

Rheuma Top 2015

Symposium für die Praxis

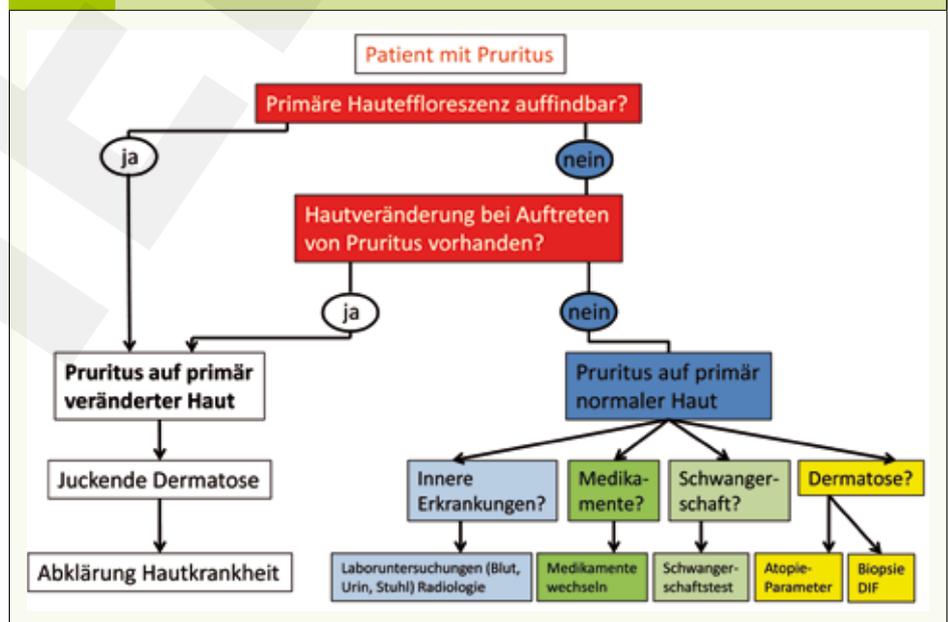
Am 20./21. August fand das Symposium für die Praxis – Rheuma Top statt. Eine umfassende, praxisrelevante Fortbildung mit zahlreichen Kurzvorträgen und interaktiven Workshops, die von den «Rheumakliniken» der Universitäts-spitäler Zürich und Basel sowie dem Inselspital Bern organisiert wurde. Vorträge sollten die Übersicht über ausgewählte Themen im Alltag in der Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erleichtern. In zahlreichen interaktiven Workshops wurden anhand von Fallbeispielen praxisrelevante Situationen diskutiert. Für die Auswahl der Referenten waren klinische Kompetenz und didaktisches Geschick die entscheidenden Auswahlkriterien.

Zum Anwärmen präsentierten Prof. Diego Kyburz und PD Dr. med. Thomas Daikler, Basel, Fälle zur Blickdiagnose. Ein Beispiel: Eine 75-jährige Patientin mit bekannter Fingerpolyarthrose präsentierte sich wegen rezidivierenden fluktuierenden Schulterschmerzen rechts, radiologisch fanden sich degenerative Veränderungen. Im Verlauf häufigere und schwerere Episoden mit Schulterschwellung. Im Verlauf bereits nach 2 Jahren radiologisch schwerste Arthroseveränderungen mit Verschmälerung des Gelenkspalts, Osteophyten und Schulterhochstand als Ausdruck einer zusätzlichen Rotatorenläsion. Im MRI ossäre Veränderungen mit Zystenbildungen im Kopf und Erguss. Was liegt dieser rasch progredienten Arthrose zu Grunde? Die Reevaluation der Röntgenbilder der Hand zeigt feine Verkalkungen im Bereich des triangulären fibrokarilaginären Komplexes, vereinbar mit einer Chondrokalzinose oder Kalziumpyrophosphat-Kristallarthropathie (CPPD Arthropathie oder Pseudogicht). Die Diagnose wurde im Punktat der Schulter mit dem Nachweis von Calciumpyrophosphatkristallen bestätigt. Die Therapie der akuten CPP-Arthritis umfasst Eis, Ruhigstellung, Punktion/Steroidinfiltration, NSAR, Kolchizin (1–2 mg/d) oder bei Niereninsuffizienz oraler Steroidstoss. Bei der schwierig zu behandelnden chronischen Verlaufsform, die polyartikulär sein und eine rheumatoide Arthritis (RA) imitieren kann, kommen NSAR (+PPI bei älteren Patienten), Kolchizin (0.5–1 mg/d, cave Niereninsuffizienz) und low dose Prednison in Frage, aber auch Methotrexat (MTX) oder Hydroxychloroquin (für beide nur Beobachtungsstudien), und neu und erfolgsversprechend Interleukin-1 Blockade mit Anakinra (Pilotstudie) mit sehr raschem Ansprechen bezüglich CRP und Symptomatik (Molto et al.: Joint Bone Spine 2012). Mit CPP-

Arthritis assoziiert sind Hämochromatose (Transferrinsättigung, Ferritin), Hypomagnesiämie (Magnesium, Phosphat) und Hyperparathyreoidismus (Calcium, Parathormon).

Prof. Dr. med. Antonio Cozzio brachte dem dermatologisch weniger erfahrenen Hörer „Pruritus – Differentialdiagnostische Vorgehen“ näher. Zunächst gilt es, einen Pruritus anamnestisch genau zu charakterisieren mit den Fragen „wie lange?“ (akute <, chronisch >6 Wochen), „wo?“ (lokalisiert, generalisiert), „wann?“ (intermittierend – konstant, tagsüber – nächtlich – saisonal, abhängig von Aktivitäten), „Qualität?“ (juckend – brennend – schmerzhaft, dies oft bei präbullösen Phasen → raschere Biopsie). Die klinische Klassifikation von Pruritus erfolgt gemäss Leitlinien in I: Pruritus auf primär nicht entzündeter, unauffälliger Haut, II: Pruritus auf primär entzündlich-veränderter Haut, III: Pruritus mit chronischen Kratzläsionen. Diese Zuordnung erlaubt eine grobe Einteilung des Pruritus nach klinischer Ätiologie in Symptom einer inneren Erkrankung oder einer Hauterkrankung. Beim Pruritus auf dem Boden von Hauterkrankungen können typische Primäreffloreszenzen auf entzündliche Hauterkrankungen (Ekzem, Arzneimittellexanthem, Urtikaria, Prurigo, Lichen ruber planus, autoimmunbullöse Dermatosen, Schwangerschaftsdermatosen) hinweisen sowie auf Infektionen und Parasitosen (Mykosen, Epizoonosen wie Scabies, Herpeserkrankungen und bakterielle Follikulitis) sowie kutane Neoplasien (kutane Lymphome). Im Gegensatz dazu weist der Pruritus bei inneren Erkrankungen, bei Medikamenten, Schwangerschaften und selten bei Dermatosen, die in normaler Haut auftreten wie Fälle von bullösem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis, Herpes Zoster, Mastozytose, keine Primäreffloreszenzen auf, höchstens Hautveränderungen, die als Folge des Kratzens entstanden sind. Anamnes-

ABB. 1 Algorithmus zur Beurteilung von Patienten mit Pruritus



TAB. 1 Abklärungen bei "Pruritus sine materia"

Laborabklärungen	
Hb, Hk	Polycythaemia vera, Eisenmangel, Niereninsuffizienz
MCV, MCH, MCHC	Eisenmangel
Lc diff/Eosinophilie	Lymphoproliferative Erkrankung, Atopie, Darmparasiten, autoimmunbullöse Dermatosen
Blutsenkungsreaktion	Neoplasie
Kreatinin/Harnstoff/Calcium	Niereninsuffizienz
ASAT,ALAT,AP,GGT	Cholestase (PBZ)
HBV,HCV,(HIV)	Hepatitis B/C
LDH	Neoplasie
Eisenstatus (CPR,Ferritin)	Eisenmangel
TSH	Hyper-/Hypothyreose
HbA1c (Glukose)	Diabetes mellitus
Weitere Abklärungen	
Stuhl Darmparasiten	Darmparasiten
Stuhl okkultes Blut	Neoplasie
Rx Thorax, Sonographie Abdomen/LK	M. Hodgkin, lymphoproliferation/Neoplasie
CT-Untersuchung Abdomen	M. Hodgkin, lymphoproliferation/Neoplasie
2. Linie Laborabklärung gezielt	
Eiweisselektrophorese	
ANA, C3, C4, AMA, Anti-Gliadin, anti Transglutaminase	
Anti BP 180/230 AK	
HIV Serologie	
Tryptase, 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Std Urin	
Allergologische Abklärung (Gesamt IgE, Prick, ECT)	
Helicobacter Diagnostik	

tisch bestehen in diesen Fällen keine sichtbaren Hautveränderungen bei Beginn des Juckreizes Diese Befunde erlauben, einen Pruritus anhand eines Algorithmus zu beurteilen. (Abb. 1). Der auf der Abbildung nicht erwähnte Fall von chronischen Kratzläsionen kann die Beurteilungen auf Primäreffloreszenzen verunmöglichen und findet sich sowohl bei juckender Dermatose wie auch bei inneren Erkrankungen und v.a. bei Prurigo-Erkrankungen (siehe Fallbeispiel unten) wie z.B. Lichen simplex.

Dem Pruritus auf primär nicht entzündeter Haut (Pruritus sine materia) liegen in bis zu 50% innere Erkrankungen zu Grunde. Differenzialdiagnostisch kommt eine fortgeschrittene terminale Niereninsuffizienz 30–90% in Frage, cholestatische Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose 80%, primär sklerosierende Cholangitis, medikamentöse Cholestase, extrahepatische Cholestase, Schwangerschaftscholestase), hämatologische oder lymphoproliferative Erkrankungen (Eisenmangel häufig, Hämochromatose, myelodysplastisches Syndrom, Polycythämia vera 50%, Morbus Hodgkin 30%, Non-Hodgkin-Lymphome oder solide Malignome 6%). Meta-

bolische/endokrinologische Erkrankungen (Hyperthyreose 4–7.5%, Hypothyreose, eher selten Diabetes mellitus 3%, Hyperparathyreoidismus, systemische Mastozytose, Karzinoid), neurologische Erkrankungen (Multiple Sklerose, Hirninfarkte, Hirntumoren), Infekte (HIV, Parasiten, fraglich Helicobacter), Anorexia nervosa, psychogen.

5% der Fälle von Pruritus auf primär nicht entzündeter Haut sind medikamentös bedingt. Dabei spielen Antibiotika wie Penicilline, Co-Trimoxazol, Metronidazol, Isoniazid eine Rolle aber auch Medikamente wie Opiate, Codein und Lipidsenker (Statine). Bei Pruritus sine materia sinnvolle Abklärungen sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Der Fall eines 83-jährigen Mannes, welcher seit fünf Jahren an Juckreiz leidet, vor allem an Armen und Beinen, am intensivsten am Abend mit dem ultimativen Bedürfnis zu kratzen (auslöffeln) illustriert eine Prurigo simplex chronica. Die Inspektion zeigt ein Schmetterlingszeichen, d.h. an den Stellen, die mit Kratzern nicht erreicht werden können, vor allem am Rücken findet sich eine intakte Haut, was darauf hinweist, dass keine primäre Hauteffloreszenzen vorhanden sind sondern die papulösen Hautveränderungen (Prurigoknötchen) durch Kratzen verursacht werden. Die Ätiologie ist unklar, wahrscheinlich uneinheitlich je nach Verlauf Form (akut-subakut-chronisch). Die Krankheit ist mit einer Vielzahl von inneren Erkrankungen assoziiert, häufig psychogen überlagert. In der Therapie ist das Wichtigste, dass der Patient am Weiterkratzen verhindert wird, zum Beispiel durch Anlegen von Zinkleimverbänden. Lokale Kortikosteroide können unter Okklusion angewendet werden oder intraläsionär injiziert werden. Antihistaminika sind eher wenig wirksam. Phototherapie, Kryotherapie, lokal Capsaicin und systemisch Dapson oder Thalidomid können wirksam sein.

Im Workshop gab **Prof. Dr. med. Diego Kyburz ein Update zur Therapie der RA**. Anhand eines Fallbeispiels wurden die Prinzipien zur Basistherapie, Wahl der initialen Basistherapie, Wahl der Basistherapie bei ungenügender Wirkung von MTX, Risikofaktoren für erosiv-destruktiven Verlauf, Therapieanpassung und spezielle Situationen besprochen. Vorgestellt wird eine 47 jährige Frau, die seit 3 Monaten an Schmerzen diverser Fingergelenke mit Schwellung leidet. Im Status Synovitiden einzelner PIP und MCP Gelenke beidseits, der „swollen joint count“ war 4 (SJC4), keine Psoriasis. Im Labor BSR 22 mm/h, CRP 1.4 mg/l, Röntgen der Hände unauffällig. Immunserologie: RF 27U/l, anti-CCP 44U/l (<10), Hepatitis B/C-Serologie negativ. Zur Diagnosestellung helfen die Klassifikationskriterien 2010 des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism. Mit einem Score von 8 Punkten kann die Diagnose einer seropositiven RA im Frühstadium gestellt werden.

Welche Basistherapie wird initial gewählt? Gemäss EULAR Guidelines 2010 mit Update 2013/4 ist MTX Therapie der Wahl, als Monotherapie oder in Kombination mit low dose Prednison, bei hoher Krankheitsaktivität evtl. konventionelle Kombinationstherapie beispielsweise mit Sulfasalazin. Bei Kontraindikation oder Intoleranz für MTX Leflunomid oder Sulfasalazin. Ziel Remission oder tiefe Krankheitsaktivität DAS 28 <=3.2 innert 3–6 Monaten. Wäre eine initiale Kombinationstherapie mit Biologika sinnvoll? Laut TEAR trial (Moreland et al.: Arthritis Rheum 2012) war das Ansprechen in der primären Kombination nach 24 Wochen zwar besser, aber nach step up Etanercept bei schlechtem Ansprechen

nach 6 Monaten waren die Resultate nach einem und zwei Jahren identisch. In der Praxis erfolgt der step up oft schon nach 3 Monaten, so dass der initiale Verzicht auf Biologika keinen Nachteil hat. Sofern es unter MTX zu einer Remission kommt, kann bei einem Rezidiv nach Absetzen wieder MTX eingesetzt werden. Dabei ist zu beachten, dass parenterales MTX effektiver ist als orales in gleicher Dosis (Braun et al.: Arthritis Rheum 2008). Insbesondere bildet die Resorption von Dosen über 15 mg ein Plateau, so dass eine Steigerung der p.o. Dosis darüber zu keiner adäquaten Steigerung der Serumkonzentration führt (Schiff et al.: Arthritis Rheum 2014).

Welche Basistherapie kann bei ungenügender Wirkung von MTX gewählt werden? EULAR Guidelines 2010 mit Update 2013/4. Beim Vorhandensein von Risikofaktoren (RF) Kombinationstherapie MTX mit Biologika. Vastesaeger et al. (Rheumatol 2009) konnte nachweisen, dass nur eine Population mit hohem Risiko von einer zusätzlichen anti-TNF Therapie gegenüber MTX alleine profitiert. Anti-TNF in Monotherapie sollen nicht angestrebt werden, da nicht signifikant besser als MTX Mono. Als Alternative kann eine konventionelle Kombinationstherapie (MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin) zu vergleichbaren klinischen Resultaten führen (O'Dell et al.: NEJM 2013). Die Wirksamkeit von Biologika sowie deren Nebenwirkungen sind vergleichbar (Abatacept, Adalimumab (ADA), Etanercept, Infliximab, Rituximab Singh et al.: Cochrane Library 2010). Zusätzlich zu diesen sind zur RA-Therapie zugelassen Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab und Tofacitinib (kleinmolekulare Substanz, Januskinase-Hemmer). Infektionen traten bei allen anti-TFN in den ersten 6 Monaten mit OR 1.8 gehäuft auf, sinken aber über zwei Jahre auf OR 1 ab (Galloway et al.: Rheumatol 2010). In der ADACTA Studie konnte ein Vorteil von Tocilizumab gegenüber ADA, beide als Monotherapie, nachgewiesen werden mit einer Verbesserung der DAS28-Veränderungen von -3.3 vs. -1.8, $p < 0.0001$ (Gabay et al. EULAR 2012). Ohne RF genügt Wechsel auf anderes konventionelles Basistherapeutikum als Mono- oder Kombinationstherapie.

Welches sind die bekannten RF für erosiv-destruktiven Verlauf? Rheumafaktoren und anti-CCP AK, v.a. bei hohem Titer, hohe Krankheitsaktivität (CRP, SJC, DAS28), frühes Auftreten von Erosionen.

Welche Therapieanpassungen (Treat to target) sind sinnvoll? Bei stabiler steroidfreier Remission unter Kombination Basis-Biologika können gemäss EULAR Biologika reduziert werden, gemäss PRESERVE ohne Nachteil (Smolen et al.: Lancet 2013). Besonders bei Patienten mit früher RA und gutem Ansprechen auf Basis-Biologika Kombination kann auch nach totalem Absetzen der Biologika mit Remissionsraten um 60% gerechnet werden (OPTIMA; Smolen et al.: Lancet 2014). Bei Patienten mit langjähriger RA aber über 6 Monate anhaltender Remission unter MTX/ADA führte das Absetzen von ADA zum Abfall der Remissionsrate auf unter 50% nach einem Jahr, Wiedereinsetzen von ADA aber bei allen zur erneuten Remission. Bei einer tiefen Remission mit DAS28 < 1.98 traten Rezidive signifikant seltener auf als bei „normaler“ Remission mit $1.98 \leq \text{DAS28} < 2.6$ (Tanaka et al.: Ann Rheum Dis 2014).

Was ist bei RA und Familienplanung zu beachten? In der SS meist reduzierte entzündliche Aktivität und Rezidiv postpartal. Meist muss eine Basistherapie in der SS weitergeführt werden. Ungenügende Datenlage zu Basistherapie in der SS. Verträglich

in der SS sind: - Hydroxychloroquin, keine Evidenz für ein fötales oder maternales Risiko bei Dosis bis 400 mg/d. – Sulfasalazin bis 2 g/d., Risiko der Folsäure-Depletion beim Föten. – Steroide, gering erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Im 2. Trimenon $< 15\text{mg/d}$. – NSAR, nach 32. SSW kontraindiziert wegen Risiko einer Konstriktion des Ductus arteriosus und fötale Nierenfunktionsstörung. – Azathioprin und Cyclosporin wären verträglich aber nicht üblich bei RA. Kontraindiziert sind Methotrexat (teratogen, 3 Monate vor Konzeption bei Mann und Frau stoppen), Leflunomid (teratogen in Tierstudien, Stopp vor Konzeption, Wash out mit Cholestyramin 3×8 g/d für 11 d) und Tofacitinib (teratogen, 6 Wochen vor Konzeption stoppen). Biologika in der SS: Bei den TNF-Blockern bisher keine erhöhte Teratogenität beobachtet, komplette Antikörper passieren Plazenta im 3. Trimenon, Etanercept hat minimale transplazentare Passage, Certolizumab kein aktiver Transfer. Bei positivem SS-Test absetzen, bei hoher Krankheitsaktivität Einsatz nach Nutzen-Risiko Abwägung. Rituximab soll 6 Monate, Tocilizumab 3 Monate und Abatacept 10 Wochen vor SS abgesetzt werden. Zusammenfassend soll eine möglichst gute Suppression der entzündlichen Aktivität vor der SS angestrebt werden, Einsatz der erlaubten Basismedikamente, bei ungenügender Krankheitskontrolle TNF-Blocker bis SS eingetreten ist, während SS Einsatz von Prednison je nach Aktivität.

Vorgehen bei Hepatitis B/C. Bei HBs Ag pos. Prophylaxe mit Lamivudine 100mg/d, bei HBs Ag neg. HBV DNA bestimmen, falls positiv Rücksprache mit Hepatologen. Gefahr der Reaktivierung unter Rituximab und Abatacept besonders hoch. HCV Rücksprache mit Hepatologen bezüglich Behandlungsindikation.

Impfungen. Keine Lebendimpfungen bei immunsuppressiver Therapie und Prednison > 20 mg/d. Absetzen der immunsuppressiven Therapie 3 Monate vor Lebendimpfung (Leflunomid auswaschen, Rituximab 12 Monate).

Im **Workshop Arthrose: Update 2015** erarbeitete **Dr. med. Lukas Wildi** einen Überblick über den aktuellen Stand des Wissens. Als Aufhänger dienten jeweils typische klinische Situationen.

65 jährige Frau mit einfacher, wenig fortgeschrittener Kniearthrose: Was tun? Diagnostik klinisch. Typische Lokalisationen sind Fingermittel- und Endgelenke, Daumensattelgelenke, Hüfte, Knie, Grosszehengrundgelenke, Facettengelenke HWS und LWS, alle übrigen Orte weisen auf sekundäre Ursache hin. Belastungsschmerz, Anlauf- und Ermüdungsschmerz. Anfänglich oft keine sicht- oder tastbaren Veränderungen. Kein Röntgen, kein MRI. Therapie: Angst nehmen, Informationsbroschüren Rheumaliga (<http://www.rheumaliga-shop.ch/de/publikationen/arthrose.html>), Instruktion Gelenkschutzmassnahmen, bei muskulärer Insuffizienz Physiotherapie. Stellenwert Chondroprotektiva (Chondroitinsulfat, Glucosaminsulfat als Sulfat Quelle (nicht HCl!) sowie Hyaluronsäure? Zwei Aspekte – Symptomatik, – struktureller Einfluss. Bezüglich Symptomatik sind die neuen Guidelines widersprüchlich, OARSI 2014 negativ, ESCEO 2014 positiv, Cochrane 2015 negativ. Der Referent hält damit eine Probetherapie über 6 Monate für vertretbar mit Fortsetzung bei gutem Ansprechen. Bezüglich Struktur konnte eine australische randomisierte Placebo-kontrollierte Studie für die Kombination Glucosaminsulfat 1500 mg und Chondroitinsulfat 800 mg/d über 2 Jahre eine signifikante Reduktion der Abnahme des Kniegelenkspaltes nachweisen (Fransen et al.: Ann Rheum Dis 2015). Teilnehmer berichten über Nebenwirkungen v.a. in Form von Durchfällen.

76 jähriger Mann mit fortgeschrittener Arthrose, DM2, Niereninsuffizienz Grad IV, Herzinsuffizienz NYHA III, Adipositas und Leberzirrhose Child A. Was kommt in Frage, wenn für die übliche Therapie Kontraindikationen bestehen? Gegen Schmerzen kommt Metamizol in Frage, das bei Leber- und Niereninsuffizienz, solange nicht in Endphase, gegeben werden kann. Opioide nur mit grosser Zurückhaltung. Knochengesundheit essentiell für Prognose der Arthrose, Kontrolle und aggressive Korrektur von Calcium, Phosphat, Vitamin D inkl. 1,25-Vitamin D und Parathormon. Gehstock sinnvoll, ev. Schienen.

40 jährige Frau mit fortgeschrittener Arthrose, konservative Optionen ausgeschöpft. Heute Revival von Umstellungsosteotomie, welche die spätere Möglichkeit der Implantation einer Prothese nicht mindert. Optimale Voraussetzungen dafür sind Alter <60 Jahre, <12 Grad Achsabweichung, rein unikompartimentale Arthrose, ligamentäre Stabilität, präoperativer ROM <90 Grad, Gewicht maximal 1.32 * Idealgewicht. Survival nach 5 Jahren 87–90%, 10 Jahre 57–65%. Eine revolutionäre, aber noch experimentelle neue Methode kommt aus den Niederlanden: Eine Knie-distraktion während 2 Monaten mittels Fixateur extern (Intema et al. Ann Rheum Dis 2011) führt zu signifikanter Zunahme der Knorpeldicke resp. des Gelenkspaltes nach einem Jahr.

Das beleidigte Knie. Ein massives Knochenmarködem im MRI bei einer 76 jährigen Patientin gibt Hinweise auf Vitamin D-Mangel (18 µg/l). Behandlung mit a.) Speicherfüllung: Die oft hohe Dosis berechnet sich nach $([\text{Zielspiegel (30 bis 50 µg/l)} - \text{Istspiegel in µg/l}] * 100 \text{ IE} * 90)$, z.B. $30 - 18 * 100 * 90 = 108\,000 \text{ IE b.)}$ Unterhalt pragmatisch 1000 IE/d. Der Referent insistiert, dass die Substitution kon-

sequent durchgeführt werden muss. Zusätzlich zu Vitamin D soll Harnsäure (Gicht) und Ferritin (Hämochromatose) bestimmt werden.

Das biologische Knie. Immer mehr Patienten erkundigen sich nach Möglichkeiten einer biologischen Behandlung. Empfohlen kann eine Optimierung des Gewichts werden, moderate körperliche Aktivität. Teufelskrallen (*Harpagophytum procumbens*) ist zugelassen, hat schmerz- und entzündungshemmende Wirkung analog NSAR, allerdings mit schmaler therapeutischer Breite. Omega-3-Fettsäuren hemmen Prostaglandinsynthese und Aktivität von Metalloproteinase (Nat Rev Rheumatol 2012). Für die Injektion von Plättchen-reichem Plasma gibt es zwar Daten bezüglich Schmerz, Steifigkeit und Funktion (Patel et al.: Am J Sports Med 2013), allerdings wurde dort eine von Leukozyten gereinigte, hohe Plättchendosis verwendet und sind die rechtlichen Aspekte nicht geklärt.

Die brennenden Finger. Die erosive Fingerpolyarthrose weist eine stark variable Dynamik auf. Zur Abklärung gehört eine Bestimmung von Vitamin D und Harnsäure. In der Behandlung kann insbesondere bei hoher entzündlicher Aktivität nach Versagen einer Behandlung mit NSAR oder Steroiden der Einsatz von Hydrochloroquin (Plaquenil®) versucht werden, die Datenlage ist allerdings schwach; 1995 wurden vielversprechende offene Resultate publiziert, ein Studienprotokoll besteht seit 2014. In Analogie zu Kniearthrose gibt es Hinweise für Wirksamkeit von Methotrexat und Kolchizin.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: Symposium für die Praxis Rheuma Top 2015, 20.–21.8.2015, Pfäffikon