

Symposium für die Praxis

Rheuma Top 2014

Das vor 11 Jahren von Prof. Dr. med. Beat Michel zusammen mit Mepha ins Leben gerufene Symposium im Seedamm Plaza in Pfäffikon SZ erfreut sich stets grosser Beliebtheit, seine Geheimnisse sind hohe medizinische Qualität, angenehmes Umfeld und tolle Themenwahl mit Fokus Rheumatologie und Randgebieten zur Allgemeinen Inneren Medizin. Das diesjährige Symposium wurde von den Chefärzten der rheumatologischen Universitätskliniken Zürich, Bern und Basel organisiert. Besonders lobenswert die Tatsache, dass die Handouts bereits zu Beginn der Tagung in toto vorlagen!

Zum Anwärmen präsentierte Dr. med. Pius Brühlmann, Zürich Fälle zur **Blickdiagnose**. Besonders eindrücklich ein Fall einer 63-jährigen Frau mit müden Beinen und Schmerzen im Gesäss. Objektiv auffallend hartes Gesäss, druckdolent, Schwäche der Beinmuskeln beidseits, Finger mit Ulzera und livid-roten Verfärbungen. Im Röntgen diffuse Ossifikation der Gesässmuskeln beidseits, im Labor ANA 1:1280. Diagnose Dermatomyositis. Eine 27-jährige Frau kam wegen Husten, Fieber > 38 und Polyarthralgie zur Abklärung, in der Anamnese rezidivierende Otitiden trotz Therapie mit Antibiotika. Objektiv schmerzhafte Gelenke mit positivem Gänsslen Zeichen ohne Synovitis, im CT und MR des Thorax grobe Infiltrate, im Labor CRP 175, BSR 100, C-ANCA 108 und Proteinase 3 hoch positiv. Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), früher als M. Wegener bezeichnet. Weiter kamen Hypersensitivitätsvaskulitis (Schönlein-Henoch), Biphosphonat-Fraktur, Ganglion des Tibio-Fibulargelenkes und Finger-Knöchel-Polster zur Sprache.

Im ersten Hauptvortrag schwärmte Prof. Dr. med. Marius Kränzlin, Basel über das **Organ Knochen** als Meisterwerk der Architektur. Anhand der Beispiele eines Hirschgeweihs (Festigkeit und Elastizität), der Röhrenknochen eines Gepards (100 Meter in 5.9 Sekunden) und der Gehörknöchelchen (extreme Steifigkeit) präsentierte er die Anforderungen an die Knochenstruktur im Spannungsfeld zwischen Widerstandsfähigkeit und Gewicht in dem Sinn, dass Masse Zeit benötigt, um gebildet zu werden, Energie braucht im Unterhalt – immerhin wird die Knochenmasse alle 10 Jahre erneuert - und schwierig zu bewegen ist, während Steifigkeit für die Fortbewegung gegen die Schwerkraft notwendig ist. Die elastischen Eigenschaften determinieren schlussendlich, wieviel Energie durch Biegung abgefangen werden kann ohne Struktur-Versagen resp. Fraktur. Die Widerstandsfähigkeit des Knochens wird durch die Knochenmasse, die Makro- und Mikrostruktur

sowie Materialeigenschaften (Mineralisation, Kollagen, Microcracks und Osteocyten) determiniert. Knochen hat die einzigartige Fähigkeit und die Mechanismen, um Schäden in ihrem Ausmass und Lokalisation zu erfassen und diese zu reparieren. Von haematopoietischen Stammzellen stammende Prä-Osteoklasten werden durch mechanische und biochemische (RANK-L aus Osteoblasten, PTH) Stimuli aktiviert, resorbieren Knochen bis sie zur Apoptose kommen. Ebenfalls unter dem Einfluss von mechanischen Stimuli, Geschlechtshormonen und Wachstumsfaktoren werden aus mesenchymalen Stammzellen Osteoblasten gebildet, welche die Resorption umkehren und zur Formation von Knochensubstanz führen, welche schlussendlich unter dem Einfluss von Calcium, Phosphaten und Vitamin D mineralisiert wird. Osteoklasten produzieren Sclerostin, welches die Knochenbildung über den Wnt-Signalweg

hemmt, Apoptose von Osteoblasten fördert und sowie deren Übergang zu lining cells. Der Grad der Mineralisation determiniert die Biegefestigkeit in dem Sinn, dass der Knochen bei Hypomineralisation (Osteomalazie) widerstandsfähig aber nicht steif ist und bei Hypermineralisation (Osteopetrosis) steif aber nicht widerstandsfähig. Der fein abgestimmte Mechanismus des Knochenumbaus oder Remodeling wird im Alter zu Ungunsten der Formation gestört, indem bei beschleunigtem Umbau die gesteigerte Wirkung der Osteoklasten und die reduzierte Wirkung der Osteoblasten zu einer negativen Bilanz führt, zudem ist die Mineralisation verlangsamt. Eine antiresorptive Therapie hemmt den Knochenumbau und verbessert die Mineralisation während eine anabole Therapie den Umbau fördert, so dass mehr „neuer, junger“ Knochen entsteht, aber die Mineralisation kommt nicht mit. Deshalb ist nach einer anabolen Therapie eine ergänzende antiresorptive Therapie empfohlen. So steigert z.B. Alendronat die Mineralisation um 7 bis 11%. Insbesondere überwiegt bei der Frau der Abbau im Bereich der Trabekel, so dass deren Verbindungen unterbrochen werden, was zu Wirbelfrakturen in der Menopause führt. Weiter ist bei der Frau im Alter unter dem Einfluss von Oestradiol die endostale Resorption gesteigert. Der kortikale Abbau erfolgt aber später, so dass die Hüftfrakturen typischerweise im höheren Alter erfolgen. Auch Krankheiten z.B. entzündlicher Art und Medikamente wie

Glukokortikoide, Aromatasehemmer und Antiandrogene können zu einer Verschlechterung der Knochenqualität, sowohl bezüglich Masse wie auch Architektur führen.

Herr Prof. Dr. med. Hans-Heinrich Hoppeler, Bern hält seinen Vortrag **Muskulatur im Alter: Training sinnvoll?** für einen „intellectual teaser“ ohne wesentliche praktische Konsequenzen, weshalb dem Referenten eine stichwortartige Zusammenfas-



Dr. med. Pius Brühlmann



Prof. Dr. med. Marius Kränzlin

sung erlaubt sei: Muskeltraining lohnt sich im Alter zum Erhalt der Autonomie. Bei gegebenem Genotyp kann der Phänotyp durch differentes Training moduliert werden. Nach 6 Wochen maximalem Ausdauertraining kann eine Zunahme des Muskelgehalts an Mitochondrien um 40% und der Kapillarisation um 30% beobachtet werden, wobei mechanische Belastung, hormonale Anpassung, neuronale Aktivierung und metabolische Unruhe als Signale primär die Transkription im Zellkern steigern. Durch Krafttraining werden entgegengesetzte Mechanismen aktiviert, so dass nicht beide Trainingsformen optimal praktiziert werden können. Im Muskel kann als Folge einer translationalen Modulation eine Zunahme der Myofibrillen beobachtet werden. Bei gleicher kardiovaskulärer Belastung erlaubt eine exzentrische Muskelaktivierung einen bis 4-fach höheren Reiz in der Muskulatur verglichen mit konzentrischer, was sich in entsprechender Zunahme der Muskelkraft niederschlagen kann. Paradigma einer exzentrischen Muskelbelastung ist das Skifahren, problematisch ist, dass ausserhalb von experimentellen Anordnungen keine exzentrischen Ergometer zur Verfügung stehen.

Chronische Entzündungen stellen einen Risikofaktor (RF) für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, weshalb **Prof. Dr. med. Franz Eberli**, Zürich eingeladen wurde, über **Kardiologie: Interventionen und Risikofaktoren** zu referieren. Ausgehend von einem 64-jährigen Mann mit atypischen Thoraxschmerzen mit einer lang-jährigen Colitis ulcerosa und den RF Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 stellt sich die Frage, wie denn das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung überhaupt determiniert sei. Von den nicht modifizierbaren Faktoren familiäre Belas-

tung, Alter und Geschlecht trägt die Genetik 60-70% zum Risiko bei! Neben den wichtigen modifizierbaren Faktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotin und Adipositas werden als weitere mögliche Faktoren fehlende körperliche Bewegung, Diät, Hyperhomozysteinämie (heute wiederlegt), psychischer Stress und Persönlichkeit, postthrombotische hämatologische Faktoren und chronische Entzündung diskutiert, wobei der Einfluss all dieser Faktoren selber ebenfalls individuell genetisch beeinflusst ist. Durch optimale Einstellung aller RF können rund 35-40% der Ereignisse und Todesfälle verhindert werden, am wirksamsten in der Primärprävention ist Nichtrauchen mit rund 25%, diätetische Cholesterinsenkung mit 5% und Hypertoniebehandlung unter 5% während Statine nur marginal wirken. In der Sekundärprävention ist Nichtrauchen mit rund 5% weniger wirksam, aber immer noch wirksamer als Statine mit rund 3%, während die Blutdrucksenkung fast keine weitere Senkung der Ereignisrate bringt (Unal BMJ 2005).

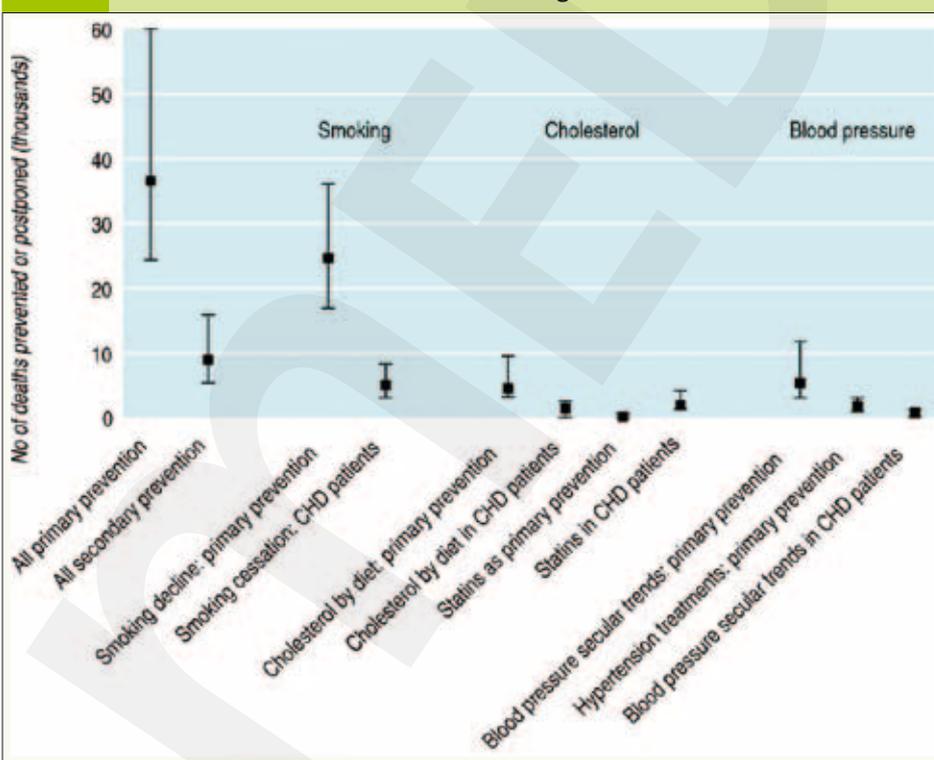


Prof. Franz Eberli

Dementsprechend wurden die Behandlungsziele der Hypertonie 2013 angepasst auf < 140/90 bei der Normalpopulation, < 140/85 bei Diabetes-Patienten und < 150/90 bei Patienten >80 Jahre (ESC Guidelines). Bezüglich Behandlung der Hyperlipidämie als wichtigen Faktor in der Entstehung von Gefässatheromen und Plaques wird in Europa mehrheitlich an Zielwerten festgehalten, die entsprechend der Risikoklassifizierung für LDL-Cholesterin um <4 resp. 3, resp. 2.5 resp. 1.8 liegen. Trotz maximaler Cholesterinsenkung erlitten in der PROVE-IT-Studie über 20% von ACS-Patienten innert 3 Jahren ein grosses Ereignis oder Tod. HDL kann zur Risikostratifizierung herangezogen werden, bis heute zeigt jedoch keine Studie einen Effekt einer HDL-Modifikation.

Von den neuen Behandlungsmethoden sind die Inhibitoren (monoklonale Antikörper) von Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) am weitesten fortgeschritten. PCSK9 bindet an LDL Rezeptoren in der Leber und erhöht deren Abbau, wodurch die Eliminierung von LDL reduziert wird. Deren Inhibierung senkt das LDL über ein Jahr mehr als 50% zusätzlich zur maximalen gegenwärtigen cholesterinsenkenden Therapie. Die Bedeutung einer chronischen Entzündung als RF ist kontrovers. Anlass zur Hypothese gab die Beobachtung, dass die Wirkung von Aspirin in der Primärprävention abhängig von gleichzeitig vorliegender Entzündung erschien (Ridker PN, NEJM 1997). Huhn oder Ei Problem? Die Einlagerung von LDL in die Gefässwand führt upstream zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (T1-Zytokine Interferon- γ , Interleukin-1, TNF) und zur Entzündung der Gefässwand als Teil der Arteriosklerose und downstream via Interleukin-6 in der Leber zur Produk-

ABB. 1 Abnahme der kardiovaskulären Todesfälle durch Veränderung der Risikofaktoren in Patient mit und ohne bekannte KHK in England und Wales 1981 bis 2000



tion von Akut-Phase-Proteinen, Amyloid A und CRP. Umgekehrt ist noch nicht klar, inwieweit nicht aus Gefäßen stammende Zytokine, z.B. aus Fettgewebe die Arteriosklerose beeinflussen könnten. Eine Vielzahl von Entzündungswegen bieten sich als mögliche Therapieziele zur Verhinderung einer KHK an, die zur Diskussion stehenden Substanzen entsprechen genau den in der Rheumatologie bestens bekannten, upstream zur Beeinflussung des TNF-Interleukin-6 Pathway z.B. Canakinumab und niedrig dosiertes Methotrexat und downstream Anti-CRPs. Relevante Studienresultate stehen aus. Neue Resultate beim Diabetes mellitus Typ 2 stellen das Paradigma von Aspirin in der Primärprävention in Frage (De Berardis BMJ 2009), da der fehlenden Verhinderung von Todesfällen die Gefahr von Blutungen, insbesondere mikroangiopathischen ins Auge mit konsekutiver Erblindung, entgegen steht. Die Wirksamkeit in der Sekundärprävention ist unbestritten. Die vom Resultat frustrierende Look AHEAD Studie (Look AHEAD Research Group NEJM 2013) mit 5145 Probanden stellt über 10 Jahre fest, dass mit intensivem Training und Gewichtsreduktionsprogramm tatsächlich Gewicht und Bauchumfang abgenommen und physikalische Fitness und HbA1c verbessert wird, aber dass damit keine kardiovaskulären Ereignisse verhindert werden.

Bezüglich Interventionen ist die 1- und 2-Gefäßkrankheit immer noch Domäne der PCI und die bei Diabetikern und im Alter häufigere 3-Gefäßkrankheit der Chirurgie. Historisch war das Hauptproblem der unbeschichteten Metallstents (BMS) die Restenose innerhalb des Stents, während die Medikamenten-beschichteten Stents (DES) der 1. Generation durch die Entwicklung einer späten Stentthrombose infolge verzögerter Heilung der Arterienwand belastet waren. Ursache dafür war das Polymer, in dem das Medikament gebunden wurde. Als Lösungen wurden neue dauerhafte Polymere, biodegradierbare Polymere, Polymer-freie Stents und bioabsorbable Stents entwickelt. Die neueste Generation der DES geht mit einer geringeren Mortalität von 9.2% über 3 Jahre einher verglichen mit 12.8% der BMS und 10.9% der DES der 1. Generation (Stefanini Lancet 2013). Offenbar brauchen sie auch weniger doppelte Plättchenhemmung, was in den nächsten Jahren weiter studiert und angepasst werden wird. Als Blick in die Zukunft werden biodegradierbare Stents vorgestellt, am erfolgversprechendsten scheinen Stents aus Milchsäurepolymeren (z.B. Poly-L-Lactide Acid PLLA) oder Magnesium, wobei eine allzu schnelle Auflösung unter 2 Jahren nicht günstig scheint. Deren Stellenwert ist in Anbetracht der hervorragenden Resultate mittels DES der neuesten Generation noch vollständig offen.

Hyperglykämie führt über akute und chronische Toxizität zu Gewebsläsionen, die sich als diabetische Komplikationen manifestieren, im mikrovaskulären Stromgebiet klassisch als Retino-, Nephro- resp. Neuropathie und im makrovaskulären als PAVK, Myokardinfarkt resp. Stroke. Schleichwege des Glukosestoffwechsels bezeichnet **Prof. Dr. med. Peter Diem**, Bern in seinem Vortrag **Diabetes bei Rheuma** als wesentliche Grundlage für die Entstehung von mikrovaskulären Komplikationen: Vier unter Insulinmangel minder stimulierte Fermente führen intrazellulär zu einem Anstieg von Glukose, Glukose-6-Phosphat, Fructose-6-P und Glyceraldehyd-3-P, die jeweils über sonst kaum benutzte Stoffwechselwege,

den Polyol-, Hexosamin-, Protein Kinase C- sowie AGE-Pathway vermehrt abgebaut werden. Dazu kommen Verzuckerungen von Struktureiweißen. Die Aktivierung der Schleichwege führt zu vermehrtem oxidativem Stress hin zu intrazellulärem Zellschaden. Als Folge davon treten bei Diabetes rheumatische Krankheiten gehäuft auf. Bei einigen ist der Zusammenhang gesichert, wie z.B. Karpaltunnel Syndrom, Charcot Arthropathie oder Dupuytren-Kontraktur, bei anderen, die dem Kliniker klar mit Diabetes korreliert erscheinen, wie z.B. Arthrose, ist der Zusammenhang nicht belegt. Gerade bei älteren Männern kann eine diabetische Amyotrophie auftreten, die Patienten wirken kachektisch und lassen ein okkultes Karzinom vermuten, befallen ist v.a. Beckengürtel und Oberschenkelmuskulatur, zu Beginn z.T. einseitig, im Verlauf beidseitig asymmetrisch unter Verschonung der Unterschenkelmuskulatur. Zum Thema Diabetes bei Rheuma denkt man primär an einen Steroid-induzierten Diabetes: Steroide führen per se sehr rasch zu einer Insulinresistenz und erschweren die Behandlung eines Diabetes. Je nach residualer Funktion der Betazellen und Grad der Insulinsensitivität ist die Wirkung von Steroiden unterschiedlich. Z.B. halbiert 2 mg. Dexamethason in etwa die Insulinsensitivität, was ein Patient mit hoher residualer Insulinsekretion noch selber korrigieren kann, während bei einem Patienten mit tiefer Sekretion eine exogene Insulintherapie notwendig wird. Im Gegensatz zur üblichen Diagnostik eines Diabetes mittels Nüchterblutzucker steigt nach morgendlicher Steroidmedikation der Blutzucker am Mittag und Abend, so dass zur Kontrolle eines Steroid-Diabetes BZ-Bestimmungen zu diesen Zeitpunkten notwendig sind. Im Gegensatz zu Prednison mit einer Wirkdauer von 12–16 Stunden hat Dexamethason eine Wirkdauer von 36–72 Stunden, wirkt also rund um die Uhr und insbesondere auch nachts mit entsprechend stärkerer Beeinflussung der Insulinsensitivität. Bei den Effekten der Glukokortikoide steht die Reduktion der Glukose-Aufnahme in die Muskulatur durch verminderte Exprimierung des oberflächlichen Glukosetransporters GLUT 4 im Vordergrund. Zusätzlich stimulieren Steroide Glukoneogenese und Lipolyse mit der Konsequenz einer Hyperglykämie und Freisetzung von freien Fettsäuren, welche beide die Insulinresistenz über einen Zeitraum von wenigen Tagen weiter verschlechtern so dass nach Beginn einer Steroidtherapie oder Änderung der Steroiddosis erst innert 5 Tagen ein neuer Gleichgewichtszustand erwartet werden kann. Bei der Therapie des Steroiddiabetes steht die BZ-Messung im Vordergrund, Lifestyle Modifikation ist wirksam, orale Antidiabetika nur bei leichten Fällen, Kohlehydrate einschränken, keine Zwischen-

mahlzeiten, Insulin und Injektionstechnik. Wegen eher tiefem BZ nachts kann im einfachen Fall mit einer einzigen Dosis eines Mischinsulins morgens eine akzeptable Einstellung erreicht werden. Der Referent bevorzugt Essensinsulin mit oft zusätzlich einer Basisgabe. Beim Steroiddiabetes bewährt sich ein Schema 2/5 morgens, 2/5 mittags und 1/5 abends, z.B. initial 18 Einheiten pro Tag. Falls ein Depot benötigt wird muss beachtet werden, dass es nicht zu stark in die Nacht wirkt. Zukunft: SGLT-2-Blocker hemmen die renale Glukose-Rückresorption, allerdings bestehen damit noch keine Erfahrungen. GLP-1-Analoga stimulieren die Insulinsekretion und hemmen Glukagonsekretion, auch hier keine Studien. Von



Prof. Peter Diem

den Rheuma-Medikamenten ist beim Diabetiker die Hepato- und Nephrotoxizität von Methotrexat gesteigert, Ciclosporin A hemmt die Betazellfunktion, Sulfasalazin und Biologicals gegen IL-6 oder TNF-alpha wirken beim DM2 potenziell BZ-senkend. Chloroquin kann Insulinresistenz verbessern und Leflunomid hemmt experimentellen Autoimmun-Diabetes. Myopathie tritt unter Statinen mit einer Prävalenz von 2 bis 11% auf. Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, Alter, Niereninsuffizienz, Leberschaden, Hypothyreose, Medikamente, insbesondere CYP450 Hemmer, Grapefruit. Therapiemöglichkeiten sind Wechsel des Statins, wobei hydrophile (Pravastatin, Rosuvastatin und Fluvastatin) günstiger scheinen, tiefere Dosis, allenfalls Kombination mit Ezetrol.

Nachdem über Jahrzehnte die Möglichkeit bestand, eine Antikoagulation mit Cumarinderivaten durchzuführen, erhofft man sich heute von den neuen Substanzen näher an das „ideale“ Antikoagulans zu gelangen. **Neue Antikoagulanzen** sollten laut **Prof. Dr. med. Wolfgang Korte** oral eingenommen werden können, schnell An- und Abfluten, eine geringe Anfälligkeit für Interaktionen und ein grosses therapeutisches Fenster haben, so dass kein Monitoring notwendig ist. Die neuen Medikamente sind unabhängig von Antithrombin sondern inhibieren aktivierten Faktor X (Rivaroxaban, Apixaban und Endoxaban) resp. II (Dabigatran) direkt, was deren Name „direkte Antikoagulanzen, DOACs“ erklärt. Das grosse Interesse an diesen Medikamenten erklärt sich durch die Tatsache, dass das Vorhofflimmern im Alter zunimmt und dass die demographische Entwicklung die betroffene Altersgruppe weiter wachsen lässt. Die Vorbeugung eines Schlaganfalles in dieser Gruppe stellt bezüglich Volumen die wichtigste Indikation dar. Als besonderes Problem wird diese Altersgruppe nicht nur eine erhöhte Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz aufweisen sondern speziell Patienten mit Herzkrankheiten und nach Schlaganfall ein um einen Faktor 22-24 erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagens, was im Zusammenhang mit DOACs mit der erhöhten Gefahr von Blutungskomplikationen einhergehen kann. Diese Population wird also nicht mehr der Überwachung der Antikoagulation wohl aber der Nierenfunktion bedürfen! Die Risikoreduktion von Cumarinderivaten war mit rund 62% zwar sehr gut, die neuen Substanzen erreichen die gleiche Risikoreduktion jedoch bei geringerer Toxizität resp. bei gleicher Toxizität eine grössere Risikoreduktion. Patienten, die lange Zeit ohne Probleme mit Cumarin eingestellt waren brauchen nicht umgestellt zu werden. Zugelassene Indikationen in der Schweiz: Rivaroxaban: Orthopädie (RECORD 1-4), Schlaganfallprophylaxe [SPAF](Rocket-AF), tiefe Venenthrombose / Lungenembolie [TVT/LE] (Einstein, Einstein extended). Dabigatran: SPAF (RE-LY). Apixaban: Orthopädie (Advance 1-2) und SPAF Aristotle). In naher Zukunft zusätzlich Edoxaban. Im Umfeld der Verhinderung postoperativer Thrombosen ist die Situation ähnlich, die erprobten Herapinderivate behalten eine Bedeutung, aber die neuen Substanzen weisen eine höhere Effizienz bei kleinerer Blutungsneigung auf, zudem ist deren Handling einfacher. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Prophylaxe mit den neuen Substanzen in allen Studien postoperativ begonnen wurde. Diese Taktik ist in den USA im Gegensatz zu Europa schon seit

längerer Zeit eine Routine, die sich aufgrund der aktuellen Datelage bewährt und sich auch bei uns durchsetzen wird. Pharmakokinetik: Grosse Unterschiede in der Bioverfügbarkeit sind nicht mit Unterschieden der klinischen Wirksamkeit assoziiert, die Kinetik ist im Gegensatz zu den Cumarinderivaten bei allen DOACs rasch mit Anflutung innert 2–4 Stunden, die Halbwertszeit liegt zwischen 10 bis 14 Stunden, so dass nach rund 24 Stunden keine relevante Gerinnungshemmung mehr besteht, falls es nicht infolge Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation gekommen ist. Dies erlaubt bei Operationen bei Dauerantikoagulierten Patienten ein STOP and GO (Absetzen 24-48 Std. prä- und Wiederbeginn postoperativ) im Gegensatz zum komplizierten Bridging mittels Heparinen bei Cumarinderivaten. Ebenso problemlos ist die Umstellung von / auf andere kurzwirksame Antikoagulanzen. Grosse Unterschiede in der renalen Elimination aktiver Metaboliten sind aber klinisch relevant, Dabigatran setzt sich von den anderen ab mit 85% vs. 25–35%.



Prof. Wolfgang Korte

Dr. med. Roman Guggenberger sieht die Vorteile des MRI bei **rheumatischen Erkrankungen** im Fehlen von ionisierender Strahlung, gutem Weichteilkontrast, grossem abdeckbarem Bereich (field of view FoV) und der Tatsache, dass

unterschiedliche Gewebskontraste abgebildet werden können: mit den vier wichtigsten Sequenztypen präsentiert sich Fett und Wasser mit T1w hell / dunkel, T2w hell / hell, STIR dunkel / hell und T1w FS pKM dunkel / dunkel. Bei der rheumatoiden Arthritis stellt MRI als Frühveränderungen Synovitis, Tenosynovitis und Knochenmarködem (BME)/Osteitis dar nebst Gelenkguss, Knorpelverschmälerung und Erosionen. Kombination aus Klinik (RF+, Morgensteifigkeit der Hände und MRI-Kriterien (BME) diagnostiziert 82% der Patienten mit klarer RA nach 1 Jahr. MRI Synovitis mit Erosionen u./o. BME zeigen Sensitivität von 100% und Spezifität von 78% für Diagnose einer RA. Dabei erweist sich Ausmass des BME als unabhängiger Prädiktor einer Gelenkdestruktion und somit als möglicher Surrogatmarker zur Beurteilung einer medikamentösen Therapie. Synovitis bleibt bei 95% und BME bei 35% nach klinischer Remission nachweisbar, als möglicher Mechanismus für progrediente Gelenkdestruktion trotz klinischer Remission. Im Zusammenhang mit dem breiten Spektrum von Erkrankungen im Rahmen einer seronegativen Spondylarthritis (SpA) ist von Bedeutung, dass nicht-radiographische axiale SpA häufig vorliegt als primäre Domäne für MRI. Die modifizierten New York-Kriterien basieren auf konventioneller Radiologie, setzen zu spät an und können zu einem diagnostischen Delay von 9-10 Jahren führen. Deshalb eignen sich die neuen ASAS Kriterien besser zur Frühdiagnose der SpA, die bei positiver MRI-Bildgebung nur noch ein klinisches SpA Zeichen (entzündliche Rückenschmerzen, Arthritis, Enthesitis, Uveitis, Dactylitis, Psoriasis, Crohn/Colitis ulcerosa, gutes Ansprechen auf NSAIDs, Familienanamnese für SpA, HLS-B27 oder erhöhtes CRP) verlangen. MRI erfasst bei der Sacroileitis (SI) BME/Osteitis, Synovitis, Enthesitis, Capsulitis aber auch strukturelle Veränderungen wie Fettdepositionen, Erosionen, Syndesmophyten und Ankylose. Bei axialen SpA anteriore und posteriore Spondylitis, Spondylodiscitis, Arthritis und Enthesitis spinaler Ligamente. Der Nachweis eines BME/Osteitis subchondral oder

periartikulär muss an mindestens zwei Lokalisationen oder auf zwei differenten MR-Schnitten nachweisbar sein um als Kriterium zu gelten. Zukunft: quantitative Pannusperfusion im MRI als möglicher Surrogatmarker, Ganzkörper-MRI, der Referent selber arbeitet an einer Doppelernergie CT-Technik (DECT), die ebenfalls erlaubt, BME nachzuweisen.

Zum Abschluss und gleichsam zur Appetitstimulation stellte und beantwortete **Prof. Dr. med. Paolo M. Suter** die Frage „Wie füttern wir am besten unsere Muskeln?“. Unter dem Motto „jede Stunde schädigt, die letzte tötet“ will der Referent aufweisen, wie die Realität der Veränderung der Körperzusammensetzung (Gewichtszunahme, Abnahme der fettfreien Masse resp. Muskulatur und Zunahme der Fettmasse mit konsekutiv Abnahme des Stoffwechsels und Zunahme der Entzündung) verlangsamt werden kann. Kraft und Muskelquerschnitt sind linear korreliert, die Muskelmasse reduziert sich bei Mann/Frau vom 20. zum 80. Lebensjahr von 30/18 auf rund 23/14 kg. Eine Studie des Referenten wies eine Abnahme der Handgrip-Kraft von 54 kg. beim 35-jährigen auf 30 kg. beim 80-jährigen Mann nach. Muskelmasse als Determinante des Grundumsatz (GU), nimmt nicht erst im Pensionierungsalter sondern ab dem 20. Lebensjahr ab mit beschleunigter Abnahme ab dem 40. Lebensjahr um 0.5 bis 2% pro Jahr! Eine Reduktion von Muskelmasse/GU führt zur Zunahme der Fettmasse und damit zu Stoffwechselstörung, Diabetes mellitus Typ 2 und Inflammation. Insbesondere ist Leptin hoch, hemmt Wachstumshormon, gleichzeitig Insulinresistenz und Zunahme von TNF alpha, was alles zur Abnahme der Muskelproteinsynthese führt. Dies gilt auch für Inflammation anderer Genese, wie z.B. einer chronisch entzündlichen Rheumaerkrankung. Somit ist letztlich die abnormal tiefe Muskelmasse Ursache von Hypertonie, T2DM, Dyslipidämie und Inflammation mit den Konsequenzen der KHK und anderer chronischer Erkrankungen. Eine longitudinale Studie an über 1000 Männern konnte nachweisen, dass die Muskelstärke die Mortalität bei gesunden Männern vorhersagen kann resp. dass Abnahme der Muskelmasse mit erhöhter Mortalität verbunden ist. Somit ist Muskelkraft ein Spiegel der Gesundheit und hat eine echte Prävention dieser Krankheiten am Problem Muskelschwund anzusetzen.

Rund um die Uhr konkurrieren Proteinanabolismus und – Katabolismus und deren Balance ist entscheidend. Der Proteinkatabolismus wird durch Insulinresistenz gefördert, ändert beim Gesunden jedoch kaum. Hingegen nimmt die Muskelproteinsynthese (MPS) mit zunehmendem Alter um 3.5% pro Dekade ab und lässt sich durch essentielle Aminosäuren (AS) weniger stimu-



Dr. med. Beat Michel



Prof. Paolo M. Suter

ren. Was stimuliert nun die MPS? Am potentesten einerseits eine extrazelluläre Hyper-Aminoazidämie und andererseits Kraft-Training (KT), jedoch beide reduziert im Alter. Für eine optimale Stimulation müssen KT (Strech, Hypoxämie) und AS (stimulieren Translation via mTOR-Signalweg) gleichzeitig wirken. Nach einer Eiweissmahlzeit steigt die MPS und sinkt zwischen den Mahlzeiten ab, insbesondere während der Nachtruhe um 15-30%. Ohne Frühstück mit einer Eiweiss (EW)-Quelle kommt es zum Überwiegen der katabolen Prozesse, was sich über 20-30 Jahre in einem relevanten Muskelschwund manifestieren kann. Tipp I: Zu allen Hauptmahlzeiten Proteine zuführen, um negative Proteinbilanz zu vermeiden. Wieviel EW? Tipp II: Ca. 10-15 gr. hochwertiges EW pro Mahlzeit. Über 10 gr. wird die Leucin-Oxidation stimuliert. 0.8 resp. rund 1gr/kg KG pro d. Welche Proteine? Tipp IIB: Essentielle AS („komplettes EW“). 10 gr. EW finden sich in 300 ml Milch, die vom Referenten primär empfohlen wird, 100 gr. Quark, 50 gr. Halbfettkäse, einem Ei, 50 gr. magerem Fleisch, 60 gr. magerem Fisch. Molke und Soja-Eiweiss fluten extrem rasch an, Casein hebt namentlich nachts den Leucin-Spiegel über Stunden an. Vegetarier können durch Kombinationen zu komplettem EW kommen. TIPP III: Kombination mit KT. KT führt zu einem prolongierten Anstieg der MPS über bis zu 48 Stunden, im Alter weniger, weshalb es im Alter sinnvoll ist, jeden 2. Tag KT zu machen. Aerobes Ausdauertraining (AAT) stimuliert im Alter die MPS praktisch nicht, so dass der ältere Mensch mit Vorteil auf reines KT wechselt, zumal in Studien gezeigt wurde, dass die MPS durch die Kombination KT und AAT weniger stimuliert wird als durch KT alleine. TIPP IV: EW möglichst zeitnah zum Training. Ideal innerhalb von 2 Stunden. Training per se führt zu einer negativen N-Bilanz, Korrektur der durch körperliche Aktivität induzierten negativen Stickstoffbilanz ist mit zunehmendem Alter wichtiger. TIPP V: Genügend Energie zuführen wegen dem proteinsparenden Effekt von Energie. Ungenügende Energiezufuhr stimuliert Lipolyse und Proteolyse für Glukoneogenese. Zusammenfassend kann Milch nach KT und gemäss Grossmutter Rat zum Schlafen empfohlen werden.

Die Hauptvorträge wurden ergänzt durch ein Podiumsgespräch über Borreliose und 48 Workshops, alle vom Referenten besucht in Topqualität, so dass man nach zwei Tagen mit viel neuem Wissen äusserst befriedigt nach Hause gehen konnte.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess, Zürich

Quelle: Rheuma Top 2014, Symposium für die Praxis, 21.8.2014, Seedamm Plaza Pfäffikon