung sind einerseits der multimodale Maßnahmenkatalog, andererseits aber vor allem die Ziele Eigenaktivität und die möglichst selbständige Teilhabe am täglichen Leben.

Phasenmodell

Im gängigen Phasenmodell der Rehabilitation unterscheiden wir einen mehrstufigen Aufbau mit insgesamt 4 möglichen Teilphasen. Die Phase I umfasst die Frühmobilisation im Akutkrankenhaus, während die Phase II stationäre und ambulante Anschlussheilverfahren beinhaltet. In der III. Phase werden ambulante Rehabilitationsmaßnahmen zur Festigung der Therapieerfolge der Phasen I und II durchgeführt. Die Phase IV schließlich ist die langfristige Nachsorge im Sinne der Heim-

therapie und des Trainings, die außerhalb des Sozialversicherungsbereichs in Fitnessbereichen, Vereinen und Selbsthilfegruppen stattfindet.

Rehabilitationsverfahren können bei Indikationen des Stütz- und Bewegungsapparates, des Herz-Kreislaufsystems, der Psyche und der Lunge, sowie bei neurologischen, onkologischen und Stoffwechselerkrankungen und bei Zustand nach Amputationen beantragt werden. Derzeit im Aufbau ist die Kinderrehabilitation mit 5 Zentren österreichweit.

Stationäre Rehabilitationsaufenthalte dauern in der Regel je nach Indikation 22 bis 29 Tage und bieten die Möglichkeit zur Aufenthaltsverlängerung um bis zu 14 Tagen. Spezielle Fragestellungen wie Querschnittläsionen oder Schädel-Hirn-Traumata können in den Rehabilitationszentren der AUVA über mehrere Monate stationär behandelt und so die Patienten auf die Rückkehr in den Alltag vorbereitet werden.

Die häufigste Ursache für die Rehabilitation ist nach wie vor im Bereich Stütz- und Bewegungsapparat zu suchen. Degenerative und entzündliche Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen, chronischer Weichteilrheumatismus, aber auch der Zustand nach gelenkerhaltenden und endoprothetischen Operationen sowie Verletzungsfolgen verschiedenster Unfälle stellen die Zuweisungsgründe dar.

Individuelle Therapieziele

Diese insgesamt inhomogene Patientengruppe hat naturgemäß unterschiedliche

individuelle Therapieziele, zumeist aus den Bereichen Mobilitätsverbesserung, Funktionsverbesserung von Alltagsfunktionen wie Körperpflege und An- und Ausziehen, Schmerzreduktion oder die Therapie einer peripheren Lähmung. In der Medizin wird meist eine Restitutio ad Integrum angestrebt. In der Rehabilitationsmedizin besteht jedoch in den meisten Fällen die Zielsetzung einer Restitutio ad Optimum. Dieses individuelle Therapieziel wird in Absprache von Patient, Arzt und Therapeuten an die Ausgangslage, das Rehabilitationspotential und den Patientenwunsch realistisch angepasst.

Die Rehabilitation des Stütz- und Bewegungsapparates umfasst, je nach Stadium, individuellem Krankheitsverlauf und Begleiterkrankungen, eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten. Zu diesen zählen Bewegungstherapie, Hydrotherapie, Trainingstherapie, manualmedizinische Techniken, ergotherapeutische Hilfestellungen, Elektrotherapie mit den Schwerpunkten Niederfrequenz- und Mittelfrequenztherapie, Ultraschall, Thermotherapie und verschiedenste Massagetechniken bis zur komplexen physikalischen Entstauungstherapie bei Ödemen. Aber auch Entspannungsverfahren, Biofeedback und Akupunktur sind in verschiedensten, auf die Symptomatik des Betroffenen abgestimmten Kombinationen Teile des multimodalen Therapiespektrums.

Aber auch neuere, innovative Verfahren wie die fokussierte und radiale Stoßwellentherapie, die lokale Anwendung

Zur Person



© Klinikum Austria Gruppe

Prim. Dr. Christian Wiederer

Klinikum am Kurpark Baden für Orthopädie und Rheumatologie
Renngasse 2
2500 Baden
und
DAS KURHAUS Bad Gleichenberg
Untere Brunnenstraße 33
8344 Bad Gleichenberg
E-Mail: C.Wiederer@daskurhaus.at
E-Mail: christian.wiederer@klinikum-baden.at

von autologem Blutplasma mit erhöhtem Anteil von Wachstumsfaktoren und die Kältekammertherapie bei minus 110° Celsius finden immer häufiger als Zusatzangebot ihren Einsatz in der Rehabilitation.

Allerdings ist nicht jede Therapiemaßnahme für jeden Patienten in gleichem Maße geeignet, sodass auch Kontraindikationen für einzelnen Therapiemodalitäten aufgrund von Begleit- oder Grunderkrankungen bestehen können und beachtet werden müssen.

Multimodalität im Sinne der Physikalischen Medizin bedeutet, dass entsprechend der Beschwerdesymptomatik und der klinischen Untersuchungsergebnisse ein individuelles, vielgestaltiges Behandlungskonzept vom Arzt in Absprache mit dem Patienten festgelegt und im Laufe der Therapie an den Therapiefortschritt angepasst wird. Zuletzt wird in der Bewegungstherapie und / oder der Ergotherapie mit dem Patienten ein für ihn umsetzbares Heimübungsprogramm erarbeitet, um die Nachhaltigkeit des Therapieerfolgs zu sichern.

Eine Kur dient der Gesundheitsvorsorge

Im Gegensatz zur Rehabilitation stellt die Kur eine Maßnahme zur Gesundheitsvorsorge dar. Die Pensionsversicherung als für die meisten Kurbehandlungen zuständige Sozialversicherung definiert die Kur in ihrem medizinischen Leistungsprofil 2011 als „Maßnahmen zur Festigung der Gesundheit sowie Heilbehandlung unter besonderer Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Heilvorkommen unter

Hervorhebung des medizinisch-sekundärpräventiven Charakters“.

Sie bezieht sich damit auf die anerkannte Einteilung der Prävention in die Primärprävention, also die Förderung und Erhaltung der Gesundheit beziehungsweise Verhinderung der Entstehung von Krankheiten, sowie in die Sekundärprävention, gleichbedeutend mit der Verhinderung des Fortschreitens einer Erkrankung durch Frühdiagnostik und -behandlung. Weitere Formen der Prävention sind die Tertiärprävention, die Verringerung der Schwere einer Erkrankung und die Quartärprävention, die das Vermeiden unnötiger medizinischer Maßnahmen im Sinne des „primum non nocere“ vorsieht.

Ein wesentlicher Unterschied zur Rehabilitation ist, dass die ärztliche Betreuung von Kurgästen nur während der Therapiezeit möglich ist. Sie müssen auch ihre Alltagsaktivitäten inklusive Körperpflege und Nahrungsaufnahme ohne Unterstützung selbständig durchführen können, da in den Kurhäusern kein Pflegepersonal zur Verfügung steht. Insgesamt stehen mit ungefähr 960 Therapieminuten weniger im Vergleich zum Rehabilitationsverfahren mit einem Minimum von 1800 Behandlungsminuten zur Verfügung. Weiters stehen Einzeltherapien in der Bewegungstherapie nur in sehr geringem Ausmaß zur Verfügung und die Ergotherapie wird in der Kur nicht angeboten, so dass die anfangs erwähnten postoperativen, posttraumatischen und entzündlichen Rehabilitationspatienten im Rahmen von Kuraufenthalten nicht ausreichend legerartig behandelt werden könnten.

Gesundheitsvorsorge Aktiv

Um in der Kur noch spezifischer den medizinisch-sekundärpräventiven Charakter in den Vordergrund zu stellen, wurde ab 2015 in einem Pilotversuch und ab 2018 nach Modifizierungen eine Weiterentwicklung der bisherigen Kur des Stütz- und Bewegungsapparates, die Gesundheitsvorsorge Aktiv GVA, eingeführt. Ein erweitertes Leistungsspektrum mit 1400 Therapieminuten und mit den 3 Schwerpunktmodulen „Bewegung optimieren“ für bereits körperlich aktive Kurteilnehmer, „zur Bewegung motivieren“ für bisher körperlich inaktive Kurgäste und „mentale Gesundheit“ für Menschen, für die mentale und psychische Belastungen im Vordergrund stehen, werden angeboten. Zusätzlich gibt es Informationen zu psychischen und diätologischen Themen entsprechend des jeweiligen Lebensabschnitts für aktiv im Beruf stehende oder Senioren und je nach medizinischer Beschwerdesituation zusätzlichen physikalische Behandlungen. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, Ärztlicher Direktor des Klinikums am Kurpark Baden und Ärztlicher Leiter des Kurhauses Bad Gleichenberg zu sein

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation – ÖGR

Wann: Freitag, 30. November 2018,
12:30 – 13:30 Uhr

Wo: Vortragssaal

Thema:

Schmerz oder Entzündung – welches ist die größere Herausforderung für Arzt und Rheumapatient?

Moderation: B. Leeb (Hollabrunn)

Vorträge:

Perspektive des Arztes
G. Pongratz (Düsseldorf)

Perspektive des Patienten
R. Alten (Berlin)



Cytokines as therapeutic targets in inflammatory diseases

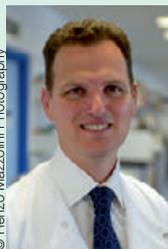
Current status and future directions

Cytokines are critical immune regulators that integrate the effector and regulatory function of the variety of cells that in turn comprise the immune response. Their utility as therapeutic targets has been unequivocally demonstrated in the advent of biologic medicines that inhibit their activities and lead directly to amelioration of immune mediated inflammatory diseases (IMID). Latterly the arrival of small molecule inhibitors that target the janus kinase (JAK) superfamily (particularly JAK1, JAK2 and JAK3), and in turn mediate cytokine receptor signalling, have offered further convincing evidence that cytokine play a pivotal role in human disease pathogenesis.

Functional hierarchy

Key lessons have emerged from the last decade of clinical targeting of cytokines. First, although cytokines exist in structurally related families and are often present in multiplicity within an inflamed lesion, there appears to be a functional hierarchy such that some particular moieties occupy a pivotal position in the 'cluster of expressed cytokines. For example, in RA a rather wide range of molecules are expressed in syno-

Zur Person



© Renzo Mazzolini Photography

Prof. Dr. Iain B. McInnes

Institute of Infection, Immunity & Inflammation
University of Glasgow
120 University Place
Glasgow G128QQ
UK
E-Mail: iain.mcinnnes@glasgow.ac.uk

vium including TNF, IL-6, IL-1, IL-23 and IL-17, yet targeting only TNF or IL-6 were successful, whereas IL-1 blockade was less so. In psoriasis in contrast, although a rather similar cytokine pattern is present the targeting of IL-17 and IL-23 has proven superior to TNF inhibition, whereas IL-6 blockade has been ineffective. In gout, IL-1 would appear to be the dominant cytokine, reflecting the capacity of uric acid to activate the inflammasome, whereas other cytokine pathways are less prominent, though expressed. Monogenic inflammatory disorders in which specific cytokines are dysregulated offer extreme exemplars, such as the TRAP syndromes and IL-1 rela-

ted periodic fevers. Thus, biologically active cytokines may be present in a tissue but not be of sufficient overall regulatory importance as to render it a useful target. In turn, this suggests that cytokine exist in functional clusters that may call upon distinct dominant partners dependent upon the stimulus to the lesion, genetic background and potentially even stage of disease.

Disease specific patterns

Second, and intuitively obvious from the foregoing, we have learned that different diseases in turn rely on distinct cytokine patterns – this is most obvious in compa-

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation – ÖGR

Wann: Samstag, 1. Dezember 2018,
11:45 – 12:45 Uhr



Wo: Vortragssaal

Thema:

Gicht im neuen Licht

Vorsitz: B. Leeb (Stockerau)

Vorträge:

Gicht gestern-heute-morgen
G. Eichbauer-Sturm (Linz)

A new Kid on the Block
R. Lunzer (Graz)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation – ÖGR

Wann: Freitag, 30. November 2018,
9:45 – 10:45 Uhr



Wo: Sky-Stage

Thema:

Infektionen in der Rheumatologie - Prophylaxe und Behandlung

Vorsitz: K. Redlich (Wien)

Vorträge:

Infektionen bei Rheumatoider Arthritis
H. Pieringer (Linz)

Update Impfungen
H. P. Brezinschek (Graz)

Orthopädische Rheumatologie – Infektionen im OP
S. Rehart (Frankfurt)

ring the response pattern of RA with spondyloarthritis. Perhaps this should not be so surprising given the presence of distinctive clinical phenotype, genetic and environmental antecedents and indeed discrete response patterns to conventional disease modifying anti-rheumatic or immune modifying drugs. However, the mechanistic specificity that cytokine blockade offers allows us to be more prescriptive in allocating a given pathway to a disease phenotype. This will prompt in time the creation of a notional molecular taxonomy in our classification of IMIDs – if developed this could lead to a completely revised approach to the choice of medicines based on molecular make-up rather than purely upon clinical phenotype and conventional diagnostic approaches.

Greater depth of understanding disease pathogenesis is needed

Third, we have learned that choosing the correct target in IMIDs is challenging – the field is beset by rather more failures than successes in phase one through three cli-

nical trials, and as such we must refine the paradigms that are employed to select, investigate and validate a target in the pre-clinical phase of drug development. This will require far greater understanding of disease pathogenesis in the first instance that will arise from the application of extensive modern molecular medicine approaches. Moreover, it seems that greater depth of understanding of the mechanisms of action of successful and failed clinical trials alike would be helpful in populating a common knowledge base from which we could then draw down information or inform future planning. I would advocate significant mechanistic work at the earliest stage of drug development in phase I to contribute to such depth of understanding of pathogenesis. All will benefit from such increased understanding in the definitive model of human disease, namely human disease. An intriguing complementary benefit will be a great appreciation of the contextual application of new medicines that target cytokines. This is generally captured in the principles of precision medicine. The latter will seek

biomarkers that inform safer ‘smarter’ and more efficient use of medicine. However, a less often appreciated benefit will be increased molecular understanding of the subtypes of IMID that are present and obvious already to the clinician – clinical heterogeneity abounds and presumably has at its root molecular distinctions. Such endotypes can prosper more rapid development of therapeutics that really target the residual unmet need namely those pathway that drive residual disease activity, partial response and ultimately the failure to achieve remission. Taken to their logical conclusion, such approaches can also be applied in the prodromal phases of IMIDs that are increasingly being recognised where interventions that target cytokines and related pathways could promote delayed onset of disease and even, eventually, prevention.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg/20 mg/30 mg Apremilast. **Sonstige Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, 57 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 10 mg Filmtabletten), 114 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 20 mg Filmtabletten), 171 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 30 mg Filmtabletten), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Psoriasis-Arthritis: Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Psoriasis: Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft. **Inhaber der Zulassung:** Celgene Europe BV, Winthontlaan 6 N, 3526KV Utrecht, Niederlande. **Zulassungsnummer:** EU/1/14/981/001 (10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten), EU/1/14/981/002 (30 mg Filmtabletten á 56 Stück), EU/1/14/981/003 (30 mg Filmtabletten á 168 Stück). **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AA32. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Oktober 2018. Bitte beachten Sie zusätzlich die jeweils gültige Version der Fachinformation. rz_OTE_

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml. Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, antihumaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist. **Anwendungsgebiete:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: - die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. - die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktorpositiv oder negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra ist zur Behandlung des chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) bei Erwachsenen, Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen angezeigt. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: - die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind; - die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktorpositiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra ist indiziert für die Behandlung der Riesenzellarteritis (RZA) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4, „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Saccharose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin, L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AC07. **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.** Oktober 2018

Zurampic® (Lesinurad)

Zurampic®: Neues Wirkprinzip bei Gicht

Effektive Harnsäuresenkung durch Add-on-Therapie

Gicht ist eine der häufigsten entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen und Folge einer Hyperurikämie. Ohne adäquate Therapie kann es nicht nur zu vermehrten, akuten Gichtanfällen, sondern auch zu einem erhöhten Risiko ernstzunehmender renaler und kardiovaskulärer Komorbiditäten oder Diabetes mellitus kommen. Nach Diagnose einer Gicht empfehlen die EULAR-Richtlinien daher eine langfristige Senkung der Serumharnsäure (sUA) auf unter 6 mg/dL [1]. Bleibt der sUA-Spiegel unter diesem Grenzwert, können bestehende Harnsäureablagerungen aufgelöst, neue Ablagerungen sowie Gichtanfälle verhindert und die Prognose von Komorbiditäten verbessert werden [1–3].

Therapeutika der ersten Wahl sind Xanthinoxidase-Hemmer (XOI) wie Allopurinol [1]. Mit einer XOI-Monotherapie erreichen allerdings weniger als 50% der Patienten den sUA-Zielwert [4], da XOI allein der Überproduktion der Harnsäure entgegenwirken. In diesem Fall können URAT1-Hemmer als Add-on-Therapie die nötige Wirkungssteigerung erreichen [1] (Abb. 1).

Zurampic® (Lesinurad) ist ein neues, selektives, orales Urikosurikum aus der Gruppe der URAT1-Inhibitoren. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Reabsorption der Harnsäure in der Niere und fördert somit ihre Ausscheidung [5]. Der duale Wirkansatz bringt's: Studien haben gezeigt, dass mit der Kombination von Allopurinol (Hemmung der Harnsäurebildung) und Zurampic® (Erhöhung der Harnsäureausscheidung) doppelt so viele Patienten mit unzureichend kontrollierter

OA Dr. Judith Sautner

2. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Weinviertel, Stockerau, NÖ Zentrum für Rheumatologie

„Eine Ernährungs- und Lebensstilmodifizierung ist jedem Gichtpatienten anzuraten, das allein senkt den Harnsäurespiegel in den meisten Fällen aber zu wenig. Daher ist abseits der Therapie des akuten Gichtanfalls und einer Anfallsprophylaxe eine medikamentöse harnsäuresenkende Therapie einzuleiten. Die Kombination der verfügbaren Urikostatika mit Lesinurad senkt die Harnsäure effizient und erweitert die Palette der Behandlungsoptionen.“



© Anna Rauchenberger

Gicht ihr Behandlungsziel unter 6 mg/dL erreichen als mit dem Xanthin-Oxidase-Inhibitor alleine [6].

Zurampic® ist allgemein gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Grippe, gastroösophagealer Reflux, Kopfschmerzen und erhöhte Kreatininwerte im Blut [6].

Zurampic® 200 mg wird 1 × täglich morgens gemeinsam mit Allopurinol eingenommen [7]. ■

LITERATUR

1. Richette P, Doherty M, Pascual E et al (2016) Ann Rheum Dis
2. Goicoechea M et al (2010) Clin J AM Soc Nephrol
3. Chen JH et al (2015) J Rheumatol
4. Becker MA et al (2015) Semin Arthritis Rheum
5. Perez-Ruiz F et al (2016) Ann Rheum Dis
6. Zurampic® (Lesinurad) FI, Stand Mai 2018, Grünenthal Ges. m. b. H. (gepoelte Daten der Studien CLEAR 1 und CLEAR 2)
7. Regeltex Zurampic, 01.02.2018
8. Zhu Y et al (2011) NHANES 2007–2008. Am J Med
9. Choi HK et al (2007) Circulation

Infobox

- Gicht erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [8, 9]
- Behandlungsziel der Hyperurikämie: Senkung der Serumharnsäure (sUA) auf unter 6 mg/dL [1]
- Mit XOI-Monotherapie erreichen viele Patienten den Zielwert nicht [4]
- In Kombination mit Zurampic® (Lesinurad) erreichen doppelt so viele Patienten den sUA-Zielwert [6]

M-ZRP-AT-10-18-0005

Fachkurzinformation siehe Seite 9

Weitere Informationen

Grünenthal Österreich GmbH
T: 02236/379550
E: Info.AT@grunenthal.com



© Grünenthal Österreich GmbH

Zurampic® 200 mg Filmtabletten
In der dunkelgelben Box (RE 1)

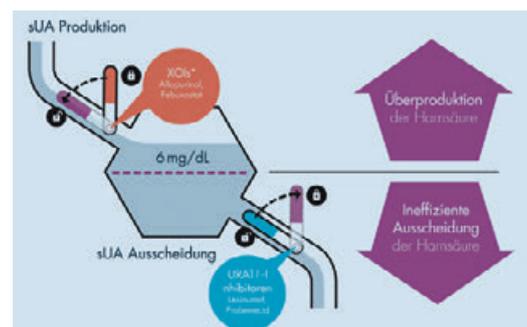


Abb. 1: Die erfolgreiche Therapie einer Hyperurikämie basiert auf zwei Ansätzen: die Überproduktion der Harnsäure reduzieren und die Ausscheidung über die Niere fördern.

IL-1-Inhibition bei Kindern und Erwachsenen mit Still-Syndrom

Drittes Meeting des Anakinra Expert Network Austria

Seit Mai 2018 ist der bei rheumatoider Arthritis und seltenen Fiebersyndromen bewährte Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra (Kineret®) auch für die Behandlung des Morbus Still bei Kindern und Erwachsenen zugelassen. Im Rahmen des dritten Meetings des Anakinra Expert Network Austria (AENA), das Mitte September 2018 in Wien veranstaltet wurde, referierten Experten über diagnostische und therapeutische Standards bei Still-Syndromen. Wie die Diskussion zeigte, nimmt Anakinra in allen Altersgruppen einen prominenten Stellenwert ein.

Erkrankungen aus der Gruppe der Still-Syndrome, die zum Spektrum der autoimmuninflammatorischen Syndrome zählen, sind zwar selten, aber durch ein schwerwiegendes klinisches Erscheinungsbild charakterisiert. Potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS, s. Fallberichte), disseminierte intravasale Gerinnung oder Leberversagen können auftreten.

Grundsätzlich wird eine juvenile Form des M. Still (systemische juvenile idiopathische Arthritis, sJIA) von der Erwachsenenform (Adult-onset Still's disease, AOSD) unterschieden. Die Pathogenese ist durch Autoinflammation und Autoimmunität bestimmt, wobei sowohl das angeborene wie auch das adaptive Immunsystem zur Manifestation beitragen. Eine genetische Suszeptibilität wird diskutiert, die auslösenden Faktoren sind unbekannt; man nimmt an, dass Viren, Bakterien oder hämatologische Erkrankungen als Trigger wirken. Eine Hyperferritinämie dürfte unabhängig von der Eisenverfügbarkeit im Organismus die Zytokinüberproduktion perpetuieren.

Moderne Therapiestrategien zielen auf das Ausschalten der Zytokine ab. An der Überproduktion von IL-1 setzt der subkutan verabreichte Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra an, der ab einem Alter von 8 Monaten und einem Körpergewicht von 10 kg zum Einsatz kommen kann, wenn Merkmale einer moderaten bis hohen Krankheitsaktivität eines M. Still vorliegen bzw. die Krankheitsaktivität nach Behand-

lung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Glukokortikoiden fortbesteht [1]. Die Verabreichung von Anakinra ist als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Entzündungshemmern und Basistherapeutika (DMARDs) möglich.

Juvenile Manifestationsform: sJIA

Laut ILAR (Internationale Liga gegen Rheuma)-Klassifikation beinhaltet die Definition der sJIA das Vorliegen von Oligo- oder Polyarthritiden und Fieber über mindestens 14 Tage (intermittierend, oft abendlich) [2]. Zusätzlich treffen eines oder mehrere der folgenden Kriterien zu: flüchtiger Hautausschlag (hellrot/lachsrosa), Hepato- und/oder Splenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie und Serositis. Eine Arthritis per se wird nicht immer beobachtet, weshalb auch eine Arthralgie ohne Schwellung als akzeptables Kriterium gilt. Großes Augenmerk ist auf die Differenzialdiagnose zu legen, damit etwa Leukämien oder schwere Infektionen nicht übersehen werden.

Zum therapeutischen Armamentarium zählen NSAR, Kortikosteroide, Methotrexat (MTX) sowie IL-1- und IL-6-Rezeptorantagonisten. Ein Behandlungsstart mit

kurzzeitiger NSAR-Gabe und Kortikosteroiden als Puls gefolgt von systemischer Therapie per os stellt eine Option dar, aber ebenso erscheint eine frühzeitige Anwendung von Zytokininhibitoren plausibel [3]. In diesem Kontext wird das „Window of Opportunity“ postuliert, d. h. die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf durch die frühe Interleukinhemmung günstig zu beeinflussen. Dies wäre speziell im Hinblick auf das Risiko einer Chronifizierung der Synovitis mit destruierenden Gelenkmanifestationen relevant.

Die Hypothese von Nigrovic verweist auf eine IL-1-abhängige Frühform des M. Still, bei der eine zeitgerechte Anti-IL-Therapie besonders günstig zu Buche schlagen könnte, und eine nicht IL-1-abhängige Spätform [4]. Bis dato existieren jedoch keine Daten, mit denen sich diese Annahme definitiv untermauern ließe.

Daten zu Anakinra bei Kindern und Jugendlichen

Publikationen weisen auf eine hohe Wirksamkeit von Anakinra in der pädiatrischen Population hin. Die von Nigrovic et al. publizierte retrospektive Arbeit nimmt auf 46 Patienten Bezug, die Ana-

Fallbericht 1

IL-6- und IL-1-Blockade bei 17-jähriger Patientin

Präsentation: Dr. Christoph Rietschel, Abteilung für Kinder- und Jugendrheumatologie, Clementine Kinderhospital, Frankfurt/Main

Aufgrund von Fieberschüben, schlechtem Allgemeinzustand, Exanthem und Arthritis wurde eine 17-jährige Patientin wiederholt stationär abgeklärt. Nach dem Ausschluss von Infektionsherden und hämatologischen Erkrankungen erfolgte bei Verdacht auf M. Still eine Steroidstoßtherapie, die zu einer deutlichen klinischen Besserung führte.

Unter reduzierter Dosis kam es zum Wiederauftreten von Muskel- und Halsschmerzen, Exanthem und CRP-Anstieg. Die Behandlung mit dem IL-6-Hemmer Tocilizumab führte zur Entfieberung und einem deutlichen Rückgang der Entzündungsparameter. Vor der nächsten Gabe wurde die Patientin wegen eines MAS aufgenommen.

Eine Steroidstoßtherapie und die Verordnung von Anakinra* bedingten ein sehr gutes Ansprechen, Entfieberung und Besserung des Exanthems, der Gelenksstatus war o. B. Ein generalisiertes Exanthem ohne Fieber gab Anlass zum Absetzen von Anakinra, danach stiegen die Entzündungszeichen jedoch wieder an. Nach Einstellung auf den IL-1-beta-Hemmer Canakinumab heilte das Exanthem ab. In der Folge blieb die Patientin symptomfrei.

Fallbericht 2**Schlagartige Wirkung der Akuttherapie unter Einschluss von Anakinra bei MAS**

Präsentation: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger, Univ.-Klinik für Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Ein 12 Jahre altes Mädchen musste wegen schwerer arterieller Hypotension mit konsekutivem Nierenversagen intensivmedizinisch behandelt werden. Es bestanden hohes Fieber (40 °C), Splenomegalie, Zytopenie, Hypofibrinogenämie, Transaminasenerhöhung sowie massiv erhöhte Entzündungswerte und Hyperferritinämie. Eine Steroidstoßtherapie, Etoposid und Cyclosporin A bewirkten eine Besserung. Im Anschluss erfolgte der Therapiebeginn mit Anakinra*, zwei Tage später konnte das Kind bereits extubiert werden, Kreislauf und Nierenfunktion hatten sich normalisiert. Eine zweite Etoposid-Gabe war nicht mehr notwendig. Anakinra wurde über ein Jahr verabreicht und anschließend ausgeschlichen. Das Mädchen erholte sich ohne Folgeschäden und ist seit mittlerweile 22 Monaten therapiefrei.

kinra in unterschiedlichen Kombinationen erhielten, wobei in zehn Fällen eine initiale Monotherapie erfolgte [5]. Acht dieser Kinder erreichten volle Remissionen, und der Anteil mit chronischer Synovitis war deutlich verringert. Auch Vastert et al. berichteten über gute Outcomes unter Anakinra als Primärtherapie [6]. Die Patienten wurden in dieser prospektiven Kohortenstudie steroidfrei behandelt. Nach 30 Tagen resultierte in 80 % eine Verbesserung um 90 %. Beim Großteil der Kohorte lag nach 12, 24 und 36 Monaten eine klinisch inaktive Erkrankung vor. Tapering und Absetzen der Medikation waren in vielen Fällen möglich.

Eine im Laufen befindliche Studie soll die Frage der optimalen initialen sJIA-Therapie klären [7]. Mehr als 200 Kinder erhalten entweder Kortison, MTX, einen IL-1-Inhibitor oder einen IL-6-Inhibitor je nach Entscheidung des Arztes und werden über acht Jahre nachbeobachtet. Endpunkte bilden unter anderem Kortisonverbrauch und klinischer Verlauf.

Früh und effektiv behandeln

Die Initiative „Pro-Kind“ (Projekte zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie) bemüht sich um eine Konsensus-basierte Harmonisierung diagnostischer und therapeutischer Vorgehensweisen bei kinderreumatologischen Erkrankungen in Deutschland, da Kinder oft zu spät und nicht mit den aktuellsten Therapieformen behandelt werden. Zu diesem Zweck erstellte eine Expertengruppe basierend auf Registerdaten, Studienevidenz und den Ergebnissen eines Surveys einen Konsensus, der Empfehlungen für das Management der wahrscheinlichen und der definitiven sJIA enthält [8].

Generell haben sich die Krankheitsverläufe von sJIA-Patienten dank der neuen

Therapien in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Früher kam es häufig zu einer allgemeinen Wachstums- und Entwicklungsretardierung; die Patienten wiesen schwere Gelenkschäden mit knöchernen Destruktionen und Ankylosen sowie Amyloidose auf. Zu den Therapiekomplicationen zählten Infektionen, Osteoporose, Hautveränderungen und endokrinologische Probleme. Allerdings zeigt nach wie vor mindestens die Hälfte der Patienten einen pro-gredienten Verlauf, der durch die Folgen der Arthritis und weniger durch die systemische Komponente, die im Laufe der Zeit ausbrennt, dominiert ist [3].

Standards bei AOSD

Für die Diagnosestellung der Erwachsenenform (AOSD) müssen laut Yamaguchi-Klassifikation mindestens fünf Kriterien (≥ 2 Hauptkriterien) erfüllt sein (Infobox 1) [9]. Laboruntersuchungen (BSG, CRP, Blutbild, Leberfunktionsparameter, Ferritinspiegel) spielen eine essenzielle Rolle. Lymphadenopathie, Splenomegalie,

Hepatomegalie und Serositis können mittels Bildgebung nachgewiesen werden. Das Handröntgen zeigt häufig intercarpale und carpometacarpale Gelenkspaltverschmälerungen. Pathognomonisch ist eine Ankylose um das Os capitatum.

Da Plazebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Therapiestudien fehlen, erfolgt die Behandlung von AOSD-Patienten empirisch. Kortikosteroide und MTX werden in der Erst- bzw. Zweitlinie empfohlen [10]. Bei refraktärer Erkrankung oder zu hohem Steroidbedarf kommen Zytokininhibitoren zum Einsatz, die alleine oder in Kombination mit DMARDs gute Chancen auf eine Remission mit sich bringen. Zur IL-1-Hemmung liegen die meisten Studiendaten vor. Eine Metaanalyse bezifferte die Rate an Vollremissionen unter Anakinra mit 73 %, komplette oder teilweise Remissionen fanden sich in 91 % [11].

Ebenso wie bei den pädiatrischen Patienten wird bei AOSD hypothetisch von zwei Subgruppen ausgegangen, wobei der Krankheitsschwerpunkt einerseits mehr systemisch und andererseits mehr artikulär gelagert ist [10]. An der Entstehung der systemischen Form dürften pathogenetisch hauptsächlich IL-1 und IL-18 sowie eine Hyperferritinämie beteiligt sein, weshalb IL-1-Hemmer hier bevorzugt wirken könnten. Für die artikuläre Form wird eine Dominanz von IL-6, IL-17, IL-23 und TNF- α postuliert; dementsprechend wären IL-6- oder TNF- α -Hemmer die präferenzielle Option.

Diese Unterteilung ist jedoch nicht kategorisch zu sehen. Nach Versagen eines IL-1- bzw. -6-Antagonisten wird die Umstellung auf die jeweils andere Substanz empfohlen.

Fallbericht 3**Einstellung eines erwachsenen Patienten auf Anakinra nach Flare**

Präsentation: Dr. Bernhard Duhm, 2. Medizinische Abteilung, SMZ Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Mit hohem Fieber seit drei Wochen trotz sequenzieller ambulanter Antibiose wurde ein 30-jähriger männlicher Patient vorstellig. Reduzierter Allgemeinzustand, Halsschmerzen, Arthralgien; Leukozytose, Thrombozytose, BSG: 114 mm/1h, CRP 183 mg/l, Ferritin 2.870 μ g/l. Infektionen und hämatologische Grunderkrankungen wurden ausgeschlossen.

Unter Ausschleichen der Prednisolon-Therapie kam es zu klinischer Besserung und Fiebrückgang bei Beschwerdefreiheit und Fehlen von Entzündungszeichen. Ein Flare (Pharyngitis, Arthralgien, Fieber, Anstieg der Entzündungsparameter) machte eine neuerliche Steigerung der Steroiddosis und den Start einer Anakinra-Therapie erforderlich. Unter dieser Behandlung trat Beschwerdefreiheit ein, und die Laborwerte fielen in den Referenzbereich ab. Die Steroidtherapie konnte ausgeschlichen werden. Derzeit besteht eine gute Krankheitskontrolle unter der Langzeitgabe von Anakinra 100 mg jeden zweiten Tag**.

Infobox 1

Yamaguchi-Kriterien für die Diagnose eines AOSD

Hauptkriterien

- Fieber > 39 °C über ≥ 1 Woche
- Arthralgie oder Arthritis über ≥ 2 Wochen
- Typisches Exanthem 4 Leukozytose > 109/l (> 80 % Neutrophile)

Nebenkriterien

- Halsschmerzen
- Rezente signifikante Lymphadenopathie
- Hepatomegalie oder Splenomegalie
- Abnormale Leberfunktionsparameter
- ANA(antinukleäre Antikörper)- und Rheumafaktor-Negativität

Biomarkerdiagnostik

Ein wichtiges Forschungsfeld bezieht sich auf biochemische Marker, die zusätzlich zur klinischen Diagnostik im Bereich von Klassifikation und Diagnose, Prognose (Prädiktion von Hochrisikoverläufen), Einschätzen des Therapieansprechens und Vorhersage von Schüben bei Patienten in Remission Hilfestellungen bieten könnten. Unter anderem befinden sich proinflammatorische Zytokine und S100-Proteine in Evaluierung. Nicht nur der Marker selbst, auch der optimale Zeitpunkt für das Erfassen im Krankheitsverlauf spielt eine Rolle.

Derzeit existieren noch keine Empfehlungen in Bezug auf die Biomarker-Diagnostik; Grenzwerte sind noch nicht für alle Parameter etabliert, und nicht jedes Labor kann die entsprechenden Untersuchungen anbieten. Die klinische Einschätzung wird noch geraume Zeit nicht durch Biomarker ersetzt werden.

Beurteilung der Therapie aus der klinischen Perspektive

In ihrer Diskussion verwiesen die Experten einhellig auf positive Erfahrungen mit Anakinra. Es kann mit einem raschen Wirkeintritt und hoher Effektivität bis hin zu anhaltenden Remissionen gerechnet werden. Speziell Kinder zeigen oft dramatische Verbesserungen ihres Zustandsbildes. Ein praktischer Vorteil der Anakinra-Therapie resultiert aus der sehr hohen Steuerbarkeit der Substanz infolge ihrer kurzen Halbwertszeit.

Die Verträglichkeit wird als hoch eingestuft, weshalb die Behandlung auch im Jugendalter über viele Jahre durchgeführt werden kann. Bei Kindern ergeben sich aus der Einsparung von Kortikosteroiden durch die IL-1-gezielte Therapie enorme Benefits hinsichtlich des Knochenwachstums. Als Erwachsene erhalten sJIA-Patienten häufig die Diagnose einer seronegativen rheumatoiden Arthritis; die korrekte Einordnung setzt daher eine Zusammenarbeit der Gesellschaften für Kinder- und Erwachsenenrheumatologie voraus.

Hinsichtlich der Therapiewahl vor dem Hintergrund der oben angesprochenen hypothetischen Erkrankungstypen entscheidet in der Praxis im Allgemeinen die vorherrschende Symptomatik. Bei ausgeprägter Gelenkbeteiligung kann MTX oder eine IL-6-Hemmung als erste Behandlung indiziert sein, bei Zeichen einer systemischen Erkrankung die IL-1-Blockade, die Übergänge sind jedoch fließend.

* Off-label-Anwendung aufgrund der fehlenden Indikation von Kineret® bei MAS [1]
 ** Entspricht nicht der Dosierung gemäß der Kineret®-Fachinformation [1]

LITERATUR

1. **Fachinformation Kineret®, Stand April 2018**
2. **Hofer M, Southwood TR (2002)** Best Pract Res Clin Rheumatol 16(3):379–396
3. **Petty RE et al (2016)** Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th Edition
4. **Nigrovic PA et al (2014)** Arthritis Rheumatol 66(6):1405–1413
5. **Nigrovic PA et al (2011)** Arthritis Rheumatol 63(2):545–555
6. **Vastert SJ et al (2014)** Arthritis Rheumatol 66(4):1034–1043
7. **Nigrovic PA et al (2018)** Clin Trials 15(3):268–277
8. **Hinze CH et al (2018)** Pediatr Rheumatol 16(1):7
9. **Yamaguchi M et al (1992)** J Rheumatol 19(3):424–430
10. **Pouchot J, Arlet JB (2012)** Best Pract Res Clin Rheumatol 26(4):477–487
11. **Junge G et al (2017)** Semin Arthritis Rheum 47(2):295–302

Vorsitz: Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Medizinische Universität Innsbruck

Teilnehmer: Priv.-Doz. Dr. Klaus Bobacz, Medizinische Universität Wien; Dr. Bernhard Duham, SMZ Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; Dr. Stefan Egger, niedergelassener Facharzt für Innere Medizin, Wien; Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger, Medizinische Universität Wien; Priv.-Doz. Dr. Christian Huemer, LKH Bregenz; Priv.-Doz. Dr. Peter Peichl, Evangelisches Krankenhaus Wien; Dr. Christoph Rietschel, Clementine Kinderhospital, Frankfurt/Main; Dr. Maya Thun, Wilhelminenspital Wien

Quelle: Meeting des Anakinra Expert Network Austria (AENA), Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi), 14. September 2018, Wien

Bericht: Dr. Judith Moser

Mit freundlicher Unterstützung der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Der Originalbeitrag ist im rheuma plus 6/2018 erschienen

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Kineret 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra* in 0,67 ml (150 mg/ml). *Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r metHuIL-1ra), der in Escherichia coli-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Citronensäure, wasserfrei; Natriumchlorid; Natriumedetat-Dihydrat; Polysorbat 80; Natriumhydroxid; Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis (RA): Kineret wird angewendet zur Behandlung der Symptome der RA in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS): Kineret wird angewendet zur Behandlung von CAPS bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, einschließlich: – Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA), – Muckle-Wells-Syndrom (MWS), – Familiäres kalteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS). Still-Syndrom: Kineret wird angewendet zur Behandlung des Still-Syndroms einschließlich der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) und des Still-Syndroms des Erwachsenen (Adult-Onset Still's Disease, AOSD) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten oder älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, die aktive systemische Merkmale einer moderaten bis hohen Krankheitsaktivität aufweisen, oder bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität nach Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder Glukokortikoiden. Kineret kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen entzündungshemmenden Arzneimitteln und Basistherapeutika (DMARD) angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus E. coli gewonnenen Proteinen. Bei Patienten mit Neutropenie (ANZ < 1,5 x 10⁹/l) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; **ATC-Code:** L04AC03. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Schweden. **Stand der Information:** März 2018. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie möglichen Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Seractil 200 mg – Filmtabletten, Seractil 300 mg – Filmtabletten, Seractil forte 400 mg – Filmtabletten, Seractil akut 400 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension

Zusammensetzung: Filmtablette: Eine Filmtablette enthält 200/300/400 mg Dexibuprofen. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Carmellose Calcium, hochdisperses Siliciumdioxid, Talk. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Glyceroltriacetat, Talk, Macrogol 6000. **Pulver:** Ein Beutel enthält 400 mg Dexibuprofen. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,4 g Saccharose. **Hilfsstoffe:** Saccharose, Zitronensäure, Orangenaroma, Saccharin, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdoceylsulfat. **Anwendungsgebiete:** Seractil 200mg/300mg/ forte 400mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur symptomatischen Behandlung von – Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose, – Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe), – leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates, Kopf- oder Zahnschmerzen, schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen, und zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von – rheumatoider Arthritis, wenn andere, längerfristige Therapieoptionen (Basistherapie: Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) nicht in Betracht gezogen werden. **Pulver:** – Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose. – Akute symptomatische Behandlung von Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe). – Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen. **Gegenanzeigen:** Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten: – mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen, gegen andere NSAR oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z.B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen. – mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen, die im Zusammenhang mit einer vorhergehenden NSAR-Therapie steht. – mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden von nachgewiesener Ulzeration oder Blutung). – mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen. – mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa. – mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV). – mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min). – mit schwerer Leberfunktionsstörung. – ab dem sechsten Monat der Schwangerschaft. **ATC-Code:** M01AE14 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 200 mg Filmtabletten: 30, 50 Stück – 300/ forte 400 mg Filmtabletten: 10, 30, 50 Stück –10 Beutel pro Schachtel mit einem gelblichen Pulver. **Kassenstatus:** Tabletten: Green Box (400 mg 30 Stück; No Box). Pulver: No-Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, A-6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** Juli 2015. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

ZUSAMMENSETZUNG: Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,2 ml enthält 20 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,4 ml enthält 40 mg Adalimumab. Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml enthält 80 mg Adalimumab. Jeder Einzeldosis-Fertigpen mit 0,8 ml enthält 80 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** **Humira 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen:** **Juvenile idiopathische Arthritis: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis:** Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 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 (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. **Enthesitis-assoziierte Arthritis:** Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1). **Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Uveitis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. **Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen, Humira 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Humira 80 mg Injektionslösung im Fertigpen:** **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 reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Psoriasis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. **Hidradenitis suppurativa (Acne inversa):** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). **Morbus Crohn:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Colitis ulcerosa:** Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. **Uveitis:** Humira ist indiziert zur Behandlung der nicht infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroide sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist. **Uveitis bei Kindern und Jugendlichen:** Humira ist indiziert zur Behandlung der chronischen nicht infektiösen Uveitis anterior bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. **Zusätzliche Indikationen nur für Humira 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Humira 40 mg Injektionslösung im Fertigpen:** **Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (AS):** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. **Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS:** Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. **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 (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4). **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Mannitol (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, Wien **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB04 **Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION: 03/2018**

 Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Fachkurzinformation

XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). Filmüberzug: Hypromellose 6CP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin (E 1518), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke). **Anwendungsgebiete:** **Rheumatoide Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Psoriasis-Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Colitis ulcerosa:** Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, **ATC-Code:** L04AA29. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** 07/2018. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**