



# Rheumatherapie brandaktuell

Zentrale Themen beim diesjährigen Kongress der European League Against Rheumatism (EULAR) in Wien waren neben den Langzeitdaten zur Therapie mit Biologicals wie den TNF $\alpha$ -Inhibitoren auch neue Therapeutika wie Retuximab. Bei der rheumatoiden Arthritis und auch dem Morbus Bechterew wird angesichts der Daten zur Progressionshemmung unter Biologicals deren Einsatz als First-Line-Therapie diskutiert. Last not least wurden verschiedene Aspekte der Therapieeinbindung des Patienten diskutiert. Wichtig sind zudem die aktuellen Therapieempfehlungen zur frühen rheumatoiden Arthritis, zur ankylosierenden Spondylitis und zur Gicht.

## Therapieempfehlungen zum Morbus Bechterew

In der Therapie der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) hat sich viel getan. Grund genug für 20 Rheumatologen und zwei orthopädische Chirurgen aus 16 Ländern, im Namen der EULAR international gültige Empfehlungen auszuarbeiten. Diese gründen sich sowohl auf Evidenz aus Studien als

auch auf die klinische Erfahrung der Experten. Der deutsche Bechterew-Experte Prof. Dr. Jürgen Braun, Herne, wies bei der Vorstellung der Empfehlungen darauf hin, dass Physiotherapie, NSAR und Biologicals die Eckpfeiler der Therapie bilden.

Grundsätzlich sollte sich die Behandlung an der aktuellen Manifestation und am Schweregrad (Krankheitsaktivität, Schmerz, Funktion, strukturelle Schäden, Deformitäten der Wirbelsäule) orientieren. Sie sollte nicht-pharmakologische und pharmakologische Behandlungsansätze umfassen, wobei Braun stellvertretend für die Experten auf die Wirksamkeit von Physiotherapie und körperlicher Aktivität verwies, auch wenn dies bisher nicht ausreichend durch Studien untermauert ist.

### First Line: NSAR

Als First-Line-Therapie für Bechterew-Patienten mit Schmerzen und Steifigkeit werden NSAR empfohlen. Bei Patienten mit erhöhtem gastrointestinalen Risiko können alternativ nichtselektive NSAR plus Gastroprotektivum oder selektive COX-2-Hemmer eingesetzt werden. Bei Bedarf kommen zur Schmerzkontrolle auch Analgetika wie Paracetamol und

Opioide zur Anwendung. Hilfreich können auch lokale Kortikosteroid-Injektionen am Ort der muskuloskeletalen Entzündung sein. Für den systemischen Einsatz bei axialer Erkrankung gibt es allerdings keine Evidenz.

### Frühen Einsatz von TNF $\alpha$ -Blockern erwägen

Patienten, die trotz konventioneller Behandlung dauerhaft eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, sollten rasch eine Anti-TNF $\alpha$ -Therapie erhalten. Denn für Basistherapeutika (DMARDs) wie Methotrexat (MTX) oder Sulfasalazin gibt es keine Wirksamkeitsnachweise in der Therapie der axialen Form; bei der peripheren Form kann Sulfasalazin eingesetzt werden. Evidenz für den Nutzen einer Kombinationstherapie mit MTX gibt es ebenfalls nicht. Als ultima ratio selbst bei jungen Patienten sollte bei radiologischem Nachweis eines strukturellen Schadens, refraktären Schmerzen beziehungsweise Behinderung ein Gelenkersatz erwogen werden.

Die Empfehlungen mit weiterführenden Erklärungen sollen demnächst in den *Annals of Rheumatic Diseases* veröffentlicht werden.

**Jpg82: Flowchart AS**



© Archiv

**Zehn international gültige Empfehlungen sollen künftig die Therapie des Morbus Bechterew erleichtern.**

## Rauchen erhöht die Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis

Die Assoziation zwischen Rauchen und rheumatoider Arthritis wird schon lange untersucht – bisher mit kontroversen Ergebnissen. Strittig ist auch, ob das Risiko, diese Krankheit zu entwickeln, wieder sinkt, wenn das Rauchen eingestellt wird. Belegt ist nun, dass Be-



© Archiv

troffene, die rauchen, mehr subkutane Rheumaknoten und mehr schmerzhaft oder geschwollene Gelenke haben. Das konnte *Lori Lavelle* vom Albany Medical College, Massachusetts (USA), anhand der CORONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) Database mit über 8.000 Patienten belegen. Der HAQ war bei Rauchern tendenziell höher, das CRP leicht erniedrigt und der Rheumafaktor häufiger positiv. Der DAS 28, der radiologische Befund der Hand sowie die Blutsenkung waren unbeeinflusst. Ehemalige Raucher wiesen beim HAQ, bei der Zahl der kutanen Knoten und der Verordnung von Biologics weiterhin erhöhte Werte auf.

## Internet als Personal Trainer für Rheumatiker

Ein per Internet übermitteltes individualisiertes Trainingsprogramm kann bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die durchschnittliche wöchentliche körperliche Aktivität deutlich steigern. Studienergebnisse zeigen: Durch das individualisierte, vom Physiotherapeuten entwickelte, häusliche Übungsprogramm, die Bereitstellung eines Fahrradergometers, die Teilnahme an einem Diskussionsforum und Gruppen-

treffen alle drei Monate konnte die körperliche Aktivität (5 x pro Woche moderat oder 3 x pro Woche höhere Intensität) signifikant gegenüber einem allgemeinen Trainingsprogramm gesteigert werden. Dies spiegelte sich in einer funktionellen Verbesserung und gesteigerten Lebensqualität wider. Die Krankheitsaktivität selbst blieb jedoch unbeeinflusst.

OP0141, van den Berg et al.

## NSAR: Kardiovaskuläres Risiko unabhängig von der COX-Selektivität

Eine Fall-Kontroll-Studie zeigt, dass auch unter nicht-COX-2-selektiven nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ein Myokardinfarktrisiko besteht (leichte Erhöhung gegenüber einer früheren Therapie: 1,12). Von den Coxiben wies nur Rofecoxib ein statistisch signifikant erhöhtes Infarktrisiko gegenüber Nicht-Coxiben auf. Im Einzelnen betrug das Risiko gegenüber einer früheren Therapie für Celecoxib 1,09, Meloxicam 1,37, Rofecoxib 1,32 und Valdecoxib 0,99. Unter den nicht-COX-2-selektiven

NSAR erhöhten Indometacin (1,71), Sulindac (1,41), Ibuprofen (1,11), aber nicht Nabumeton (0,83) das Herzinfarktrisiko. Der Effekt war für Rofecoxib und etwas weniger für Diclofenac, Naproxen und Celecoxib dosisabhängig. Naproxen wirkte nicht kardioprotektiv. Die Wahl eines NSAR sollte daher anhand des individuellen gastrointestinalen und kardiovaskulären Sicherheitsprofils erfolgen und nicht in Abhängigkeit von der COX-Selektivität.

OP0091, Singh et al.

## Gute Responderraten unter Rituximab plus Methotrexat

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen (CD20+)-B-Zellen richtet und der bisher in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt wurde, könnte bald das Therapiespektrum für Patienten mit rheumatoider Arthritis erweitern. Die 24-Wochen-Ergebnisse der doppelblinden, Placebo-kontrollierten DANCER-Studie zeigen, dass Patienten, deren Krankheitsaktivität durch ein oder mehrere Basistherapeutika nicht eingedämmt werden konnte, von einer Kombination aus Methotrexat (MTX) und Rituximab (RTX) profitieren.

Die ACR-20-Responserate lag in der Kombinationstherapie unter Placebo bei 28 %, unter 500 mg Rituximab bei 55 % und unter 1.000 mg RTX bei 54 %, der ACR-50 bei 13 %, 33 % beziehungsweise 34 %. Die Krankheitsaktivität, gemessen im DAS lag nach 24 Wochen unter Placebo bei 6,1, unter 500 mg RTX bei 4,9 und unter 1.000 mg RTX bei 4,5. Der monoklonale Antikörper wurde gut vertragen; als unerwünschte Nebenwirkungen traten hauptsächlich lokale Reaktionen auf.

OP0008, Emery et al.

## TNF $\alpha$ -Inhibitoren: Geringere Titer bei Influenza-Impfung

Patienten, die unter TNF $\alpha$ -Therapie stehen, sollten jährlich gegen Influenza geimpft werden. Wie eine Untersuchung jetzt ergab, ist jedoch der erzielte Antikörpertiter nach der zweimaligen Impfung (Tag 0 und 30) bei diesen Patienten signifikant erniedrigt. Dennoch kann an der Impfpflicht festgehalten werden, denn immerhin 80 % der Patienten erreichen einen protektiven Titer.

THU0241 van der Bijl et al.

## Fibromyalgie: Duloxetin mildert Schmerz und Symptome

Die Fibromyalgie ist und bleibt ein schwer zu behandelndes Krankheitsbild. Dennoch wecken zwei zwölfwöchige Studien mit dem Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin (60 mg/Tag) Hoffnungen. Symptome und Schmerzintensität der Patientinnen mit primärer Fibromyalgie besserten sich deutlich und zwar unabhängig davon, ob eine Depression vorlag oder nicht. Zielparameter waren die Verbesserungen im Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) beziehungsweise Brief Pain Inventory (BPI). Außerdem wurden die Tender Points, Fatigue-, Ruhe- und Steifigkeit-Scores aus dem FIQ, die Clinical Global Im-

pression of Severity (CGI) und die Patient Global Impression of Improvement (PGI) erhoben. Die Stimmungsänderung wurde mit den Beck Depression and Anxiety Inventories beziehungsweise mit der Hamilton Rating Scale of Depression erfasst.

Unter Duloxetin verbesserten sich der FIQ-Gesamt- und -Schmerzscore beziehungsweise BPI-24-Stunden-Durchschnittswert für Schmerzen signifikant gegenüber Placebo. Die durchschnittliche Zahl der Tender-Points und der Schmerz-Schwellenwert der Tender-Points nahmen signifikant ab. Gleiches galt für den CGI und PGI.

OPoo58, Arnold et al.

### Geringere Mortalität unter TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX

In einer Studie wurden die Mortalitätsraten von TNF $\alpha$ -Inhibitoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) untersucht und mit denen von Methotrexat (MTX) und Prednison verglichen. Während eines Follow-Up über 63.811 Patientenjahre bei 19.580 Patienten traten 1.129 Todesfälle auf. Nach Anpassung an Schweregrad, Co-Morbiditäten und demografische Faktoren ergab sich für die TNF $\alpha$ -Inhibitoren und MTX ein verringertes Mortalitätsrisiko (OR 0,72 bzw. 0,82), obwohl beide Gruppen anfangs eine schwerere RA hatten. Für Prednison ergab sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 1,6). Der Effekt ist offenbar primär durch das kardiovaskuläre Risiko determiniert.

OPoo95, Michaud

## Aktuelles Gicht-Management

Aufgrund zunehmender Inzidenz und nicht besonders guter Studienlage sahen die Experten auch beim Thema Gicht Bedarf für Therapieempfehlungen. Das Ergebnis der multidisziplinären Expertengruppe sind zehn Empfehlungen, die nach der endgültigen Abstimmung auf der Internetseite [www.eular.org](http://www.eular.org) veröffentlicht werden sollen.

Auch bei Gicht ist laut Expertengremium eine Kombination aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Ansätzen erforderlich. Die Therapie sollte sich an Risikofaktoren und klinischer Phase orientieren; assoziierte Krankheiten wie Hyperlipidämie, Hypertonie und Hyperglykämie sollten im Rahmen des Gicht-Management behandelt werden.

### Colchicin niedrig dosieren

Für den akuten Schub wird ein Therapievorschlag mit niedrigdosiertem Colchicin (3 x 0,5 mg/Tag) empfohlen, um die unter hochdosiertem Colchicin (maximal 8 mg/Tag) auftretenden Nebenwirkungen (Diarrhoe) zu vermeiden. Als effektive und sichere Therapie des akuten Schubes wurde die intraartikuläre Injektion von langwirksamen Steroiden bewertet. Zur Prophylaxe eines akuten Schubes innerhalb der ersten Monate

einer Harnsäure-senkenden Therapie können Colchicin (0,5–1 mg/Tag) und/oder NSAR eingesetzt werden.

### Allopurinol langsam steigern

Eine Harnsäure-senkende Therapie ist bei persistierender Hyperurikämie und akuten Gichtanfällen, Arthropathie, Tophi oder radiografischen Anzeichen der Gicht indiziert. Bei Allopurinol sollte – vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung – mit einer Dosis von 100 mg/Tag begonnen und alle zwei bis vier Wochen um 100 mg/Tag erhöht werden, bis ein Serumwert in der unteren Hälfte des Normalbereichs erreicht ist.

### Benzbromaron auch bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion

Urikosurische Substanzen wie Probenecid und Sulfinpyrazon können bei Patienten mit normaler Nierenfunktion alternativ zu Allopurinol eingesetzt werden, bei Patienten mit Harnsteinleiden gilt jedoch eine relative Kontraindikation. Bei Patienten mit leichter oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion kommt Benzbromaron in Frage.

Urikosurische Effekte sind auch für Lorsatan und Fenofibrat beschrieben, sodass diese bei entsprechenden Begleiterkrankungen eine Therapiealternative darstellen.

### Diagnose des Karpaltunnelsyndroms per Sonografie

Die Sonografie stellt eine verlässliche, wenig aufwändige und kostengünstige Alternative bei der Diagnostik des Karpaltunnelsyndroms dar. Zu diesem Ergebnis kommt eine Warschauer Arbeitsgruppe, die nachweisen konnte, dass eine verringerte Echogenität distal des Karpaltunnels sowie eine Verdickung des N. medianus proximal vom Karpaltunnel für ein Karpaltunnel-Syndrom charakteristisch sind. Beträgt nämlich der Querschnitt des N. medianus am Eingang zum Karpaltunnel  $\geq 9,3$  mm<sup>2</sup>, so kann mit einer Sensitivität von 92%, einer Spezifität von 98% und einer Genauigkeit von 97,8% die Nervenkompression diagnostiziert werden. Als charakteristisch erwies sich außerdem eine Abflachung des Nerven im Karpaltunnel, die zu einer verschwommenen Struktur im Ultraschall führt.

OPoo18 Ciecchomska et al.

## Was tun bei früher rheumatoider Arthritis?

Das ultimative Therapieziel bei rheumatoider Arthritis, die Remission, ist nur bei früher Diagnosestellung zu erreichen. Daher kommt Programmen, die die Frühdiagnose verbessern, eine große Bedeutung zu. Bei Patienten, die ein Risiko für eine persistierende und/oder erosive Form ausweisen, empfehlen die Experten, so früh wie irgend möglich mit DMARDs zu beginnen. Als erste Substanz sollte Methotrexat eingesetzt werden. Bei symptomatischen Patienten sollten zusätzlich NSAR gegeben werden. Als Teil der initialen DMARD-Strategie sollten darüber hinaus systemische Kor-

tikosteroide zum Einsatz kommen. In der Frühphase der Therapie sollte der Behandlungserfolg durch regelmäßige Beurteilung der Krankheitsaktivität – Gelenkstatus, CRP und BKS – überprüft werden. Statt der bisher üblichen sechsmonatigen Therapiephase empfehlen die Experten einen Therapiewechsel, sobald sich herausgestellt hat, dass der Patient nicht anspricht. Bis zum Erreichen der Remission sollte alle ein bis drei Monate ein Monitoring erfolgen, die strukturellen Veränderungen sollten alle sechs bis zwölf Monate mittels Röntgen erfasst werden.

## Biologicals bald als First-Line-Therapie?

Durch klassische DMARDs kann bei rheumatoider Arthritis eine klinische Remission erzielt werden, radiologisch nachweisbare Erosionen treten aber weiterhin auf. Hier scheinen Biologicals wie TNF $\alpha$ -Blocker einen Vorteil zu haben, denn die radiologische Progression kommt häufiger zum Stillstand.

### Kombinationstherapie von Vorteil

In der ASPIRE-Studie konnte die Progression an Händen und Füßen nach 54 Wochen Kombinationstherapie mit MTX und Infliximab gegenüber einer MTX-Monotherapie signifikant gesenkt werden. Der vdH-S-Score an den Händen sank von 0,88 auf 0,18 (unter 3 mg/kg Infliximab) beziehungsweise 0,08 (unter 6 mg/kg Infliximab), der Erosions-Score von 0,61 auf 0,09 beziehungsweise 0,06. Nach einjähriger Therapie hatten 43 % der Patienten unter MTX und 23 % beziehungsweise 11 % unter der Kombination eine radiologische Progression.

**SAT0028/0032, van der Heijde et al.**

### Patienten ziehen

#### TNF $\alpha$ -Blocker Kortison vor

Auch die 2-Jahres-Auswertung der BeSt-Studie favorisiert die aggressive Frühtherapie. Ziel der über insgesamt zehn Jahre laufenden Studie ist es, zu klären, ob sich eine Kombinations- oder TNF $\alpha$ -Blocker-Therapie auszahlt und ob die effektivste Therapie zu einer dauerhaften Remission führt.

Gegenüber einer sequenziellen Monotherapie – entweder MTX gefolgt von Sulfasalazin und Leflunomid oder MTX gefolgt von Sulfasalazin plus Hydrochloroquin (Step-up-Regime) – erwies sich die frühe Kombinationstherapie – Infliximab plus MTX oder MTX plus Prednison – klinisch-funktionell und radiologisch als überlegen. Das relative Risiko für eine radiologische Progression (Sharp-Score) lag unter den Kombinationsregimen bei 0,7 gegenüber 1,0 unter Monotherapie-regime. 92 % der Prednison- und 74 % der Infliximab-Patienten konnten wegen der anhaltenden Remission die Therapie absetzen. Dagegen nahm nur noch ein Drittel der Patienten aus den anderen beiden Armen die ursprüngliche Medikation. Ginge es nach den Patienten, so würde ein Großteil (43 %) lieber den TNF $\alpha$ -Blocker nehmen und Prednison lieber absetzen.

**OP0007, Goekoop-Ruiterman et al.,**

**OP0010, van der Bijl et al.,**

**SAT0109, Bejarano et al.**

Schließlich konnte auch die jetzt von Breedveld et al. vorgestellte 2-Jahres-Auswertung der PREMIER-Studie für Adalimumab zeigen, dass durch die frühe Gabe des Biologicals in Kombination mit MTX die radiografische Progression zum Stillstand kommen kann.

**OP0013, Breedveld**

**EULAR, Wien, 8.–11. Juni 2005**

**Dr. Wiebke Kathmann, München**

## Ist dem Mann die Osteoporose in die Wiege gelegt?



© PD Dr. K. A. Milachowski, München

Bereits zum dritten Mal beschäftigte sich die International Osteoporosis Foundation (IOF) mit der Osteoporose des Mannes. Tagungsort war der Palazzo Ducale in Genua – mittelalterliches Flair vom Feinsten, der Kongressaal eine Of-

fenbarung, die Tagungsräume im schönsten Ambiente der Hafenstadt. Mehr als 250 registrierte Teilnehmer waren präsent und eine kleine Industrieausstellung begleitete die wichtige und doch gerne vernachlässigte Thematik der Osteoporose des Mannes.

### Osteoporose beim Mann „in den besten Jahren“ häufig verkannt

Während drei Tagen wurde in mehr als 30 jeweils halbstündigen Vorträgen Wissenswertes zum Thema diskutiert. Das Wichtigste: Man sollte auch beim „Mann in den besten Jahren“ stets an Osteoporose denken, wenn Knochen- und Gelenkschmerzen nicht zuzuordnen sind. Nicht nur Raucher und Alkoholranke sind betroffen. Auch die Männer werden immer älter und leiden unter den Folgen

der Osteoporose, wengleich nach Untersuchungen von *Bouxsein*, USA, die Inzidenz von Frakturen um 12–60% geringer ist als bei den Frauen.

Genetische Disposition scheint laut *Brandi*, Italien, ein Hauptgrund für das Auftreten der Osteoporose beim Mann zu sein. Genauer weiß man jedoch noch nicht. Die Behandlung beispielsweise mit Bisphosphonaten ist im Wesentlichen identisch mit der Osteoporosetherapie bei der Frau.

Insgesamt präsentierte sich der Kongress als eine sehr interessante Veranstaltung zu diesem auch in Fachkreisen immer noch zu wenig bekannten Krankheitsbild.

**PD Dr. med. Klaus A. Milachowski,  
München**