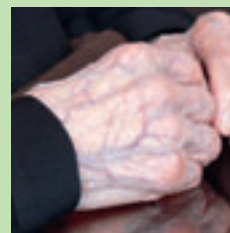
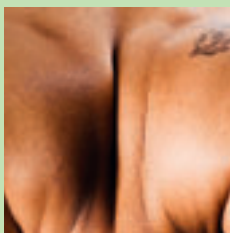


# SONDERREPORT



## *Rheumatologie*

*Jahreskongress des EULAR*

*European League Against Rheumatism*

*Paris, 11. bis 14. Juni 2008*

*August 2008*

**M**an könnte denken, dass durch die zunehmende Vernetzung und extrem schnelle Verfügbarkeit von Informationen die Zahl der Besucher an grossen Ärztekongressen kontinuierlich abnimmt. Das Gegenteil ist der Fall. Das diesjährige Jahrestreffen der europäischen Rheumatologen in Paris (EULAR) hatte mit über 14 000 Teilnehmern, 280 Vorträgen und 3400 Abstract-Einreichungen einen neuen Rekord zu verzeichnen. Und diese Attraktivität ging über Europa hinaus, denn weit über 1000 Rheumatologen kamen aus Nord- und Südamerika beziehungsweise Asien. Was sie zu hören und zu sehen bekamen, unterschied sich, was rheumatoide Erkrankungen anging, grundlegend von früher: Während auf den Treffen vor wenigen Jahren noch über verkürzte Lebenserwartungen und diverse Verkrüppelungen bei RA-Patienten diskutiert wurde, so der EULAR-Präsident Fredinand C.



das Publikum durften fotografiert werden. Diese Bestimmung wurde von eifrigen AufpasserInnen überwacht, was teilweise zu absurden Situationen führte. Auch Ärzte, die gerne die oft hastig hinter-

## Editorial

### Grosse Forschung und kleinliche Aufpasser

Breedveld, würde man heute über die Remission sprechen. Dazu haben unzweifelhaft die Biologics beigetragen, deren Entwicklung mit hohem wissenschaftlichem Aufwand weiterbetrieben wird. Das Spannende dabei: Sowohl über die Modifikation schon länger bekannter Wirkmechanismen als auch über die Suche nach ganz neuen Targets wird derzeit versucht, der RA und ähnlichen entzündlichen Erkrankungen beizukommen. Diese Erfolge und die damit verbundene Aufmerksamkeit stehen jedoch im Kontrast zu den bescheidenen Fortschritten hinsichtlich der viel weiter verbreiteten degenerativen Erkrankungen. Viele Rheumatologen und Hausärzte warten hier bislang vergeblich auf neue therapeutische Werkzeuge.

A propos Werkzeug: Zur Ausrüstung eines Journalisten gehört der Fotoapparat. Beim diesjährigen EULAR war es strikt untersagt zu fotografieren. Weder einzelne Slights noch die Referenten oder

einander gezeigten Ergebnisse später in Ruhe noch einmal rekapitulieren oder den daheim gebliebenen Kollegen vorstellen wollten, wurden während des Vortrags gezwungen, ihre Bilder zu löschen. Dahinter steckte die Furcht vor der frühzeitigen Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse. Tatsächlich war jedoch das in den öffentlichen Veranstaltungen Gesagte in den allermeisten Vorträgen weder geheim (dann sollte man es erst gar nicht ausplaudern) noch unveröffentlicht. Ein kurzer Hinweis während des Vortrags, dass eine Weiterverbreitung gewisser Resultate nicht erwünscht sei, dürfte dem Fachpublikum eigentlich genügen. Trotz dieser Hindernisse: Ein interessanter Kongress mit grosser Forschung und einer Fülle spannender Vorträge.

Viel Spass beim Lesen wünscht Ihnen

*Klaus Duffner*

## Impressum

### Verlag

Rosenfluh Publikationen AG  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61  
E-Mail: info@rosenfluh.ch  
Internet: www.rosenfluh.ch

### Redaktion

Dr. med. Uwe Beise, Freiburg i.Br.  
Tel. 0049-761 707 19 66  
Fax 0049-761 707 38 69  
E-Mail: uwe.beise@freenet.de

### Texte und Fotos

Dr. Klaus Duffner, Freiburg i.Br.  
Tel. 0049-761-897 64 58  
Fax 0049-761897 64 69  
E-Mail: duffner@medizinundwissen.de

### Sekretariat/Administration

Anna Marino  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 60  
Fax 052-675 50 61

### Anzeigenverkauf

Susi Glaus, SuMed Advertising  
Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen  
Tel. 061-641 24 32  
Fax 061-641 24 43

### Anzeigenregie

Rosenfluh Media AG  
Manuela Bleiker  
Schaffhauserstrasse 13  
8212 Neuhausen a/Rhf.  
Tel. 052-675 50 50  
Fax 052-675 50 51

### Satz und Gestaltung

Rosenfluh Publikationen AG  
Manuela Bühler

### Druck, Ausrüstung, Versand

AVD Goldach, 9403 Goldach

### Copyright

Rosenfluh Publikationen AG  
Neuhausen a/Rhf.  
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

### Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

SONDERREPORT  
ist eine Beilage zu ARS MEDICI

98. Jahrgang; ISSN 0004-2897

# Inhalt

Kongressnotizen . . . . .	6
«Der EULAR wird immer kommerzieller» . . . . .	8
Ein Gespräch mit dem Rheumatologen Dr. Hansjörg Bhend	
Das Ziel heisst Remission . . . . .	10
Neue Studien mit Biologics	
«Biologics möglichst früh einsetzen» . . . . .	14
Ein Gespräch mit dem Berner Rheumatologen Prof. Dr. Michael Seitz	
Frühe Remission auch mit DMARD möglich . . . . .	17
Konsequente Step-up-Therapie bei rheumatoider Arthritis	
Rheumapatienten verdienen weniger . . . . .	19
Gesundheitsökonomische Studie aus den USA	
Hirnveränderungen lassen sich nachweisen . . . . .	20
Der Fibromyalgie auf der Spur	
Entzündung oder mechanische Ursachen? . . . . .	23
Schmerzen bei Kniearthrose	
«Die Arthrose ist noch immer ein Stiefkind» . . . . .	25
Ein Gespräch mit Prof. Dr. Beat Michel, Direktor der Rheumaklinik und des Instituts für Physikalische Medizin am Universitätsspital Zürich	
Arthrosepatienten profitieren von einer guten Schulung . . . . .	28
Ein Bericht vom Satellitensymposium der Firma IBSA	
Kongressimpressionen . . . . .	30

## Rheumapatienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

Neue Studien zeigen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. In einer niederländischen Studie wurde bei 8,6 Prozent aller untersuchten Rheumapatienten mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis festgestellt. Dagegen erlitten die Teilnehmer in der Vergleichsgruppe ohne die Gelenkerkrankung nur in 4,3 Prozent der Fälle ein solches Ereignis. In einer weiteren Untersuchung mit 353 Teilnehmern wurden ebenfalls zwei von der Alters- und Geschlechtsstruktur her ähnliche Gruppen randomisiert. Dabei besaßen Patienten

mit Typ-2-Diabetes eine ähnlich hohe Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen (Odds Ratio: 2,3) wie Patienten mit rheumatoider Arthritis. «Diese zwei Studien zeigen, dass Rheuma als wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden sollte», erklärte Dr. Mike Peters aus Amsterdam und ergänzte: «Ärzte sollten dies berücksichtigen und ihre Patienten auf ihr erhöhtes Risiko aufmerksam machen. Gleichzeitig sollte man solche Risikopatienten dazu anhalten, sich gesünder zu ernähren und gegebenenfalls ihren Lebensstil zu ändern.» Auch in einer grossen amerikanischen Studie mit 10 870 RA-

Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen RA und erhöhtem CVD-Risiko festgestellt. Dabei scheinen Rheumatiker mit besonders hohen Rheuma-spezifischen Faktoren (Nodules, HAQ-D-Index, CDA-Index) in stärkerem Masse Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu entwickeln. «Wir hoffen, dass unsere Ergebnisse dazu beitragen, eine realistischere Vorhersage für kardiovaskuläre Outcomes bei rheumatoider Arthritis zu ermöglichen und in Zukunft zu entsprechenden Behandlungsoptionen führen werden», sagte Studienleiter Professor H. Solomon von der Harvard Medical School in Boston.

## Rheumatoide Arthritis durch Infektionen im Säuglingsalter

Nach einer neuen schwedischen Studie können Infektionen im ersten Lebensjahr das Risiko für rheumatoide Arthritis im späteren Leben erhöhen. Die Wissenschaftler um Dr. Cecilia Carlens vom Karolinska Hospital in Stockholm nahmen sich das schwedische Register aus den Jahren zwischen 1973 und 2002 vor und werteten die Daten von 333 Rheumapatienten bzw. 3334 Patientenjahren aus. Die Analyse zeigte, dass eine Zunahme bei den Infektionen innerhalb der ersten 12 Lebensmonate der Kinder mit einem steigenden Risiko einer juvenilen idiopathischen Arthritis sowie seronegativer rheumatoider Arthritis (RA: 2,6) verbunden ist. Bei der seronegativen rheumatoiden Arthritis handelt es sich um einen etwas weniger aggressiven Krankheitstyp. Allerdings können auch andere Faktoren wie zum Beispiel ein zu geringes Geburtsgewicht und eine verlängerte Schwangerschaft das Rheumarisiko des Kindes im späteren Leben erhöhen. «Während man gegenwärtig davon ausgeht, dass Infektionen



in den ersten Lebensmonaten wichtig für die Ausbildung des Immunsystems sind, offenbaren unsere Analysen eine Verbindung zwischen perinataler Infektion und steigendem Rheumarisiko», betonte Car-

lens in Paris. «Die Resultate zeigen die Wichtigkeit der ersten prägenden Monate eines Kindes für dessen rheumatische Gesundheit im späteren Leben.»

## Vitamin-D-Mangel bei Rheumapatienten

Nahezu drei Viertel der Patienten, die sich in rheumatologischen Kliniken vorstellen, leiden unter Vitamin-D-Mangel. Zu diesem Ergebnis kommt eine neue irische Studie. Von den 231 untersuchten Patienten (Durchschnittsalter 53 Jahre) zeigten 162 (70%) eine Hypovitaminose D, 26 Prozent sogar eine schwere Form davon. Zusätzlich litten 21 Prozent der Patienten an sekundärem Hyperparathyroidismus, das heisst, sie lagen ausserhalb des als nor-

mal angesehenen Parathormonspiegels (PTH) zwischen 15 ng/l und 65 ng/l. Eine Hypovitaminose D wurde definiert durch PTH-Serumspiegel  $\geq 21$  ng/ml (53 nmol/l), von einem schweren Vitaminmangel zeugten Serumspiegel  $\leq 10$  ng/ml (25 nmol/l). Für die beobachteten Mangelercheinungen scheint das Alter keine Rolle zu spielen: 65 Prozent der über 65-Jährigen, aber auch 75 Prozent der unter 30-Jährigen wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf. Auch

die unterschiedlichen Formen rheumatischer Erkrankungen hatten keinen Einfluss auf den zu tiefen Vitamin-D-Spiegel, denn Patienten mit rheumatischen Erkrankungen der Weichteile, Gelenkentzündungen, Arthrose oder Osteoporose waren allesamt davon betroffen. Allerdings wiesen Patienten mit Weichteilrheumatismus mit 77 Prozent am häufigsten zu geringe Vitamin-D-Werte auf.

## Fussprobleme werden unterschätzt

Zwar existieren sehr viele Untersuchungen zu den Problemen rheumatischer Füsse, allerdings handelt es sich dabei vielfach um Fragen zur klinischen Symptomatik, Prävalenz oder radiologische Abschätzungen der Beschwerden. Wissenschaftler um Dr. Simon Otter von der Universität Brighton in England wollten nun evaluieren, inwieweit sich Fussbeschwerden auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken. Dazu wurde ein 33-Punkte-Fragebogen ausgegeben, der

von 190 RA-Patienten vollständig ausgefüllt wieder zurückgesandt wurde. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität fast aller Betroffenen (93%) durch ihre Fussprobleme zumindest beeinträchtigt war. Die Hälfte der Patienten gab an, dass ihr Leben sogar schwer oder sehr schwer durch die Rheumabeschwerden an den Füssen eingeschränkt wurde. Als grösste Beeinträchtigung wurden bei etwa 80 Prozent erwartungsgemäss das mühsame Gehen und damit die fehlende Mobilität

und Unabhängigkeit angesehen, vor Problemen beim Tragen unterschiedlicher Schuhe bei 70 Prozent der Patienten. Die Schwierigkeiten, welche Rheumakranke mit ihren Füssen hätten, würden häufig unterschätzt, sagte Otter. Dies führe zu einer gewissen Frustration. Rheumatologen, Hausärzte und Podologen sollten sich daher um eine engere Zusammenarbeit bemühen, ähnlich wie sie in England zwischen Diabetologen und Podologen schon existiere.

## Tuberkuloserisiko durch Anti-TNF-Therapie erhöht

Wie hoch ist das Risiko für Rheumapatienten unter Biologics, sich eine schwere Infektion einzufangen? In einer dreijährigen Studie (RATIO: Recherche sur les Anti-TNF et Infections Opportunistes) wurden Daten zu opportunistischen Infektionen, schweren bakteriellen Infektionen und Lymphom bei Patienten mit derzeitiger oder vergangener Anti-TNF-Therapie aus ganz Frankreich gesammelt. Dazu wurden alle Patienten (immerhin

24 000 bis 30 000) eingeschlossen, die innerhalb von drei Jahren entweder mit Infliximab, Adalimumab oder Etanercept wegen einer entzündlichen rheumatischen Erkrankung behandelt worden waren. Innerhalb von drei Jahren entwickelten 67 Patienten eine Tuberkulose, 40 davon litten an rheumatoider Arthritis, 14 an ankylosierender Spondylitis, 3 an psoriatischer Arthritis, 7 an Morbus Crohn und die übrigen an anderen entzündli-

chen Erkrankungen. Patienten, die mit Etanercept behandelt worden waren, infizierten sich deutlich seltener mit Tuberkulose (TB) als Patienten, die Infliximab oder Adalimumab erhalten hatten. Während innerhalb der Gesamtbevölkerung geschätzte 9 von 100 000 Menschen eine TB entwickeln, liegt dieser Wert bei Anti-TNF-Therapie im Durchschnitt bei 111 von 100 000.

# «Der EULAR wird immer kommerzieller»

Ein Gespräch mit dem Rheumatologen Dr. Hansjörg Bhend

**Der EULAR hat sich zu einer Veranstaltung mit einer kaum überschaubaren Zahl von Vorträgen, Workshops und Symposien entwickelt. Wie erlebt ihn ein Teilnehmer, der vor allem an der praktischen Relevanz neuer Entwicklungen interessiert ist? Wir sprachen am Ende des viertägigen Kongresses mit Dr. med. Hansjörg Bhend aus Chur. Er ist seit über 20 Jahren als Rheumatologe tätig und ein regelmässiger Besucher des EULAR.**

**A**RS MEDICI: Herr Dr. Bhend, welche neuen Erkenntnisse nehmen Sie vom diesjährigen EULAR mit nach Hause?

**Hansjörg Bhend:** Das ist sehr unterschiedlich. Auf gewissen Gebieten, wie bei den Biologics mit TNF-alpha-Hemmern, IL-6- oder IL-20-Blockern und anderen, gibt es sicher spannende Neuentwicklungen. Da wird sehr viel geforscht. Auch an der Stammzell- und Gentherapie wird gearbeitet, aber das ist noch in einem frühen Stadium und für die Praxis nicht relevant. Zu einer für mich sehr wichtigen Sache, nämlich der Standardbehandlung der rheumatischen Arthritis, gibt es für den Praktiker leider wenig wirklich Neues. Auch zu den degenerativen Erkrankungen gibt es, zumindest was Therapiestrategien und Medikamente angeht, keine Neuentwicklungen. Man experimentiert zwar mit neuen Kombinationen, aber von einer wirklich neuen Medikamentenklasse habe ich nichts gehört. Neue Therapiemöglichkeiten würde ich mir auch für die Weichteilrheumatologie wünschen. Erfreulicherweise wurde bei der systemischen Sklerose, einer seltenen entzündlichen rheumatischen Erkrankung, die Forschung weitergetrieben. Allerdings hat man hier weiterhin nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten. Es gibt zwar gewisse Medikamente, die man bei speziellen Symptomen einsetzen kann, aber letztlich konzentriert sich die Therapie auch bei der Weichteilrheumatologie bis anhin auf ein einziges Medikament, nämlich einen TNF-Blocker.

**Aber der Einsatz der Biologics lässt doch hoffen?**

Bei den Biologics, die sehr hilfreich sein können, gibt es eine zentrale Schwierigkeit: Wenn ich einen Patienten habe, dem mit Biologics eventuell geholfen werden könnte – wie entscheide ich mich für welches Präparat?

Nach welchen Kriterien soll ich mich für ein neues Medikament entscheiden? Welches Medikament ist für welchen Patienten das erfolgversprechendste? Soll ich, nachdem der erste TNF-Blocker nichts gebracht hat, auf einen anderen TNF-Blocker wechseln, oder soll ich eine ganz andere Wirkstoffklasse ausprobieren? Hier gibt es keine genauen Kriterien und keine Guidelines. Unter den Kollegen herrscht in diesem Zusammenhang ein starker Wunsch nach mehr Klarheit.

**Nach welchen Kriterien wird bis jetzt entschieden?**

Natürlich haben wir schon gewisse Parameter. Man muss zuerst eine gewisse Zeit den Krankheitsverlauf beobachten. Aber vor allem bei jüngeren Patienten mit starker Progression sollte man nicht zu lange warten und sich bald entscheiden. Dann sollten auch schnell die neuen Medikamente eingesetzt werden. Natürlich spielt bei der Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie die Erfahrung des Arztes eine wichtige Rolle. Es gibt Patienten, deren rheumatoide Arthritis relativ akut beginnt, die aber auch schnell und gut auf konventionelle Therapien ansprechen. Ich habe jüngere berufstätige Patienten, die zum Beispiel gut auf eine Methotrexatbehandlung und niedrig dosierte Steroide ansprechen. Die sind arbeitsfähig – teilweise sogar in Handwerksberufen – und über Jahre radiologisch nicht progredient. Das sind nicht wenige. Bei anderen ist das eben nicht so. Man müsste daher möglichst schnell diejenigen Patienten herausfiltern können, die nicht auf diese Standardbehandlung ansprechen, und dann rasch mit Biologics behandeln.

**Auf dem Kongress war häufig zu hören, eine Remission sei wahrscheinlicher geworden. Wie realistisch ist die Remission bei der rheumatoiden Arthritis?**

Man rechnet heute damit, dass 20 bis 30 Prozent der Arthritispatienten in eine Remission gebracht werden können.



Hansjörg Bhend

**Hängt das mit den neuen Medikamenten zusammen?**

Wir haben mit den Biologics schon die Möglichkeit, die Entzündungen zu unterdrücken und Erosionen oder entzündliche Gelenksveränderungen, die radiologisch oder mit anderen bildgebenden Verfahren nachweisbar sind, teilweise wieder rückgängig zu machen. Das ist gegenüber früher schon ein echter Fortschritt. Allerdings spielen ganz unterschiedliche Faktoren da mit hinein, und daher haben auch die Medikamente je nach Patient unterschiedliche Erfolge. Andererseits bekommen nicht alle, die in eine Remission gehen, auch Biologics. Denn nach einer gewissen Zeit kann die Krankheitsaktivität auch spontan abnehmen. Die Frage ist, wie viel von den Gelenken bis dahin zerstört worden sind. Wenn es gelingt, mithilfe der Biologics oder anderer Medikamente diese Zeitspanne zu überbrücken, könnte man diese Gelenkerstörungen reduzieren.

**Aber es besteht die Gefahr eines Relapse?**

Die besteht natürlich, aber die Gefahr nimmt generell mit dem Alter ab. Im Alter muss man mit den vorhandenen Gelenkdestruktionen, die man in jüngeren Jahren erlitten hat, eben leben. Hinzu kommen degenerative Veränderungen. Dann wird die symptomatische Therapie noch wichtiger. Man darf aber nicht vergessen: Letztlich behandeln wir hier ja nur die Symptome der Erkrankung. Die wirklichen Ursachen kennen wir nicht und können sie also auch nicht behandeln.

**Welchen Eindruck hatten Sie von den Vorträgen in Paris?**

Die Schwierigkeit dieser grossen Kongresse besteht darin, unter den extrem vielen Veranstaltungen das herauszufiltern, was wirklich für die tägliche Praxis von Relevanz ist. Ich besuche ja schon lange den EULAR, und ich habe den Eindruck, dass früher die «State of the Art»-Sessions themenübergreifender und auch praxisbezogener waren. Mir scheint, sie werden momentan immer spezieller und sind auch mehr auf spezifische Medikamente ausgerichtet. Die Zusammenfassung am Ende des Kongresses wäre eigentlich eine gute Gelegenheit, sich einen Überblick zu verschaffen, aber am letzten Tag sind die meisten Teilnehmer schon abgereist. Gut hat mir eine Veranstaltung zu den bildgebenden Verfahren gefallen. Beim Röntgen gibt es ja schon lange Kriterien für die Bewertung der Krankheitsprogression der RA, jetzt werden neue Kriterien auch für das MRI und den Ultraschall erarbeitet. Das ist interessant für uns. Ultraschalldiagnostik am Bewegungsapparat wird ja erst seit etwa 16 Jahren gemacht, deshalb hat es auch in den vergangenen Jahren dazu grosse Fortschritte gegeben. Gerade für den Ultraschall gibt es immer

mehr Indikationen. Hier wurden am Rande auch Ultraschall-sessions mit praktischen Übungen angeboten. Insgesamt gab es jedoch relativ wenige Vorträge und Abstracts zur Diagnostik und zu den bildgebenden Verfahren.

**Wie beurteilen Sie die Firmensymposien?**

Bei den Firmensymposien wurden zwar grosse und übergreifende Titel mit interessanten Themen angekündigt, in Wirklichkeit war jedoch der Grossteil der Vorträge sehr medikamentenbezogen. Ich habe überhaupt den Eindruck, dass der Kongress immer kommerzieller wird. Es wird zwar sehr viel in die Propagierung eines neuen Produktes investiert, aber immer weniger wird darauf geschaut, welche Relevanz das Ganze hat.

**Hatten Sie Gelegenheit, sich mit Kollegen fachlich auszutauschen?**

Der Vorteil eines so grossen internationalen Kongresses ist sicherlich, dass man auch mit Menschen sprechen kann, die aus ganz anderen Kulturkreisen kommen und mit ganz anderen ärztlichen und ökonomischen Problemen zu kämpfen haben. Erstaunlich war für mich beispielsweise, dass sehr viele Mexikaner dabei waren. Da würde man eigentlich annehmen, die besuchen eher die grossen Rheumatologenkongresse in den USA. Auch aus osteuropäischen Staaten, Japan oder den arabischen Ländern waren viele Teilnehmer dabei. Allerdings war es aus einem ganz unerwarteten Grund schwierig, sich in Ruhe zu unterhalten, denn auf den Gängen ausserhalb der Vortragssäle gab es viel zu wenige Sitzplätze. Wenn man Glück hatte, bekam man an den Firmenständen einen Stuhl. Allerdings wurde man dort dann immer wieder auf die Produkte angesprochen oder dazu animiert, an irgendeinem Rätsel oder Preisausschreiben teilzunehmen. Ich habe viele erschöpfte Rheumatologen gesehen, die einfach auf dem Fussboden sassen.

**Wie war Ihr Kontakt zu Schweizer Kollegen?**

Wir waren eine recht grosse Schweizer Abordnung. Manchen Kollegen, von denen ich weiss, dass sie auch hier waren, bin ich in den vergangenen vier Tagen nie begegnet, so riesig ist der Kongress. Die Wahrscheinlichkeit, hier einen Kollegen *nicht* zu treffen, ist grösser, als ihn zu treffen. Für einen tieferen fachlichen Austausch ist während des Kongresses sowieso zu wenig Zeit. Wir sehen uns jedoch im Herbst zu einem kleineren EULAR-Nachtreffen in der Schweiz. Dort kann man dann in Ruhe die Ergebnisse diskutieren.

**Herr Dr. Bhend, wir danken Ihnen für das Gespräch.**

Neue Studien mit Biologics

# Das Ziel heisst Remission

*Die Entwicklung der Biologics schreitet voran. Während früher eine Remission bei schweren rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Spondylarthritiden oder Psoriasis-arthritis eher als unrealistisch galt, wird heute dank der Biologics ein sehr viel optimistischeres Bild gezeichnet. Neue Substanzen bieten sich ausserdem als Optionen bei ungenügender Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anti-TNF-Therapien an. Beim EULAR 2008 wurde eine Fülle neuer Studienergebnisse zum Einsatz neuer und älterer Biologics präsentiert. Wir stellen einige davon vor.*

«Während wir vor 10 oder 20 Jahren über verkürzte Lebenserwartungen oder über stärkere und schwächere Verkrüppelungen der Patienten diskutierten, sprechen wir heute über die Remission», betonte EULAR-Präsident Prof. Dr. Ferdinand C. Breedveld aus Leiden bei der europäischen Jahrestagung der Rheumatologen in Paris. Dazu haben die Biologics, insbesondere die TNF-alpha-Blocker, entscheidend beigetragen. Mittlerweile rückt jedoch die zweite Generation dieser Medikamente nach. Neue Substanzen mit neuen Wirkmechanismen geben den Medizinern spezifischere und manchmal auch verträglichere Werkzeuge in die Hand. Entscheidend bleibt jedoch eine frühe Diagnostik und eine schnelle Behandlung.

### Infliximab: BeSt-Studie zeigt Langzeitremission

In Paris wurden die Langzeitergebnisse einer aussergewöhnlichen Untersuchung vorgestellt: In der niederländischen BeSt-Studie wollte man möglichst praxisorientiert und flexibel das Remissionspotenzial einer Anti-TNF-alpha-Therapie mit Infliximab (Remicade®) evaluieren. Dabei sollten verschiedene Behandlungsstrategien bei Patienten mit neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis (RA) beziehungsweise in frühen Erkrankungsstadien miteinander verglichen werden. In der auf fünf Jahre angelegten Multizenterstudie wurden 508 Patienten auf vier Behandlungsarme verteilt:

- Arm 1: Monotherapie mit Standardmedikation (DMARDS)
- Arm 2: Step-up-DMARDS-Kombinationstherapie, beginnend mit Methotrexat
- Arm 3: Initiale Kombinationstherapie: MTX plus Sulfasalazin plus hoch dosiertes Prednison
- Arm 3: Initiale Infliximab-(3 mg/kg)-MTX-Kombinationstherapie.

Das Besondere dabei: Nach Überprüfung des Krankheitsverlaufes durfte jeweils die Therapie angepasst werden.

Die jetzt vorgelegten Fünfjahresdaten zeigen, dass sich 48 Prozent der Patienten in Remission befinden, das heisst sie haben einen kontinuierlichen DAS<sub>44</sub> (Disease Activity Score, unter Berücksichtigung von 44 Gelenken) von 1,6. Dabei verteilen sich die Remissionsraten wie folgt: Arm 1: 51 Prozent, Arm 2: 45 Prozent, Arm 3: 42 Prozent und Arm 4: 51 Prozent. Nach fünf Jahren erreichten mit der ursprünglichen Therapie nur 39 Prozent der Patienten in Arm 1 (DMARDS-Monotherapie) die Remission, dagegen im initialen Infliximab-Arm 81 Prozent. Von den initial mit Infliximab behandelten Patienten konnten aufgrund des guten Krankheitsverlaufes 58 Prozent die Anti-TNF-alpha-Therapie absetzen, 19 Prozent mussten überhaupt keine antirheumatischen Medikamente mehr zu sich nehmen. «Die Follow-up-Daten demonstrieren klar, dass die Prognose für Patienten mit früher und aktiver rheumatoider Arthritis viel besser sind, als ursprünglich angenommen wurde», sagte Dr. med. René Allaart vom Leiden University Medical Center in den Niederlanden. «Es ist aber wichtig, eine effektive Behandlung so früh wie möglich zu beginnen und die Krankheitsaktivität über die ganze Zeit gering zu halten.» Das Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen sei in allen vier Gruppen vergleichbar gewesen.

### Etanercept: Frühe Behandlung bringt hohe Remissionsrate

Eine frühzeitige Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis stand auch in der CO-MET-Studie im wissenschaftlichen Fokus der Rheumatologen. Primäres Zielkriterium war dabei das Erreichen einer Remission, ein Ziel, das bis vor Kurzem kaum als realistisch angesehen wurde und hier erstmalig als klinischer Endpunkt definiert wurde, wie der Studienleiter Prof. Dr. Paul Emery von der Universität Leeds in England sagte. Etanercept (Enbrel®) gehört zwar ebenfalls zur «Anti-TNF-Familie», unterscheidet sich jedoch von Infliximab und

Adalimumab. Während die beiden Letzteren monoklonale Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor sind, ist Etanercept ein löslicher TNF-Rezeptor. In der randomisierten COMET-Studie wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis im Frühstadium (Krankheitsdauer maximal zwei Jahre) entweder mit einer Kombination aus Etanercept plus Methotrexat oder mit einer Methotrexatmonotherapie behandelt. Nach der 52-wöchigen Therapie konnte bei 50 Prozent der Patienten unter Kombinationstherapie (n = 265) eine klinische Remission (DAS28 < 2,6) erzielt werden, unter der MTX-Monotherapie (n = 263) waren es dagegen nur 28 Prozent. Der DAS28 ist ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis unter Berücksichtigung von 28 Gelenken. Auch die ACR-Kriterien ergaben einen solchen Unterschied: Unter Kombination erreichten 48 Prozent den ACR 70 (eine 70-prozentige Verbesserung der ACR-Kriterien), während dieses Ergebnis unter Methotrexatmonotherapie lediglich 28 Prozent erlangten. Eine «radiologische Nicht-Progression» wurde sogar bei 80 Prozent der Teilnehmer innerhalb der ETN+MTX-Gruppe beobachtet, während dies unter MTX allein nur 59 Prozent waren. Bei 33 Patienten (12%) wurden unter Kombinationsbehandlung ernsthafte Nebenwirkungen festgestellt und bei 34 (13%) unter Mono-MTX-Behandlung. «Diese Resultate zeigen, dass die Remission ein realistisches therapeutische Ziel ist, wenn eine Kombinationstherapie schon im frühen Krankheitsstadium initiiert wird», erklärte Emery.

Nach einer gewissen Zeit können TNF-alpha-Blocker bei einem Teil der Patienten nicht mehr genügend Wirkung zeigen. Auch wegen zu starker Nebenwirkungen müssen Therapien mit gewissen Biologics abgebrochen werden. Für die Patienten besteht dann die Möglichkeit, wieder zu Basistherapeutika (DMARD, z.B. Methotrexat) zurückzukehren oder ein anderes Biologic auszuprobieren. Soll man einen anderen TNF-alpha-Antikörper testen oder gleich eine Substanz mit ganz anderem Wirkmechanismus ausprobieren? In Paris wurde eine ganze Reihe neuer Studien zur Wirksamkeit von Biologics vorgestellt, die nach einem gescheiterten ersten Versuch zum Einsatz kommen können.

**Adalimumab: Wechsel auch bei Psoriasisarthritis und Spondylarthritis**

Für die rheumatoide Arthritis (RA) konnte in verschiedenen Untersuchungen die Wirksamkeit einer zweiten oder dritten Anti-TNF-alpha-Behandlung gezeigt werden, aber nur sehr wenig war bisher über die Effektivität eines Medikamentenwechsels bei Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA) oder ankylosierender Spondylitis (AS) bekannt. Man wollte daher mit Patienten, die an RA, PsA oder AS litten und vergeblich mit Etanercept (ETN) oder Infliximab (IFX) behandelt worden waren, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Adalimumab (Humira®), einem monoklonalen Antikörper und TNF-alpha-Hemmer, evaluieren. In drei internationalen Open-label-Studien (ReAct mit 6610 RA-Pa-

tienten, STEREO mit 442 PsA-Patienten und Rhapsody mit 1250 AS-Patienten) erhielten die Teilnehmer subkutan über drei Monate jede zweite Woche 40 mg Adalimumab, und zwar zusätzlich zu ihrer bisherigen antirheumatischen Standardtherapie. Nach Ende der Untersuchung zeigte sich, dass 66 Prozent der RA-Patienten den ACR 20 (eine Symptomverbesserung um 20%) und 36 Prozent den ACR 50 erreicht hatten. Dabei hing die Wirksamkeit dieser Therapie nicht davon ab, ob schon zuvor mit Anti-TNF-alpha behandelt wurde oder nicht. Auch PsA-Patienten profitierten von dem Wechsel: 42 Prozent der zuvor mit anti-TNF-alpha Behandelten erreichten einen ACR 50 und eine mittlere DAS-Änderung von -2,1. Dabei war es nur von relativ geringer Bedeutung, ob sie zuvor schon mit Biologics behandelt worden waren oder nicht, so Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester, Direktor der Rheumatologie und Klinischen Immunologie an der Charité in Berlin. Von den Patienten mit ankylosierender Spondylitis (M. Bechterew) erreichten 61 Prozent einen ASAS20 (20% Verbesserung definierter Faktoren) und 42 Prozent einen ASAS40. AS-Patienten mit TNF-alpha-Vorgeschichte wiesen eine Verminderung der Krankheitsaktivität um -2,4 auf (BASDAI-Score), während dieser Wert bei Patienten ohne Vorbehandlung bei -2,9 lag. Insgesamt war die Adalimumabbehandlung gut verträglich, allerdings waren Patienten, die zuvor schon eine Behandlung mit TNF-alpha-Hemmer erfahren hatten, eher mit stärkeren Nebenwirkungen konfrontiert, wie Burmester auf einer Pressekonferenz in Paris sagte. «Insgesamt», so sein Fazit, «scheint ein Switch von einer misslungenen Anti-TNF-alpha-Therapie zu einer Behandlung mit einem anderem Anti-TNF-Hemmer eine erfolgreiche Strategie und eine gute Option für schwierige Patienten zu sein.» Ein solcher Wechsel sei auch «in die andere Richtung» denkbar, so Burmester in der anschließenden Diskussion.



Paul Emery



Gerd-Rüdiger Burmester

**Rituximab: greift die B-Zellen an**

Auch Rituximab (MabThera®) ist eine Alternative für RA-Patienten, bei denen eine Anti-TNF-alpha-Therapie ohne adäquate Response bleibt oder schlecht vertragen wird. Rituximab (RTX) ist ein gentechnisch produzierter Antikörper, der an reifen B-Zellen mit dem Oberflächenmerkmal CD20 bindet und sie dadurch ausschaltet. In einer aktuellen Studie mit 300 RA-Patienten, die zuvor nicht auf eine TNF-alpha-Therapie reagiert hatten, zeigte sich, dass die Patienten eine signifikant stärkere Reduktion der Krankheitsaktivität vorwiesen als Patienten einer Ver-

gleichsgruppe, die mit einem anderen TNF-alpha-Hemmer behandelt wurden. Auch in die REFLEX-Studie, eine multi-zentrische Phase-III-Studie, wurden Patienten mit einer schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis eingeschlossen, die zuvor auf eine Therapie mit TNF-alpha-Blockern nicht oder nicht ausreichend angesprochen hatten oder diese nicht vertragen hatten. Die jetzt beim EULAR vorgestellten Langzeitergebnisse zeigten, dass auch über einen Zeitraum von zwei Jahren die Hemmung der Krankheitsprogression im Vergleich zu Plazebo möglich ist. Radiologische Untersuchungen erbrachten mit RTX plus Methotrexat eine Reduktion der sichtbaren Gelenkveränderungen sowie eine 50-prozentige



Josef Smolen

Verminderung neuer Knochenerosionen im Vergleich zu Methotrexat plus Plazebo (1,14 gegenüber 2,81 im modifizierten Sharp-Gesamt-Score). Von den Patienten, die im ersten Behandlungsjahr keine Progression zu verzeichnen hatten, blieben 89 Prozent auch im zweiten Jahr progressionsfrei. «Es ist sehr hoffnungsvoll zu sehen, dass Rituximab die Progression auch über einen längeren Zeitraum aufhält», erklärte Prof. Dr. Edward Keystone von der Universität Toronto in Paris.

**Abatacept: Alternative zu Anti-TNF-alpha**

Während sich Rituximab an B-Zellen bindet, handelt es sich bei Abatacept (Orencia®) um einen sogenannten selektiven Kostimulationsblocker, der die Aktivierung von T-Lymphozyten schwächt. Dadurch werden die zur Zerstörung von Gelenken führenden Entzündungsvorgänge der rheumatoiden Arthritis gehemmt. Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat in der Schweiz zur Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis zugelassen, wenn zuvor die Therapie mit einem DMARD und/oder einem Tumornekrosefaktor-(TNF-) Hemmer versagt hat. In Paris wurde nun eine randomisierte Studie vorgestellt (ATTEST), in der Methotrexat-(MTX-)resistente Patienten erstmalig entweder zusätzlich mit Abatacept (10 mg/kg, n = 156), mit dem TNF-alpha-Hemmer Infliximab (3 mg/kg, n = 165)

oder Plazebo (n = 110) behandelt wurden. Dabei wurde deutlich, dass beide Medikamente gegenüber Plazebo signifikante Vorteile aufwiesen. Nach einem halben Jahr zeigten 32 Patienten unter Abatacept und 27 unter dem TNF-alpha-Hemmer eine 20-prozentige Reduktion (ACR20). Von diesen erreichten ein weiteres halbes Jahr danach jeweils ein gutes Viertel den ACR50. Insgesamt hatten nach einem Jahr 59,4 Prozent der Abatacept- und 44,4 Prozent der Infliximabpatienten eine 20-prozentige Symptomverbesserung vorzuweisen (ACR20). Studienleiter Dr. Michael Schiff von der University of Colorado in Denver/USA, meinte, dass bei ungenügender Wirksamkeit einer MTX-Monotherapie sowohl Abatacept als auch Infliximab eine gute Wirksamkeit gegenüber einer aktiven RA böten. Dabei scheine Abatacept gegenüber Infliximab entweder ähnliche oder leicht bessere Resultate zu zeigen.

**Tocilizumab: hemmt den IL-6-Rezeptor**

Auch in RADIATE, einer Phase III-Studie, wollte man wissen, ob Patienten nach einer unzureichenden Anti-TNF-Behandlung mit einem anderen Biologic bessere Ergebnisse erzielen könnten. Allerdings ist der dabei verwendete humanisierte monoklonale Antikörper Tocilizumab (Actemra®) nicht gegen anti-TNF, sondern gegen den Human-Interleukin-6-(IL-6-)Rezeptor gerichtet. Dem Interleukin-6-Rezeptor wird eine Schlüsselfunktion in der Entzündungsreaktion zugeschrieben. Mit dem neuartigen Wirkmechanismus, so die Hoffnung der Entwickler, ermöglicht er einen neuen und wirksamen Ansatz zur Behandlung rheumatoider Erkrankungen.

Tatsächlich zeigte Tocilizumab plus Methotrexat bei Patienten mit moderater bis schwerer RA signifikante Verbesserungen. In RADIATE wurden bei insgesamt 499 Teilnehmern, deren vorherige Anti-TNF-alpha-Therapie nur ungenügende Wirkung gezeigt hatte, drei Gruppen miteinander verglichen: Kombination aus Methotrexat plus Tocilizumab 8 mg/kg oder 4 mg/kg intravenös alle 4 Wochen oder Methotrexat plus Plazebo. Nach 24-wöchiger Behandlung erreichte knapp ein Drittel der 8-mg/kg-Gruppe einen DAS28 (Plazebo: 1,6%). Den primären Studienendpunkt einer 20-prozentigen Symptomverbesserung (ACR20) wies die Hälfte dieser Gruppe auf (Plazebo: 10%). Allerdings scheint eine niedrigere Dosierung des IL-6-Rezeptor-Hemmers eine deutlich geringere Wirkung zu zeigen, denn mit der halben Tocilizumabdosierung (4 mg/kg) plus Methotrexat erreichten nur 7,6 Prozent den DAS28. Schwere Nebenwirkungen erlitten 18 Patienten der Plazebogruppe (1,3%), 12 Patienten der 4-mg-Gruppe (7,4%) und 11 Patienten unter 8-mg-Dosierung (6,3%). Prof. Dr. Paul Emery, Studienleiter von der Leeds University in Grossbritannien, betonte, dass die IL-6-Rezeptor-Hemmung ein ziemlich neues Konzept in der Rheumatologie darstelle. Es verspreche sowohl gute lokale als auch systemische Effekte. «Obwohl Anti-TNF-alpha-Therapien bei

Tabelle:

**Im Text besprochene Biologics**

Adalimumab	(Humira®, TNF-alpha-Hemmer)
Infliximab	(Remicade® TNF-alpha-Hemmer)
Tocilizumab	(Actemra®, IL-6-Antagonist)
Rituximab	(MabThera®, B-Zell-Blocker)
Abatacept	(Orencia® T-Zell-gerichtet über Ko-Stimulationsblockade)
Golumimab	(TNF-alpha-Hemmer)
Etanercept	(Enbrel®, löslicher TNF-Rezeptor)
Certolizumab	(Cimzia® TNF-alpha-Hemmer)

RA gut etabliert sind, kann eine beträchtliche Zahl von Patienten damit nicht adäquat behandelt werden. Die Resultate dieser Untersuchung versprechen eine notwendige und effektive Option für solche Patienten», sagte Emery.

### **Golimumab: Anti-TNF-alpha der nächsten Generation**

Aber auch die TNF-alpha-Blocker der zweiten Generation bleiben eine wirksame Option. Der Antikörper Golimumab ist ein solcher humanisierter TNF-alpha-Blocker, der momentan in einem Phase-III-Studien-Programm mit mehreren Untersuchungen getestet wird. In Paris wurden dazu unter anderem Ergebnisse der randomisierten GO-AFTER-Studie vorgestellt, in die 461 Patienten mit aktiver RA einbezogen waren. Alle Patienten, deren Erkrankung im Durchschnitt schon 8½ Jahre andauerte, hatten zuvor mindestens einen anderen TNF-alpha-Hemmer erhalten und diese Behandlung dann wegen ungenügender Wirksamkeit (58%), Unverträglichkeit (17%) oder aus anderen Gründen abgebrochen. Die Teilnehmer erhielten alle vier Wochen Golimumab subkutan 50 mg, 100 mg oder Placebo sowie in den meisten Fällen MTX. Dabei erreichten nach 14 Wochen 35 beziehungsweise 38 Prozent der Patienten der Verumgruppe, aber nur 18 Prozent unter Placebo den primären Endpunkt einer mindestens 20-prozentigen Symptomverbesserung (ACR20). Von den 58 Prozent, die ihre erste Anti-TNF-alpha-Therapie wegen ungenügender Wirksamkeit abgebrochen hatten, erreichten 36 Prozent (50 mg) beziehungsweise 43 Prozent (100 mg) den ACR20 (Placebo: 18%). Nach 24 Wochen konnten bei 52 Prozent der Patienten ausserdem Verbesserungen der funktionellen physischen Fähigkeiten festgestellt werden (Placebo: 34%, HAQ-Score-Verbesserungen mindestens 0,25 bzgl. Baseline). Zusätzlich wurden mehr als die Hälfte der Patienten nach einem halben Jahr als DAS28-Responder klassifiziert. «Unsere Ergebnisse zeigen, dass Golimumab grossen Nutzen in verschiedenen RA-Patienten-Populationen verspricht, einschliesslich solcher Patienten, die zuvor ihre Therapie mit anderen TNF-alpha-Hemmern abbrechen mussten», erklärte Prof. Dr. Josef Smolen von der Universitätsklinik Wien. Von Vorteil sei auch die nur einmal im Monat notwendige subkutane Behandlung.

### **Certolizumab: schnell wirkender Zwerg**

Wiederum gegen TNF-alpha gerichtet ist die neue Substanz Certolizumab-Pegol (Cimzia®), ein biowirksames humanisiertes «Kunstmolekül». Es entspricht zwar einem menschlichen Antikörper, allerdings besteht Certolizumab nur aus der antigenbindenden Domäne und ist daher sehr klein. Ausserdem weist die Substanz eine relativ lange Halbwertszeit (14 Tage) und eine Bioverfügbarkeit von 80 Prozent auf. Am EULAR wurden nun neue Daten zweier randomisierter Phase-III-Studien (RAPID I und RAPID II) mit 982 beziehungsweise 619 RA-Patienten vorgestellt. Danach zeigte Certolizumab in Kombination mit Methotrexat eine im Vergleich zu Placebo signifikant geringere Progression struktureller Schäden nach 24 und 52 Wochen. Am Ende der 52-Wochen-Untersuchung (Rapid II) hatten 83 Prozent der teilnehmenden Patienten unter Certolizumab 200 mg und 86 Prozent unter Certolizumab 400 mg Verbesserungen (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index). Nach Ende der 24-Wochen-Studie (RAPID I) profitierten 90,3 Prozent (200 mg) und 78,9 Prozent (400 mg). Besonders die radiologisch schnell sichtbare Verminderung der RA-Progression der Gelenke (bereits 16 Wochen nach Therapiestart) wurde bei der Präsentation der Daten hervorgehoben.

Aber dies ist noch nicht alles: Eine Fülle neuer Biologics mit neuen Wirkmechanismen stehen parat. Beispielsweise richtet sich Estekinumab bei psoriatischer Arthritis gegen Interleukin IL-12 und IL-23. Dagegen sollen Epratuzumab, eine Anti-CD-22-Substanz und Belimumab, ein Anti-B-Lymphozyten-Stimulator, bei Lupus erythematodes helfen. Auch Ustekinumab ist ein neuer humaner monoklonaler Antikörper, der bei moderater bis schwerer Plaquesporiasis eingesetzt werden soll. Ustekinumab blockt die Zytokine Interleukin-12 und -23, die unter anderem an Entzündungen beteiligt sind. Der Antikörper befindet sich derzeit in Phase-III-Studien. «Die grosse Anzahl neuer jetzt verfügbarer Substanzen zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen», so Prof. Dr. Francis Berenbaum aus Paris, verantwortlich für das wissenschaftliche Programm des EULAR, «ist äusserst spannend.»

# «Biologics möglichst früh einsetzen»

Ein Gespräch mit dem Berner Rheumatologen Michael Seitz

**Obwohl immer mehr Biologics zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zur Verfügung stehen, existieren bislang keine Richtlinien darüber, welcher Wirkmechanismus für welchen Patienten der vorteilhafteste ist. Intensive pharmakogenomische Untersuchungen könnten hier in den kommenden Jahren mehr Klarheit schaffen. Wir sprachen darüber mit Prof. Dr. med. Michael Seitz, stellvertretender Chefarzt und Leiter der Poliklinik Rheumatologie und Klinische Immunologie, Inselspital Bern.**

**A RS MEDICI: Herr Professor Seitz, ab welchem Zeitpunkt sollte man einen Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Biologics behandeln?**

**Prof. Dr. Seitz:** Spätestens dann, wenn die initiale RA-Therapie mit voll ausdosiertem Methotrexat, beispielsweise in Kombination mit Sulfasalazin, keine Remission herbeigeführt hat. Das heisst, wenn nach drei Monaten ein Versagen der konventionellen Basistherapie abzusehen ist, sollte man reagieren.



Michael Seitz

**Ist das ein Abwägen des Arztes?**

Ich denke, dass diese Entscheidung auf der Persistenz klinischer und humoraler Entzündungszeichen der rheumatoiden Arthritis basieren sollte. Wenn die Krankheit nach drei Monaten mit konventioneller DMARD-Therapie nicht in Remission zu bekommen ist, tritt das Biologic auf den Plan.

**Also so früh wie möglich?**

Wir haben nur ein zeitlich begrenztes «Window of opportunity». Deshalb sollte versucht werden, innerhalb des ersten Erkrankungsjahres eine Vollremission zu erzielen. Wenn das gelingt, ganz egal mit welcher Therapie, das heisst mit oder ohne Biologic, dann ist die Prognose für die RA in den Folgejahren für die Aufrechterhaltung der Remission sehr gut.

**Wie sehen derzeit die Guidelines in der Schweiz aus?**

Firstline ist Methotrexat. Wenn das keinen Erfolg hat, kommen die TNF-alpha-Blocker wie Infliximab, Etanercept oder Adalimumab. In einzelnen Ländern haben auch Biologics mit anderen Wirkmechanismen schon als Firstline die Zulassung. Bei uns in der Schweiz, genau wie in den USA, gilt das für das Abatacept. Dieses Medikament kann

bei uns bereits vor dem Einsatz von TNF-Blockern gegeben werden.

**Bei etwa einem Viertel der Patienten ist die Anti-TNF-Therapie unzureichend wirksam oder nicht verträglich. Nach welchen Kriterien soll sich der Rheumatologe dann für die weitere medikamentöse Behandlung entscheiden?**

Das ist von Fall zu Fall verschieden. Es ist wohl so, dass vor allem, was die Infektionen angeht, Abatacept von den Nicht-TNF-alpha-Hemmern das beste Sicherheitsprofil hat. Wenn der Patient in der Vergangenheit unter Methotrexat und TNF-Blockern häufig Infektionen hatte, dann wäre das nächste Biologic aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils das Abatacept.

**Und wenn keine aussergewöhnlich starken Nebenwirkungen auftraten?**

Dann können Sie würfeln. Man kann den Patienten mit Rituximab, Abatacept oder allenfalls mit Tocilizumab, das in der Schweiz noch nicht zugelassen ist, behandeln – es gibt da keine klaren Kriterien, jedenfalls keine Guidelines, die die Selektion eines Secondline-Biologics determinieren. Das ist eine ganz individuelle Entscheidung.

**Sind in den kommenden Jahren solche konkreteren Richtlinien zu erwarten?**

Ich denke, dass sich da sicherlich etwas verändern wird. Durch die Evaluation pharmakogenomischer und auch immunologischer Prädiktoren wird dann eine bessere frühe Zuordnung der geeigneten Therapie möglich sein. Im Moment sind wir aber noch nicht so weit.

**Wie sehen Sie hier die Rolle der neuen TNF-alpha-Hemmer?**

Die sehe ich auf einer Stufe mit den bis anhin verfügbaren TNF-alpha-Antikörpern. Vielleicht mit dem Vorteil,

dass eine geringere Allosensibilisierung zu erwarten ist, da es sich wie zum Beispiel beim Golimumab ja nicht mehr um einen chimären, sondern um einen komplett humanen monoklonalen Antikörper handelt. Dadurch sind auch weniger Reaktionen auf die subkutane Injektion zu erwarten. Das Sicherheitsprofil wird wahrscheinlich günstiger sein und die nur einmalige Injektion im Monat macht es für den Patienten auch etwas komfortabler. Von der Wirkung erwarte ich jedoch nichts anderes als von den bis anhin verfügbaren TNF-alpha-Blockern.

**Wie würden Sie die Fortschritte der vergangenen Jahre in der Rheumatologie bewerten?**

In den letzten 10 bis 12 Jahren, seit die Biologics in den USA und auch in Europa zugelassen wurden, haben vor allem die TNF-Blocker die Behandlungsmöglichkeiten der rheumatoiden Arthritis und der Spondylarthritiden (M. Bechterew, Psoriasisarthritis) revolutioniert. Mit diesen Substanzen gelang es erstmals, einen Stopp des Strukturschadens an den Gelenken zu erreichen und zum Teil sogar Reparationen zu bewirken. Die Remission wurde dadurch ein sehr realistisches Ziel.

**Was erwarten Sie für die kommenden Jahre?**

Es wird sicherlich noch weitere neue Biologics geben. Unter den Antizytokinen werden wir mit dem Anti-IL-6 noch einmal einen Quantensprung erleben. Vor allem für solche Patienten, die eben nicht auf Anti-TNF-alpha adäquat reagieren, wird mit Tocilizumab ein ganz anderes Target in der Entzündungskaskade angepeilt. Interessant ist dies nicht nur für die rheumatoide Arthritis, sondern auch für die Behandlung anderer systemischer entzündlicher rheumatischer Erkrankungen, namentlich die Riesenzellarthritis und die Polymyalgia rheumatica. Auch dort ist das IL-6 eine wesentliche pathogenetisch treibende Kraft.

**Was sind Ihre persönlichen Ziele?**

Besonders wichtig wäre es, noch früher als bis anhin mit sehr wirksamen Medikamenten eine Remission zu erreichen. Wir wollen mit der «hit early and strong»-Strategie die Arthritis im Frühstadium zeitlich begrenzt mit Antizytokinen möglichst früh erfolgreich behandeln. Das kann mit Anti-TNF-alpha oder Anti-IL-6 oder was auch immer geschehen. Ziel ist es, möglichst rasch eine Remission zu erreichen und dann nach einem halben Jahr oder nach einem Jahr mit einem konventionellen DMARD weiterzubehandeln, um damit die Remission aufrechtzuerhalten. Man sollte nicht vergessen, dass damit auch wesentliche Einsparungen von Gesundheitskosten verbunden wären, denn die dauerhafte Applikation von Biologics ist ja sehr teuer und belastet unser Gesundheitswesen.

**Gibt es Bestrebungen, dass Patienten, die nicht zum Beispiel auf Anti-TNF-alpha ansprechen, gezielt und früher «herauszufischen»?**

Wir haben in Bern dazu selbst Studien durchgeführt. Durch pharmakogenomische Untersuchungen vor einer Behandlung kann man die Entscheidungen für eine spezielle Therapie erleichtern. Das genetische Profil des Patienten soll als Prädiktor für das Ansprechen oder Nichtansprechen auf eine Therapie analysiert werden. Vor allem was die TNF-alpha-Blocker angeht, gibt es zur pharmakogenomischen Charakterisierung der TNF-Promotor-Polymorphismen durchaus vielversprechende Daten.

**Man ist also auf dem Weg zur massgeschneiderten Biologics-Therapie ...**

Ja, die individuelle Therapie muss ein wichtiges Ziel sein. Ich bin davon überzeugt, dass wir in den nächsten Jahren dafür die entsprechenden Grundlagen erarbeiten werden.

**Professor Seitz, wir danken Ihnen für das Gespräch.**

# Konsequente Step-up-Therapie bei rheumatoider Arthritis Frühe Remission auch mit DMARD möglich

**Viele Patienten aus der täglichen Praxis mit rheumatoider Arthritis können auch mit konventioneller antirheumatischer Medikation (DMARD) die klinische Remission erreichen. Allerdings muss früh und nach sehr genauen Vorgaben in einer Step-up-Therapie behandelt werden. Eine niederländische Arbeitsgruppe stellte beim EULAR ihre Ergebnisse vor.**

In vielen grossen Studien wurde bisher gezeigt, dass eine Remission bei Patienten mit RA ein realistisches Ziel ist. Allerdings seien 30 bis 70 Prozent der Patienten, die in der täglichen klinischen Praxis erscheinen, für solche Studien gar nicht zu gebrauchen, betonte Dr. Ina Kuper vom Medisch Spectrum Twente in Enschede. Den niederländischen Wissenschaftlern war es deshalb wichtig, eine Studie durchzuführen, bei der allen Patienten, die in der täglichen Praxis behandelt werden, die Möglichkeit gegeben wird, einen Krankheitsstatus ohne Symptome zu erreichen.

## Patienten der täglichen klinischen Praxis

In die DREAM-Studie wurden aufeinanderfolgend insgesamt 169 Patienten aus drei niederländischen Kliniken eingeschlossen, denen erst kurz zuvor die Diagnose «rheumatoide Arthritis» mit einem DAS von mehr als 3,2 gestellt wurde (Durchschnitt: 5,1). Die Teilnehmer waren zu 64 Prozent Frauen und wussten im Durchschnitt erst seit 16 Wochen sicher, dass sie unter rheumatoider Arthritis litten. Das Ziel war es nun, unter Bedingungen der täglichen klinischen Praxis mit einem Step-up-Schema für diese Patienten eine Remission zu erreichen (DAS28 < 2,6). Dazu wurden die Teilnehmer (mittleres Alter 57 Jahre) mit einer Anfangsdosierung von täglich 15 mg Methotrexat (MTX) behandelt. Wurde nach 8 Wochen die Remission nicht erreicht, erhöhten die Ärzte die Dosierung auf 25 mg/Tag, nach 12 Wochen ohne Remission kamen zusätzlich 2 g Sulfasalazin/Tag hinzu (siehe *Kasten*). Nach 24 Wochen ohne Remission wurde erstmalig mit einem Biologic behandelt (Adalimumab 40 mg alle zwei Wochen), bei ungenügendem Ansprechen oder Unverträglichkeit von Adalimumab durfte später auch mit einem anderen Biologic behandelt werden, nämlich mit Etanercept (50 mg/Woche) oder Infliximab (3 mg/kg pro 8 Wochen bzw. 4 Wochen). In der Behandlungszeit war es den Patienten erlaubt, zusätzlich nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Prednison (10 mg/Tag) oder intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen zu bekommen.

## Die Hälfte in Remission

Nach 8 Wochen befanden sich 15,5 Prozent der Patienten in Remission (DAS28 < 2,6), nach 12 Wochen 22,2 Prozent, nach 20 Wochen 30,7 Prozent, nach 24 Wochen 38,8 Prozent und nach 36 Wochen 52,1 Prozent. Die Remissionsrate betrug in den darauffolgenden Monaten (48.–52. Woche) noch 51 Prozent. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Remission betrug 25 Wochen. Interessant auch ein Blick auf die Medikation: Unter MTX-Monotherapie erlangten 65,7 Prozent die Remission, unter MTX plus Sulfasalazin 26,7 Prozent und unter MTX plus Anti-TNF 3,8 Prozent. Wie lange hielt die verminderte Krankheitsaktivität? 3 Monate nach Erreichen der ersten Remission besaßen noch 61 Prozent diesen Status und 6 Monate danach 53,2 Prozent.

«Durch ein eng kontrolliertes DMARD-Behandlungs-Schema ist es in der täglichen klinischen Praxis möglich, die Krankheitsaktivität bei Patienten mit früher RA auf einem niedrigen Stand zu halten oder sie in Remission zu bekommen», erklärte Dr. Ina Kuper. «Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten, die unseren Vorgaben strikt gefolgt waren, dieses Ziel erreicht wurde.»

## **DMARD-Behandlungs-Schema**

- auf die Diagnose RA folgend: Methotrexat 15 mg/Woche
- Remission nicht erreicht nach Woche 8:  
Dosierung auf 25 mg/Woche erhöht
- Remission nicht erreicht nach Woche 12:  
zusätzlich Sulfasalazin (2 g/Tag)
- Remission nicht erreicht nach Woche 20:  
Dosierung von Sulfasalazin auf 3 g/Tag erhöht
- Remission nicht erreicht nach Woche 24:  
zusätzlich Adalimumab zu Methotrexat
- bei ungenügender Wirksamkeit von Adalimumab durfte das Biologic drei bzw. sechs Monate danach durch einen anderen TNF-alpha-Hemmer (Etanercept bzw. Infliximab) ersetzt werden.

Den Patienten wurde die zusätzliche Applikation von NSAR, Prednison ( $\leq 10$  mg/Tag) beziehungsweise intraartikulären Kortikosteroidinjektionen erlaubt.

Gesundheitsökonomische Studie aus den USA

# Rheumapatienten verdienen weniger

**Patienten mit rheumatoider Arthritis haben neben funktionellen Einschränkungen und Schmerzen noch ein weiteres Problem: Sie können wesentlich häufiger nicht arbeiten und verdienen nur etwa die Hälfte des Durchschnitts. Dies wurde in einer grossen amerikanischen Studie deutlich, in der man die Daten von mehr als 68 000 Personen erfasst hatte.**

Laut älteren Berechnungen betragen allein im Jahr 2003 die jährlichen Ausgaben für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis oder anderen rheumatischen Erkrankungen in den USA unglaubliche 322 Milliarden Dollar. Im Schnitt verdienen Rheumapatienten im Jahr geschätzte 108 Milliarden Dollar weniger als Gesunde. Zur Frage, wie sich rheumatische Erkrankungen tatsächlich auf die Produktivität an der Arbeitsstelle und zu Hause auswirken, existierten bisher nur wenige detaillierte Untersuchungen.

## Weniger Arbeit – weniger Geld

Die Antworten liegen mit den am EULAR in Paris vorgestellten Ergebnissen der grossen MEPS-Studie (Medical Expenditure Panel Survey) jetzt vor. Der Gesundheitsökonom Dr. Patrick W. Sullivan von der University of Colorado in Denver/USA und seine Kollegen werteten gepoolte Daten von Arbeiten aus den Jahren 2000, 2002 und 2004 eines Bevölkerungsquerschnitts von insgesamt 68 667 Personen aus den gesamten USA aus. Sullivan betonte, dass es sich hierbei nicht um Teilnehmer klinischer Studien handelte, sondern um sehr unterschiedliche Bevölkerungsteile. Dabei wurden sehr detailliert demografische Faktoren ebenso wie Einkommen, Ausbildung, Anstellung, Krankheitstage oder funktionelle körperliche Einschränkungen erfasst. Und natürlich, ob rheumatische oder andere Erkrankungen gemäss ICD-9 (714) existierten. Von den untersuchten Individuen litten 378 an rheumatoider Arthritis. Während der Bevölkerungsquerschnitt zu 65 Prozent einem Beruf nachging, waren dies unter den Rheumapatienten nur 33 Prozent. Letztere besaßen damit eine 53-prozentige Wahrscheinlichkeit, nicht zu arbeiten. Ein ähnliches Missverhältnis zeigte sich beim jährlichen Einkommen (für 2004): Ein Durchschnittsamerikaner ver-

diente 24 300 Dollar, während ein Rheumapatient nur 11 200 Dollar nach Hause brachte. Auch die Einschränkungen im täglichen Leben waren enorm, denn 41 Prozent der Betroffenen mussten mit Einschränkungen leben – in der Hausarbeit, im Beruf oder in der Schule (Durchschnitt: 9%). Als unfähig, überhaupt einer Arbeit nachzugehen – sei es zu Hause oder im Beruf –, erwiesen sich 5 Prozent der Durchschnittsamerikaner, aber ein Viertel aller Rheumapatienten. Während der amerikanische Normalbürger 6,2 Tage im Jahr krank im Bett verbringen musste, waren dies bei Rheumapatienten knapp 30 Tage.



Patrick W. Sullivan

## Kein grosszügiges System

«Für uns sind das schockierende Ergebnisse», sagte Sullivan in Paris. «Wir haben wirklich eine Menge Rheumatiker, die nicht arbeiten können, und auch viele, die wegen ihrer Krankheit ihren Job verlieren.» Die USA erwiesen sich leider nicht als ein Gesellschaftssystem, in dem solche Leute aufgefangen und in Arbeit gehalten würden, so der Ökonom. Obwohl viele die Möglichkeit einer Therapie mit effektiven Biologics wahrgenommen hätten, habe die rheumatoide Arthritis auch bei diesen Patienten immer noch einen enormen Einfluss auf deren Berufstätigkeit und Arbeitsfähigkeit. In den USA würde man momentan jedoch mithilfe von HEDIS (the Healthcare Effectiveness Data and Information Set) – ein Werkzeug, mit dem die Wirksamkeit von Veränderungen gemessen wird – grosse Anstrengungen unternehmen, um die Behandlung der Erkrankung noch aggressiver und wirkungsvoller zu gestalten. «Unsere Daten sind vielleicht die Basis für zukünftige Verbesserungen», erklärte Sullivan.

Der Fibromyalgie auf der Spur

# Hirnveränderungen lassen sich nachweisen

**Etwa 2 Prozent der Bevölkerung – unter ihnen vor allem Frauen – leiden unter den Symptomen einer Fibromyalgie: unspezifische Muskelschmerzen, chronische Müdigkeit, Druckschmerzen an definierten Körperstellen und eine Vielzahl weiterer unterschiedlicher Beschwerden. Entsprechend schwierig gestaltet sich die Diagnose – bis heute ist die Existenz der Fibromyalgie hinsichtlich ihres Krankheitswertes umstritten. In einem Symposium der Firma Pfizer wurden neben diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten auch neue Ergebnisse zu neurologischen und hormonellen Veränderungen bei Fibromyalgiepatienten vorgestellt.**

Viele Patienten mit Fibromyalgie haben bereits eine jahrelange Odyssee von Arzt zu Arzt hinter sich, ohne dass sich an ihren Schmerzen etwas geändert hätte. Carol Robert aus Frankreich ist so ein Beispiel. Die resolute Dame leidet seit 30 Jahren an Fibromyalgieschmerzen. Am diesjährigen EULAR schilderte sie an einem Satellitensymposium der Firma Pfizer ihren eigenen Leidensweg. Erst zehn Jahre nachdem die ersten Schmerzen aufgetreten waren, wurde bei ihr überhaupt eine Diagnose gestellt – allerdings nicht das Fibromyalgiesyndrom, sondern multiple Sklerose. Obwohl durch diese Fehldiagnose eigentlich nicht alle Symptome erklärt werden konnten, lebte Madame Robert für die nächsten 10 Jahre mit der Gewissheit, unter MS zu leiden. Erst 1998, also 20 Jahre nach dem Auftreten der ersten Schmerzen, wurde schliesslich von einem Rheumatologen eine Fibromyalgie bei ihr diagnostiziert. Als Konsequenz aus diesem beschwerlichen und mit vielen persönlichen Rückschlägen verbundenen Schicksal engagierte sich die Mutter einer Tochter wenig später in Selbsthilfegruppen und staatlichen Organisationen. Ihr erklärtes Ziel: Fibromyalgiepatienten sollen nicht so viele Missverständnisse und Fehldiagnosen erleiden, wie sie es musste.



Geoffrey Littlejohn

Jeder Patient mit eigener «Signatur»

Um solche fehlerhaften Diagnosen auszuschliessen, stellte Prof. Dr. Geoffrey Littlejohn vom Monash Medical Centre in Melbourne/Australien die wichtigsten Symptome der Krankheit vor. Das Hauptkennzeichen der Fibromyalgie seien ausgedehnte Schmerzen in allen Körperbereichen und eine schmerzhaft empfindliche Druckempfindlichkeit.

### Jeder Patient mit eigener «Signatur»

Begleitet ist dies von anderen charakteristischen Symptomen, wie Schlafstörungen, chronische Müdigkeit, Steifheit, kognitive Störungen oder Depressionen (Tabelle). Dabei, so Littlejohn, sei es wichtig, immer im Hinterkopf zu behalten, dass jeder Patient seine eigene Erkrankungssignatur habe. Die unterschiedlichen Symptommuster sollten den Arzt immer daran gemahnen, auch andere Diagnosen im Auge zu behalten – neurologische, psychologische, systemische oder muskuloskeletale Erkrankungen kommen dabei in Betracht. Gewisse somatische Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom oder das Restless-legs-Syndrom oder auch systemische Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes könnten hingegen die Fibromyalgiediagnose «verdunkeln», meinte der Experte.

**Grössere Schmerzsensitivität**

Von den zahlreich beim Symposium anwesenden Rheumatologen glaubten laut einer Umfrage im Saal immerhin 88 Prozent, dass die Fibromyalgie eine echte Krankheit sei. Aber ist sie auch mit strukturellen Veränderungen im Gehirn verbunden? Diese Frage wurde von der Hälfte der Teilnehmer mit «Nein» beantwortet. Prof. Dr. Herta Flor von der Universität Heidelberg versuchte mit der Vorstellung aktueller neurologischer Untersuchungen, hier etwas Klarheit zu schaffen. Tatsächlich konnte vor Kurzem erstmalig nachgewiesen werden, dass sich die Gehirne von Fibromyalgiepatienten von solchen gesunder Menschen deutlich unterscheiden. Nach einem künstlich gesetztem Schmerzreiz waren bei Fibromyalgiepatienten signifikant mehr Hirnareale aktiviert als bei den Mitgliedern einer gesunden Vergleichsgruppe. Auch eigene Forschungen, so Flor, hätten dies bestätigt: Gesunde Probanden empfanden die Schmerzintensität eines physikalischen Reizes als wesentlich geringer als Fibromyalgiepatienten (VAS-Score 0–100). Neuere

### Grössere Schmerzsensitivität

Forschungen machen zudem deutlich, dass der Schmerz der Patienten im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe nach Beendigung eines jeden Reizes nicht wieder auf die Baseline zurückkehrt (also auf null), sondern sich zu einem langsam ansteigenden Dauerschmerz entwickelt.

Welche Hirnregionen sind bei der Schmerzverarbeitung aktiv? Während bei Gesunden hauptsächlich sensitive Hirnareale bei Schmerzprozessen beteiligt sind, scheinen bei Fibromyalgiepatienten auch affektive and kognitive Regionen mit einbezogen zu sein. «Wir glauben», so Flor, «dass Schmerz bei Fibromyalgiepatienten auf eine komplett andere Art und Weise wahrgenommen wird.» Neben dieser wesentlich stärkeren Schmerzsensitivität scheint auch die inhibitorische Schmerzkontrolle nicht mehr richtig zu funktionieren. Dieses wichtige und normalerweise gut wirksame Kontrollsystem kann durch Stress aktiviert werden. In einem Versuch mit künstlichen Stressfaktoren (z.B. laute Geräusche) konnte bei Fibromyalgiepatienten keine stressinduzierte Schmerzreduktion festgestellt werden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass das natürliche Kontrollsystem des Schmerzes ungenügend funktioniert. Auch die Freisetzung von Dopamin zur Modulation der Schmerzerfahrung scheint bei Fibromyalgiebetroffenen komplett gestört zu sein. Dies fördert ebenfalls schmerzhafte Überreaktionen. Auch strukturelle Unterschiede wurden festgestellt: Fibromyalgiepatienten haben weniger graue Hirnsubstanz als Gesunde. «Wir wissen nicht, ob dies eine Voraussetzung oder eine Konsequenz der Erkrankung ist», sagte Flor.

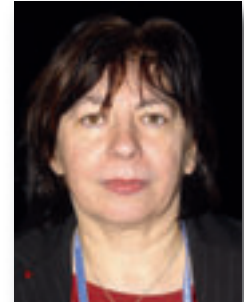
### **Cortisolspiegel erniedrigt**

Auch Hormonirregularitäten wurden festgestellt. Beispielsweise sind bei Menschen mit Fibromyalgie die frühmorgendlichen Cortisollevels stark vermindert. Cortisol ist ein wichtiges Hormon bei der Stressantwort des Körpers. Die Unregelmässigkeiten des Cortisolspiegels könnten die für Fibromyalgiepatienten typische Stressanfälligkeit besser erklärbar machen. Überhaupt hat man festgestellt, dass Menschen, die im Körper zu wenig Cortisol freisetzen, viele der fibromyalgietyppischen Symptome zeigen. Die Schmerzwahrnehmung kann zudem durch Komorbiditäten, wie die bei Fibromyalgie häufig auftretenden Depressionen und Angstzustände, verstärkt werden. «Je stärker die Patienten unter Depressionen leiden, desto grösser ist auch die Schmerzsensitivität», betonte Flor. Und noch ein Unterschied wurde festgestellt: Während gesunde Menschen in Stresssituationen dazu tendieren, Muskelspannung aufzubauen, konnte dies bei Fibromyalgiepatienten nicht beobachtet werden. Allerdings sei nicht klar, so die Heidelberger Expertin, ob diese Beobachtung direkt auf die Erkrankung zurückzuführen oder ob das eine Konsequenz der sich oft einstellenden Inaktivität der Patienten sei.

Schliesslich führt auch ein veränderter Blutdruck zu ab-

weichenden Mustern der Schmerzantwort: Während gesunde Menschen bei Hypertonie mit einer geringeren Schmerzsensitivität reagieren, ist das bei Fibromyalgiepatienten genau umgekehrt. Sie scheinen bei Bluthochdruck besonders schmerzempfindlich zu sein.

Mit diesen Ergebnissen, resümierte Flor, sei die Fibromyalgie nicht länger als «unsichtbare Störung» zu betrachten. Schliesslich bewegte die Präsentation das Publikum zum Umdenken: In der «Schlussabstimmung» waren 86 Prozent überzeugt, dass die Fibromyalgie mit strukturellen Veränderungen im Gehirn verbunden sei.



Herta Flor

### **Antidepressiva wirksam**

Obwohl die Fibromyalgie mit einer Prävalenz von etwa 2 Prozent in der Bevölkerung viel weiter verbreitet als gemeinhin angenommen ist, stellt sie nach wie vor eine therapeutische Herausforderung für jeden Arzt dar. Prinzipiell sollte sich die Therapie an den konkreten Beschwerden orientieren. Neben der physikalischen Behandlung, die Methoden zur Muskelentspannung und zur Kräftigung der Muskulatur einbezieht (z.B. Krankengymnastik, Massagen, Ergotherapie, Wärmetherapie, Kältetherapie, Elektro-

### **Krankheitsbild**

#### **Leitsymptome:**

- Starke, oft jahrelange Schmerzen im Bereich der Muskeln und Sehnen, oft grossflächig, aber auch punktuell
- Heftige Druckschmerzen an den sogenannten «Tender points»

#### **Begleitsymptome:**

- Schlafstörungen
- Konzentrationsstörungen und Leistungsabfall
- Allgemeine Müdigkeit (CFS-Syndrom oft begleitend)
- Orthostatische Beschwerden, Schwindel
- Depressionen, Angstzustände
- Verminderte Belastbarkeit bei Stress
- Spannungskopfschmerz, Migräne
- Taubheitsgefühle
- Morgensteifigkeit
- Herzrhythmusstörungen, Herzrasen (meist nachts)
- Atemstörungen, selten auch Hyperventilation
- Reizmagen
- Darmbeschwerden (Neigung zu häufigen, weichen Stühlen, Blähungen)
- Schmerzhaftes Regelblutungen
- Kalte Hände und Füsse
- Restless-legs-Syndrom
- Allergien
- Irritable Haut
- Seh- und Hörstörungen (Akkomodationsstörungen, Geräuschempfindlichkeit)
- Sicca-Symptomatik
- Gedächtnisstörung, Denkstörung, Konzentrationsstörung

therapie), und der psychotherapeutischen Betreuung steht auch eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Allerdings hat sich bis heute keine medikamentöse Standardtherapie herausgebildet. Die Einnahme klassischer Schmerzmittel bleibt häufig ohne Erfolg, oder die Wirkung ist nur von kurzer Dauer. Zwar können bei manchen Patienten Substanzen wie Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen oder andere NSAR helfen. Allerdings sollte in solchen Fällen überprüft werden, ob den chronischen Schmerzen wirklich eine Fibromyalgie zugrunde liegt. Zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten in der Fibromyalgiebehandlung zählen Antidepressiva wie Amitriptylin oder Trimipramin. Beides sind trizyklische Antidepressiva. Vor der Verordnung solcher Medikamente sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass das Medikament in der vorgeschriebenen geringen Dosierung auch schlafregulierend, schmerzlindernd und muskelentspannend wirkt.



I. Jon Russel

Wenn diese Medikamente nicht ausreichend anschlagen oder nicht vertragen werden, können auch Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (z.B. Fluoxetin) eingesetzt werden. Duloxetin und Milnacipran zeigten in verschiedenen Studien neben schmerzlindernden auch antidepressive Effekte, erklärte Prof. Dr. I. Jon Russel aus San Antonio/Texas. Die Ergebnisse einer neuen Studie mit knapp 500 Teilnehmern hätten ergeben, dass Duloxetin vor allem in den ersten Behandlungswochen signifikante Schmerzlinderungen (BPI Average Pain Score) gegenüber Placebo gezeigt habe, aber auch gute Verbesserungen hinsichtlich Major Depressions. Dies ging mit Nebenwirkungen wie Nausea, Mundtrockenheit, Somnolenz, Husten oder Appetit- und Gewichtszunahme einher. Auch mit dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Milnacipran konnten in einer in Paris vorgestellten Phase-III-Studie mit 884 Fibromyalgiepatienten signifikante Schmerzreduktionen und Verbesserungen bezüglich Major Depressions festgestellt werden. Bis auf die häufiger auftretende Nausea und die seltener vorkommende Mundtrockenheit seien die Nebenwirkungen mit Duloxetin vergleichbar, sagte Russel.

***Weniger Schmerzen, besserer Schlaf***

In den vergangenen Jahren wurden auch einige Studien zum Antikonvulsivum Pregabalin durchgeführt. Es ist im vergangenen Jahr in den USA als erstes Medikament zur Therapie der Fibromyalgie von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA abgesehen worden. Pregabalin, in der Schweiz gegen neuropathische Schmerzen und als Antiepileptikum zugelassen, hat die Fähigkeit, den Kalziumeinstrom in die Neurone zu modulieren und die Neurotransmitterabgabe (z.B. Substanz P, Glutamat) zu reduzieren. In einer aktuellen 14-wöchigen Studie mit 745 Fibromyalgiepatienten konnte gezeigt werden, dass in allen drei getesteten Dosierungen (täglich 300 mg, 450 mg oder 600 mg) bereits nach einer Woche eine klinisch signifikante Schmerzreduktion gegenüber Placebo nachzuweisen war. Auch der Schlaf der Patienten besserte sich nach den Worten von Russel «dramatisch». Wie lange können solche Benefits hinsichtlich der Schmerzen aufrechterhalten werden? In einer weiteren Studie zeigte sich, dass der Zeitpunkt, an dem 50 Prozent der Patienten keinen therapeutischen Nutzen aus der Behandlung mehr zogen, unter Placebo nach 19 Tagen erreicht war (LTR = Time to Loss of Therapeutic Response). «Hingegen wurde bei den mit Pregabalin behandelten Individuen auch nach 6 Monaten diese Grenze nicht erreicht. Das heisst, auch nach einem halben Jahr wurden noch gute klinische Ergebnisse beobachtet», betonte Russel. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten vor allem Schwindel, Somnolenz, Gewichtszunahme oder Mundtrockenheit auf.

---

## Schmerzen bei Kniearthrose

# Entzündung oder mechanische Ursachen?

**Allgemeinärzte haben bei Kniearthrosepatienten nicht selten Schwierigkeiten, Schmerzen entzündlicher Prozesse von Schmerzen mechanischer Ursachen zu unterscheiden. Dies kann zu inadäquaten Behandlungen führen, wie eine am EULAR vorgestellte Studie zeigt.**

**D**as Ziel der Untersuchung war es, die Vorgehensweise französischer Allgemeinärzte beim Management von Arthrosepatienten mit persistierenden Knieschmerzen zu evaluieren. Dabei standen vor allem die Einschätzung der klinischen Symptome und die daraus resultierenden Therapievorschläge im Vordergrund.

### Jeder Zweite braucht nur ein Schmerzmittel

Die Wissenschaftler um Prof. Dr. Xavier Chevalier, Leiter der Rheumatologischen Abteilung am Hôpital Henri Monor in Paris, und Dr. André Marini Portugal, ebenfalls aus Paris, erhielten insgesamt 683 Fragebögen zurück. Jeder dieser von den Ärzten ausgefüllte Fragebogen enthielt die Daten eines wegen akuter Schmerzen in der Praxis erschienenen Patienten mit Kniearthrose. Die Mediziner wurden zwar befragt nach den Symptomen ihrer Patienten, aber nicht direkt danach, ob sie von einer entzündlichen oder einer mechanischen Ursache der Beschwerden ausgingen.

Die Patienten waren im Durchschnitt 66 Jahre alt, unter ihnen waren mehrheitlich Frauen (70%). Bei der Hälfte der Teilnehmer waren beide Knie betroffen. Das mit 82 Prozent am häufigsten beobachtete Symptom war eine Gehbehinderung (Hinken), vor mechanischen Schmerzen (75%), Gelenkerguss (37%) und nächtlichen Schmerzen (27%). Eine Kombination aus nächtlichen Schmerzen und Gelenkerguss – beides Hinweise auf eine Entzündung im Knie – wurde bei 12 Prozent festgestellt. Von den Patienten erhielten 26 Prozent keine Schmerzmittel, 61 Prozent Paracetamol, 21 Prozent orale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), 21 Prozent topische NSAR, 12 Prozent symptomatisch «slow-acting drugs» und 9 Prozent Stufe-2-Analgetika. Knapp die Hälfte kam mit einem einzigen Schmerzmittel aus (43%), ein Drittel (33%) benötigte davon zwei, und 17 Prozent mussten drei oder mehr Medikamente gegen die Schmerzen nehmen. Von den behan-

delten Patienten bekamen 35 Prozent ausschliesslich Paracetamol, 16 Prozent überhaupt kein Paracetamol und 49 Prozent eine Kombination aus Paracetamol und einem anderen Schmerzmittel, zumeist orale (49%) oder topische (44%) NSAR. Nur 23 Prozent wurden mit NSAR in Monotherapie behandelt.

### Physiotherapie oft falsch verordnet

Keine Unterschiede wurden gemacht bei der Paracetamolbehandlung von Patienten ohne nächtliche Schmerzen oder Gelenkerguss (18% Paracetamol) und Patienten mit einem dieser beiden Symptome (15% Paracetamol) respektive mit beiden Symptomen (13%). Auch NSAR wurden in diesen Patientengruppen in ähnlicher Weise verschrieben: 25 Prozent erhielten NSAR ohne die beiden Symptome, 20 Prozent erhielten NSAR mit einem und 19 Prozent mit beiden Symptomen. Diese unterschiedlose Vorgehensweise zeige, so Prof. Chevalier, dass es zumindest in Frankreich notwendig sei, mehr über die Symptome entzündlicher Gelenkerkrankungen zu lernen. Obwohl die EULAR-Guidelines bei stabilen Arthrosepatienten (ohne akutes Aufflammen) eine regelmässige Physiotherapie empfehlen, wurde diese nur von 35 Prozent der Hausärzte verschrieben. Mehr noch: Eine solche Krankengymnastik wurde häufiger bei Patienten verschrieben, die gerade unter einem akuten Schub litten (46%), als bei stabilen Patienten (33%).

Als richtig sah Chevalier eine lokale Behandlung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit nächtlichen Symptomen an, was in der Hälfte der Fälle auch geschah. Allerdings empfahlen 20 Prozent der Ärzte eine Injektion mit Hyaluronsäure, was keine adäquate Behandlung eines Flares sei. «Unsere wichtigste Erkenntnis aus dieser Studie ist, dass viele Allgemeinpraktiker nicht richtig zwischen einem entzündlichen Arthroseflare und mechanischen Schmerzen unterscheiden können», betonte Chevalier.

# «Die Arthrose ist noch immer ein Stiefkind»

Ein Gespräch mit dem Zürcher Rheumatologen Professor Beat Michel

Obwohl viele Menschen von einer Arthrose betroffen sind, wird diese von der modernen Medizin eher stiefmütterlich behandelt. Von medizinischem Fortschritt ist auf diesem Gebiet kaum etwas zu berichten. Wir sprachen mit Beat Michel, Direktor der Rheumaklinik und des Instituts für Physikalische Medizin am Universitätsspital Zürich, über Möglichkeiten und Unmöglichkeiten der Arthrosetherapie.

**A**RS MEDICI: Welche Ratschläge kann der Arzt seinen Patienten geben, um eine Arthrose zu vermeiden oder mit einer vorhandenen besser umzugehen?

**Prof. Beat Michel:** Beim Knie ist die muskuläre Stabilisation ganz entscheidend. Wenn jemand unter einer beginnenden Arthrose leidet, ist ein stabilisierendes Muskeltraining, besonders das Quadrizepstraining, das Beste. Wer seine Muskulatur genügend ausgebildet hat, kann sein Knie schonen. Dadurch kommt es zu weniger Knorpelabrieb. Aber auch die Stabilisierung der Hüfte im Frühstadium der Arthrose ist eine wirksame Massnahme. Zur medikamentösen Prophylaxe existieren hingegen bis heute keine wirklich guten Daten. Eigentlich gibt es hier nichts Neues.

## Was kann man für die Finger tun?

Bei den Fingern haben wir eine ganz andere Situation, weil man da prophylaktisch praktisch nichts machen kann. Die Fingerarthrose ist meiner Meinung nach praktisch ausschliesslich genetisch bedingt, das heisst, sie nimmt ihren natürlichen individuellen Verlauf. Wenn die Arthrose dann da ist, können Sie beispielsweise versuchen, mit Chondroitinsulfat zu behandeln. Prophylaktische Massnahmen bei der Fingerarthrose wurden bisher nicht untersucht.

## Die Patientenschulung kann für die Arthrosetherapie sehr hilfreich sein. Wird da tatsächlich genug gemacht?

Eine Patientenschulung ist etwas sehr Wichtiges. De facto sind es jedoch nur wenige, die da mitmachen – obwohl es ja nun wirklich sehr viele Arthrosethropatienten gibt. Mehr Aufklärung und ein grösseres Schulungsangebot wären da wichtig. Bei uns ist für die Prävention vor allem die Rheumaliga zuständig. Das ist sehr gut. Dieses Angebot sollten viel mehr Patienten nutzen.

Sie erwähnen Chondroitinsulfat, mit dem Sie selbst auch eine Studie durchgeführt haben. Die Therapie ist jedoch nicht unumstritten. Was raten Sie den niedergelassenen Ärzten diesbezüglich?

Es gilt hier, zwei Dinge zu trennen. Das eine ist der Schmerz und die Gelenkfunktion, das andere ist die Prognose hinsichtlich Gelenkspaltverschmälerung und Knorpelprotektion. Fast alle Studien, die den Schmerz als primären Endpunkt festgelegt haben, zeigen positive Resultate. Damit man den Schmerz überhaupt bessern kann, muss er zu Beginn der Studie natürlich ein gewisses Niveau erreicht haben. Das ist auf einer 10er-Schmerzskala in der Regel mehr als 4. Bei solchen Schmerzen weisen die Studien darauf hin, dass mit Chondroitinsulfat gegenüber Placebo eine Schmerzlinde- rung eintritt. Allerdings kommt der Effekt nicht sofort, sondern erst nach zwei bis drei Wochen. Ausserdem profitiert wie bei jedem Medikament nicht jeder Patient gleichermassen davon.



Beat Michel

## Kann man die Krankheitsprogression verzögern?

Zur Chondroprotektion der Kniearthrose gibt es jetzt zwei Studien, nämlich unsere Zürcher Studie und die europäische STOPP-Studie. Beide hat man nach einem Protokoll gemacht, das heute den höchsten Anforderungen entspricht. Man hat beispielsweise die Radiologie für das Knie flektiert gemacht, was der heutige Standard ist. Man hat dann die Bilder weggegeben und mittels Computer analysiert. Es gibt also jetzt zwei gut durchgeführte Studien zur Kniearthrose, und beide zeigen positive Resultate. Ich möchte noch an etwas anderes erinnern: Chondroitinsulfat wurde ja damals von uns überhaupt untersucht, weil wir gar nicht glaubten, dass es wirkt. Da

es recht häufig verschrieben wurde, wollten wir einfach die Wirkung überprüfen. Ich war sehr überrascht, dass es tatsächlich wirkt.

***Gelenkspalmmessungen sind Surrogatparameter. Wäre letztlich nicht der Gelenkersatz beziehungsweise sein Aufschub der «natürliche» Verlaufsendpunkt?***

Das wäre natürlich ideal. Um jedoch genügend Operationen zu haben, müsste man über fünf Jahre doppelblinde Studien machen. Und eine doppelblinde Studie über fünf Jahre ist praktisch unmöglich. Viele ältere Patienten haben Zusatzkrankungen, die würden dann aus der Studie herausfallen. Man müsste vielleicht 1000 Patienten nehmen, um Aussagen machen zu können. Eine solche Studie würde insgesamt etwa sieben bis zehn Jahre dauern. Das wäre wirklich eine gewaltige Aufgabe. Zum Zweiten gibt es auch bei Operationen Unschärfen. In einer Multizenterstudie sind ja verschiedene Operateure mit ihrer jeweiligen Indikation dabei. Dabei handelt es sich zumeist um den Schmerz, es kann aber auch die Funktion sein. Je nach Operateur wird die Indikation dann enger oder weiter gestellt. Damit hätten wir auch hier keinen ganz klar definierten Parameter.

***Wie sollten die Arthroseschmerzen behandelt werden, und was ist zu beachten?***

Wenn die Schmerzen nicht so stark sind und wenn es sich um unspezifische, nicht klar lokalisierbare Schmerzen handelt, dann ist sicher Paracetamol das Mittel der Wahl. Haben Sie jedoch eine aktivierte Arthrose mit Erguss, die beispielsweise auf Druck sehr stark schmerzt, dann ist ein NSAR notwendig. Zu beachten ist jedoch, dass es sich bei der Arthrose um eine Lebenskrankheit handelt. Deshalb sollte man NSAR nicht über Jahre geben, sondern nur so lange, wie die Schmerzen effektiv stark sind. Die Hauptpfeiler der Schmerztherapie sind Paracetamol und NSAR.

***Werden Arthrose- beziehungsweise Schmerzpatienten ausreichend versorgt?***

Wir haben vor etwa fünf Jahren genau mit dieser Fragestellung eine europäische Studie durchgeführt, allerdings nicht nur bezüglich Arthroseschmerzen, sondern auch bezüglich Rücken- und anderer Schmerzen. Es kam dabei heraus, dass ein hoher Prozentsatz der Betroffenen nicht ausreichend schmerzbehandelt ist und nur ein kleiner Teil davon effektiv Medikamente nimmt beziehungsweise über die Medikation orientiert wurde. Bei der Versorgung von Schmerzpatienten haben wir immer noch einen grossen Nachholbedarf.

***Welche Neuheiten wurden am EULAR zur Behandlung von Arthroseschmerzen vorgestellt?***

Da gibt es nichts Neues, das muss man leider so sagen.

***Warum tut sich so viel bei der Arthritis, während die Therapie der Arthrose stagniert?***

Das muss man sich wirklich fragen. Die Arthrose ist ja die viel häufigere Krankheit, aber die Forschung ist einfach nicht so aktiv und nicht so weit fortgeschritten. Die Arthrose ist vielleicht auch das schwierigere Forschungsgebiet. Während eine Entzündung bei der Arthritis immer konstant messbar ist, geht es bei der Arthrose in einem sehr langsamen Prozess auf und ab. Viele Wissenschaftler haben im Bereich Arthritis gearbeitet, und dort ist nun mit den Biologics der grösste Fortschritt zu verzeichnen. Biologics sind sehr teuer, und entsprechend lässt sich auch mehr Geld verdienen. In die Forschung der rheumatoiden Arthritis werden derzeit grosse Summen gesteckt. Diese Forschungsaktivitäten haben ein dementsprechend gewaltiges Ausmass erreicht. Die Arthrose ist im Vergleich dazu nur ein Stiefkind.

***Obwohl viel mehr Menschen davon betroffen sind ...***

Das ist richtig. Eigentlich sollte viel mehr Geld in die Arthrosenforschung gesteckt werden.

***Aber wäre mit neuen Arthrosemedikamenten nicht auch viel Geld zu verdienen?***

Es ist sicher schwierig, etwas zu finden, das tatsächlich wirkt. Wenn man aber ein neues Medikament entwickeln könnte, das den Arthroseschmerz wegnimmt und vielleicht auch die Prognose verbessert, wäre das ein finanzieller Erfolg, der wahrscheinlich kaum jemals von einem anderen Medikament erreicht worden ist.

***Was haben Sie vom EULAR mitgenommen?***

Ich hatte einen guten Eindruck vom diesjährigen EULAR. Es wurden einige interessante Forschungsergebnisse präsentiert. Allerdings sind viele Dinge noch nicht praxisrelevant, oder man hat es noch nicht ganz geschafft, solche Neuheiten in die Praxis umzusetzen. Aber man kann auch nicht in jedem Jahr umwälzende neue Erkenntnisse erwarten. Als sehr gut bewerte ich die höhere Sicherheit, die bei der Anwendung der neuen Therapien jetzt herrscht. Man weiss nun mehr über die Behandlungsdauer und die Kombinationsmöglichkeiten verschiedener Medikamente, gerade bei den entzündlichen Erkrankungen. Gleichzeitig haben wir auch mehr Wissen in puncto Nebenwirkungen.

***Professor Michel, wir danken Ihnen für das Gespräch.***

# Arthrosepatienten profitieren von einer guten Schulung

Ein Bericht vom Satellitensymposium der Firma IBSA

**A**llein durch eine gute Schulung kann Patienten mit Kniegelenksarthrose schon geholfen werden, besser mit ihrer Erkrankung zurechtzukommen. Das demonstrierten Referenten auf einem von der Firma IBSA veranstalteten Satellitensymposium am diesjährigen europäischen Rheumatologenkongress in Paris. Ausserdem stellten sie neue Ergebnisse zu Chondroitinsulfat vor.

**O**bwohl die EULAR-Empfehlungen zum Management der Kniearthrose der Schulung und Ausbildung der Patienten eine sehr wichtige Stellung zuschreiben, sieht die wissenschaftliche Literatur zum Thema nach den Worten von Prof. Dr. Liana Euler-Ziegler, Service de Rhumatologie in Nizza, eher «traurig» aus. Aber warum überhaupt «Education» für Arthrosepatienten? «Man will die Betroffenen lehren, ihre Krankheit selbst zu managen und vermeidbaren Komplikationen von vornherein vorzubeugen.» Dies führe zur Verbesserung der Lebensqualität, aber auch zu langfristiger Kostenersparnis. Ein solcher

Lernprozess sollte daher integraler Bestandteil der Behandlung sein.

## Durch Schulung weniger Schmerzen

Tatsächlich konnte in einer neueren französischen Studie gezeigt werden, dass seitens der Patienten ein grosser Bedarf an mehr Information besteht (1). Auch die fehlende Möglichkeit, eine kompetente Person bei Problemen zu fragen, wurde bemängelt. In einer weiteren Untersuchung mit 177 Arthrosepatienten wurde deutlich, dass 33 Prozent der Teilnehmer nach dem Arztbesuch ihre Erwartungen nicht erfüllt sahen (2). Davon war fast die Hälfte (47%) mit den erhaltenen Informationen unzufrieden. Das Ziel sei es daher, die Patienten über die Anwendung und Wirkung von Medikamenten besser aufzuklären, aber auch über Gelenkschutz, richtige körperliche Aktivität und Gewichtsverlust zu informieren, meinte Euler-Ziegler. Dabei können neben den Ärzten auch spezialisierte Krankenschwestern eine wichtige Rolle spielen. Um den Erfolg einer solchen Aufklärungsarbeit zu gewährleisten, sollten auch Partner oder nahe Verwandte der Arthrosepatienten mit einbezogen werden, sagte Euler-Ziegler.

## Ergebnisse uneinheitlich

Trägt eine gute Patientenschulung Früchte? In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1987 wurde deutlich, dass sich mit der Zunahme der Kenntnisse zur Arthrose auch der gesundheitliche Zustand bei 61 Prozent der Patienten verbesserte (3). Auch eine computerassistierte Patientenschulung führte gegenüber der Vergleichsgruppe zu einem besseren Medikamentengebrauch und zur realistischeren Einschätzung der Wirksamkeit (4). Allerdings konnten in dieser Untersuchung im Vergleich zur Placebogruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Schmerzreduktion be-

### **Patientenschulung der Rheumaliga Schweiz**

Die Rheumaliga Schweiz fördert Patientenschulungen als Dienstleistung für Menschen mit Rheuma. Dabei wird in mehreren Modulen das Wissen zu unterschiedlichen Aspekten der Erkrankung vermittelt sowie ein Erfahrungsaustausch ermöglicht.

Die Module der Patientenschulung:

- Medizin (Krankheitsbild, Diagnose/Behandlung/Therapie, Medikamente etc.)
- Psychologie (Schmerzbewältigung, Copingstrategien, Entspannung etc.)
- Soziale Fragen (Leben mit Rheuma, Angehörige, Arbeit, Partnerschaft/Sexualität, Kinder, Sozialversicherungsfragen etc.)
- Physiotherapie/Bewegung (Unabhängigkeit durch Bewegung, Ausdauer-, Kraft-, Gleichgewichtstraining u.a.)
- Ernährung (gesundheitsfördernde Ernährung)
- Selbsthilfe (welche Unterstützung seitens der Selbsthilfeorganisation; Literatur)
- Ergotherapie (Alltagshilfen – wirksame Hilfen im Alltag)
- Kreativwerk (Beschäftigung mit sich und der Krankheit durch Malen, Musik oder viele andere Techniken/Beschäftigungen)

Weitere Informationen: [www.rheumaliga.ch](http://www.rheumaliga.ch)  
(Marianne Schütz, Projektleitung PatientInnenschulung)

ziehungsweise der Arbeitsfähigkeit festgestellt werden. Solche Vorteile offenbarten sich jedoch in einer Studie aus dem Jahr 1999, in die 211 Patienten mit Kniearthrose eingeschlossen waren (5). Nachdem die Teilnehmer intensiv zu den Themen Arthroseprotektion, richtige Bewegung und Strategien zur Lösung auftretender Probleme geschult worden waren, zeigten sich im Einjahres-Follow-up gegenüber der Vergleichsgruppe signifikante Verminderungen der Schmerzen und Verbesserungen hinsichtlich der Arbeitsfähigkeit ( $p < 0,05$ ) (6). Und: Bereits nach einem Jahr hatte man die für die Schulungen erforderlichen Ausgaben durch geringere Therapiekosten wieder eingespart. In einer neueren australischen Untersuchung wollte man in einer Analyse der Cochrane-Database wissen, ob Schulungsprogramme vor einer Hüft- oder Knieoperation Ängste reduzieren helfen und einen besseren Outcome nach der OP förderten (7). Zwar war eine moderate Reduktion der präoperativen Angst tatsächlich möglich, eine Schmerz- oder Funktionsverbesserung wurde gegenüber der Vergleichsgruppe allerdings nicht festgestellt. Diese heterogenen Ergebnisse, die auch in weiteren Untersuchungen bestätigt wurden, seien durch unterschiedliche Patientenpopulationen, unterschiedliche Schulungsprogramme und das Fehlen angemessener Evaluationswerkzeuge erklärbar, sagte Liana Euller-Ziegler. Fest stehe jedoch, so die französische Rheumatologin, dass die Schulung von Arthrosepatienten in der täglichen Praxis aufgrund fehlender Kompetenzen, mangelnder Zeit und einer gewissen Ignoranz bisher vernachlässigt worden sind.

### **Neue Metaanalyse: Chondroitin ist wirksam**

Allerdings wird auch ein gut informierter Arthrosepatient irgendwann nicht ohne schmerzlindernde Medikamente auskommen. Mit Paracetamol und NSAR stehen zwar wirksame Medikamente zur Verfügung, am strukturellen Schaden der Gelenkknorpel können sie indes nichts ändern. Hier setzt Chondroitinsulfat an, ein Mukopolysaccharid, das einen wichtigen natürlichen Bestandteil des Knorpelgewebes ausmacht. Als Kapsel eingenommen, soll es die strukturelle Schädigung des Knorpels aufhalten oder zumindest den fortschreitenden Zerstörungsprozess verlangsamen. Die schmerzlindernde Wirkung von Chondroitinsulfat wird vor allem auf seine entzündungshemmenden Eigenschaften zurückgeführt. Allerdings sind Wirksamkeit und Stellenwert des Wirkstoffes umstritten. Im letzten Jahr kam eine firmenunabhängige Metaanalyse von Dr. Stephan Reichenbach et al. von der Universität Bern unter Einschluss von 20 randomisierten und kon-

trollierten Studien zu dem Schluss, dass Chondroitinsulfat bei Gonarthrose nicht oder bestenfalls marginal wirksam sei (8) (siehe ARS MEDICI 14/2007). Die Herstellerfirma ihrerseits hatte die Methodik der Berner Wissenschaftler in Zweifel gezogen.

Auf dem IBSA-Symposium in Paris wurde nun, offenbar als Reaktion darauf, eine auf den Rohdaten von 1744 Patienten basierende neue Metaanalyse vorgestellt. Die Ergebnisse, so der Studienleiter Dr. Daniel Uebelhart aus Zürich, zeigten, dass Chondroitinsulfat den Schmerz signifikant reduziere. «Eine multivariate Metaregressionsanalyse, die auf Rohdaten basiert, ergibt aussagekräftigere Daten als eine Analyse, deren Daten aus Publikationen erhoben wurden», erklärte Uebelhart.

### **STOPP-Studie zeigt verlangsamte Progression**

Auch die Zwischenergebnisse der randomisierten, multi-zentrischen und plazebokontrollierten STOPP-Studie wurden auf dem Satellitensymposium vorgestellt. In ihr erhielten über 600 Patienten mit Kniegelenksarthrose über zwei Jahre entweder 800 mg Chondroitinsulfat pro Tag oder Plazebo. Bestimmt wurden die Verschmälerung des Spalts des Femurtibia-Gelenkes über Röntgenaufnahmen (primärer Endpunkt) sowie als sekundärer Endpunkt der Schmerz (VAS-Skala), der WOMAC-Index (Fragebogen zu Schmerz, Steifigkeit und Funktionalität) sowie der Schmerzmittelverbrauch (Paracetamol und NSAR). Dabei habe sich gezeigt, so der Studienleiter Professor André Kahan vom Cochin Hospital, Descartes-Universität in Paris, dass eine kontinuierliche Einnahme von Chondroitinsulfat die radiologische Progression der Kniearthrose verlangsamt. Während Patienten unter Plazebo eine Verschmälerung des Gelenkspaltes um 0,31 mm vorwies, zeigten Patienten der Chondroitinsulfat-Gruppe eine Verengung um 0,07 mm. Dies sei ein strukturmodifizierender Effekt, meinte Kahan. Auch die schmerzreduzierende Wirkung war gegenüber Plazebo unter Chondroitinsulfat signifikant stärker (WOMAC und VAS). Eine in Paris vorgestellte Subgruppenanalyse deutete darauf hin, dass dies möglicherweise primär auf übergewichtige Patienten (BMI 25–30) zutrifft (VAS-Index).

### **Interessenlage:**

*Die Berichterstattung erfolgte mit Unterstützung der Firma IBSA SA. Auf den Inhalt des Beitrages hat die Firma keinen Einfluss genommen.*

*Literaturverzeichnis beim Verlag erhältlich.*



Auf dem Weg zum EULAR



Pause am EULAR, Eiffelturm en miniature



Blick über die Seine



Kongresszentrum – Grosser Saal



Karikaturist bei der Arbeit



Arc de Triomphe