

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Prognose und Sozialmedizinische Konsequenzen
der chronischen Polyarthritis**
16./17. März 2012, Baden
Extended Abstracts der Vorträge

**RANK und RANKL – Von Knochen zum
Mammakarzinom**

V. Sigl, D. Schramek, J. M. Penninger

**Abbildung des medizinischen Leistungsgeschehens
im österreichischen LKF-System am Beispiel der
Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012**

S. Becker, M. Wollny, A. Krüger

Aktuelles:

**Osteoporose: Phasengerechte Therapie & Neues
aus der Zellbiologie**

M. Birkhäuser, C. De Geyter, G. Finkenstedt, L. Hofbauer,
C. Meier, S. Scharla, P. Stute, V. Ziller, P. Hadji

RUBRIKEN

Kongressbericht: Seefeld, 19.–22. Jänner 2012;
Rheuma-Wintersymposium 2012 – Update Rheumatologie
(M. Herold)

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

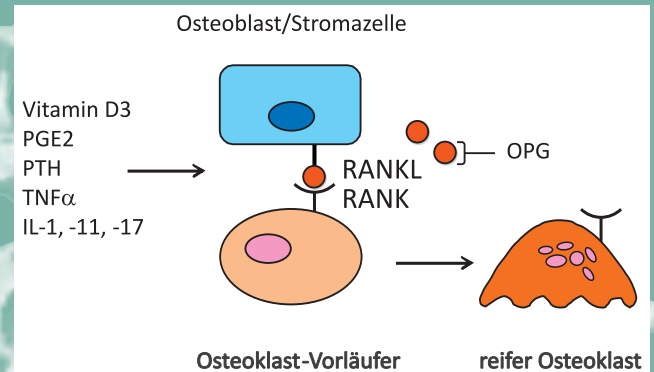
Für Sie gelesen

Pharma-News

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



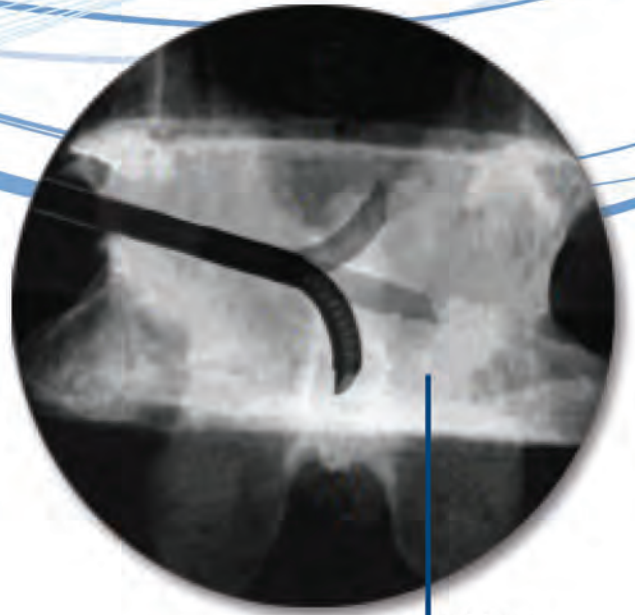
Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Radiofrequenz-Kyphoplastie

- ▶ minimal-invasiver Eingriff
- ▶ Unipedikulärer Zugang
- ▶ Schaffen von kleinen Kavitäten durch navigierbares Osteotom
- ▶ Ultrahoch-visköser Zement
- ▶ Knopfdruck-gesteuerte Zementapplikation
- ▶ keine Hände im Strahlengang



MidLine
Osteotom

RF - Kyphoplastie von DFine alles unter Kontrolle



DFINE

Redefining the Treatment of Vertebral Pathologies

DFine Europe GmbH

Dynamostr. 3 | 68165 Mannheim

T: +49 (0) 621 820 905 00 | F: +49 (0) 621 820 905 77

info@dfine.eu | www.dfine.eu



Editorial E. Wagner	5
Prognose und Sozialmedizinische Konsequenzen der chronischen Polyarthrit 16./17. März 2012, Baden Extended Abstracts der Vorträge	7
RANK und RANKL – Von Knochen zum Mammarkarzinom V. Sigl, D. Schramek, J. M. Penninger	27
Abbildung des medizinischen Leistungsgeschehens im österreichischen LKF-System am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012 S. Becker, M. Wollny, A. Krüger	33
Aktuelles	
Osteoporose: Phasengerechte Therapie & Neues aus der Zellbiologie M. Birkhäuser, C. De Geyter, G. Finkenstedt, L. Hofbauer, C. Meier, S. Scharla, P. Stute, V. Ziller, P. Hadji	42
RUBRIKEN	
Kongressbericht: Rheuma-Wintersymposium 2012 – Update Rheumatologie Seefeld, 19.–22. Jänner 2012 M. Herold	38
Mitteilungen der Gesellschaften	47
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	50
Osteologie – P. Mikosch	52
Für Sie gelesen	54
Pharma-News	58
Impressum	U3
Titelbild: Schematische Darstellung der Regulation der Osteoklastogenese. Im Knochen wird durch einige Zytokine, Hormone, Vitamin D₃ oder PGE₂ die Expression von RANKL in Osteoblasten/Stromazellen stimuliert. Membrangebundenes RANKL auf Osteoblasten/Stromazellen bindet an RANK auf Osteoklasten-Vorläuferzellen. Dadurch wird die Differenzierung der Osteoklasten-Vorläuferzellen in reife Osteoklasten ausgelöst. OPG, als Köderrezeptor, bindet an RANKL und kann diesen Differenzierungsprozess inhibieren. PGE₂: Prostaglandin E₂; PTH: Parathormon; TNFα: Tumornekrosefaktor alpha; IL: Interleukin; OPG: Osteoprotegerin.; Abb. 1 aus Sigl V, Schramek D, Penninger JM: RANK und RANKL – Von Knochen zum Mammarkarzinom, S. 28	

Herausgeber: H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
M. A. Dambacher, Zollikerberg
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien

R. W. Gasser, Innsbruck
S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg

Danke für 1 Jahr Vertrauen!

8.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
über 100.000
europaweit¹



Gelbe Box
(RE1)



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die chronische Polyarthrititis kann neben der destruktiven Gelenkentzündung auch durch Organmitbeteiligung, Komorbiditäten und Therapiefolgen (wie z. B. die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose) Funktionalität, Lebensqualität und Lebenserwartung einschränken. Zur Mortalität fand Wolfe (1994) eine Verdoppelung des Risikos bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis, wobei hier kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen dominierten. Prognostische Bedeutung in Hinblick auf die radiologische Progression und damit auf die Funktion (gemessen z. B. am Health Assessment Questionnaire) haben unter anderem die Zahl der betroffenen Gelenke sowie die Höhe des C-reaktiven Proteins und des Rheumafaktortiters. Die sozialmedizinischen Folgen der Erkrankung sind erheblich. 1982 zeigte Mäkisara, dass 50 % aller Patienten mit CP nach 10 und nur 33 % nach 15 Krankheitsjahren arbeitsfähig waren. Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten steht eine bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität und damit der Prognose zur Verfügung.

Bis in die 1980er-Jahre waren die Möglichkeiten einer Basistherapie sehr beschränkt; die breite Einführung von Methotrexat und die laufenden Erfahrungen insbesondere mit der höheren Dosierung (bis 25 mg/Woche) konnten Erfolge in der Entzündungskontrolle zeitigen. Methotrexat wurde zum First-line-Medikament in dieser Indikation. Die Einführung der Biologika vor etwa 10 Jahren hat nun die Chancen auf Erreichung einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission weiter erhöht. Damit tritt die Verminderung von sozialmedizinischen Folgen der Erkrankung wieder in den Vordergrund: Krankenstände, Frühpensionierungen, verminderte Chancen am Arbeitsplatz, Krankheitskosten.

Das am **16. und 17. März 2012** stattfindende Symposium „Prognose und sozialmedizinische Konsequenzen der chronischen Polyarthrititis“ des Instituts für Rheumatologie der Kurstadt Baden, dessen Vortragszusammenfassungen nun publiziert sind, soll einen Überblick über die derzeit aktuellen sozialmedizinischen Daten in Österreich, Deutschland und international geben, weiters die klinischen Messparameter der Krankheitsaktivität und die prognosedeterminierenden Faktoren beschreiben (wie z. B. Komorbiditäten, Labor) und – von hoher Wichtigkeit – auch die Patientensicht und ihre Erwartungen betrachten.

Ihr

Prim. Dr. Ernst Wagner

RSKA Baden der NÖGKK, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden



Prim. Dr. Ernst Wagner



„MEIN KNOCHEN LEBT!“



PROTELOS®
Täglich an den Knochen denken

Fachkurzinformation siehe Seite 26



Prognose und Sozialmedizinische Konsequenzen der chronischen Polyarthrit

16./17. März 2012, Baden

Extended Abstracts der Vorträge

Labor und Prognose

M. Herold

Laborparameter sind nützliche Befunde in der Abklärung und Betreuung von Patienten mit rheumatischen Beschwerden. Laborwerte bestätigen oder widerlegen eine klinische Verdachtsdiagnose und können dazu beitragen, das Krankheitsrisiko und die Progredienz der Symptome abzuschätzen.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein sind zwar unspezifische Entzündungsmarker, gelten aber in der Verlaufsbeobachtung der chronischen Polyarthrit (CP; auch rheumatoide Arthritis [RA]) als die am häufigsten verwendeten Laborparameter zur Abschätzung der Arthritisaktivität. BSG und CRP korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Anhaltend hohe Werte gelten als prognostisch ungünstige Zeichen in Bezug auf die radiologische Progredienz der Gelenkzerstörung.

Autoantikörper sind das labordiagnostische Merkmal von Autoimmunerkrankungen.

Bei der RA sind Rheumafaktoraktivität (RF) und positive Antikörper gegen zyklisch zitruillierte Peptide und Proteine (ACPA) die spezifischsten serologischen Merkmale. Rheumafaktoraktivität kann in allen Immunglobulinklassen beobachtet werden. Für die Diagnose der RA ist das Vorhandensein von Rheumafaktoren vom Typ IgM entscheidend. Die Bestimmung der Rheumafaktoraktivität von anderen Immunglobulinklassen ist von keiner praktischen Bedeutung. Hoch positive RF-Aktivität, radiologisch erkennbare Erosionen und positiver Befund im genetischen Marker HLA-DR4 gelten als Hinweis für einen aggressiven und schwer therapierbaren Krankheitsverlauf. Auch hoch positive ACPA sind eher mit einem aggressiven Krankheitsverlauf der RA assoziiert.

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind die am häufigsten bestimmten Autoantikörper bei anderen Autoimmunerkrankungen. Auch bei der RA sind sie häufig ge-

sehene Begleitbefunde, denen aber keine zusätzliche Bedeutung zukommt. Ausgenommen ist die ANA-Bildung unter medikamentöser Therapie. Vor allem unter Behandlung mit Biologika vom Typ der TNF-Hemmer wurde die Bildung von ANA im Laufe der Therapie beobachtet. Steigende ANA-Konzentrationen unter Anti-TNF-Hemmern können Hinweis für die Entwicklung eines medikamentös induzierten Lupus sein.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold
Universitätsklinik für Innere Medizin 1
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at,
manfred.herold@uki.at

Sozialmedizinische Parameter aus den Sozialversicherungsdaten

B. Reichardt

■ Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) führt bei den Betroffenen – vor allem ohne adäquate Behandlung – zu einem drastischen Verlust an Lebensqualität. Durch die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten kann die Krankheitsprogression verhindert oder zumindest verlangsamt werden. Mit der Verfügbarkeit der TNF-Blocker und anderer Biologika hat sich eine zusätzliche Perspektive für die Patienten eröffnet. Zielsetzung im Management der RA ist eine frühzeitige Diagnosestellung, der Therapiebeginn mit Methotrexat und frühzeitige Umstellung auf einen TNF-Blocker, wenn der Therapieerfolg mit einem DMARD nicht zufriedenstellend ist.

Während der Patientennutzen einer frühzeitigen Diagnosestellung und adäquaten Stufentherapie in klinischen Studien gut dokumentiert ist, wird die breite Umsetzung in die klinische (Routine-) Praxis oft infrage gestellt:

- Wird die Diagnose RA rechtzeitig = frühzeitig gestellt?
- Ist die Effektivität der Versorgung mit Biologika gegeben?

Da die RA zu einer deutlichen Beeinträchtigung in der Bewältigung des täglichen Lebens führen kann, wurden auch die Parameter Krankenstandstage, vorzeitige Pensionierungen, Krankenhausaufenthalte und Einkommen inkludiert.

Die Zielsetzung der Versorgungsanalyse von RA-Patienten mit den Daten der Burgenländischen Gebietskrankenkasse (BGKK), der Niederösterreichischen Gebietskrankenkasse (NÖGKK) und der Sozialversicherungsanstalt der Gewerblichen Wirtschaft (SVA) ist, die Daten der Realversorgung von RA-Patienten darzustellen und die Verfügbarkeit von sozialmedizinisch relevanten Parametern aufzuzeigen.

Da ein Teil der analysierten Parameter nicht über Datenbankauswertungen, sondern nur als Einzelabfrage verfügbar ist, ist die vorliegende Erhebung nicht routinemäßig und nur mit großem Personalaufwand durchführbar. Die Daten der angeführten drei SV-Träger inkludieren

allerdings 2,0 Mio. Anspruchsberechtigte und sollten somit eine repräsentative Stichprobe darstellen, deren Ergebnisse auch für Gesamtösterreich Gültigkeit haben sollten.

Datenbasis sind die Abrechnungsdaten, die Arzneimittelbewilligungsdatenbank und die Anspruchsberechtigtenbank. In die Analyse wurden jene Patienten mit RA inkludiert, die im 1. Halbjahr 2010 mit einem TNF-Blocker auf Kassenkosten versorgt wurden. Durch die unterschiedlichen Gesetzesgrundlagen der Gebietskrankenkassen und der SVA können nicht alle Parameter sinnvoll erhoben werden.

■ Prävalenz vs. Versorgungsprävalenz

Die Prävalenz der RA liegt in Österreich bei 0,47 % der erwachsenen Bevölkerung, und eine Biologikatherapie sollte bei ca. 10 % der diagnostizierten Patienten durchgeführt werden [1]. Im 1. Halbjahr 2010 wurden 1000 RA-Patienten mit einem TNF-Blocker versorgt. Das entspricht 13,7 % der postulierten RA-Patienten an den 1,584.294 erwachsenen Anspruchsberechtigten der 3 SV-Träger.

■ Inzidenzalter der Versorgung mit TNF-Blockern

In klinischen Studien konnten die Wirksamkeit und der Patientennutzen einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie mit einem TNF-Blocker nach DMARD-Versagen gezeigt werden. Das Durchschnittsalter der Patienten in diesen klinischen Studien liegt bei Therapiebeginn bei 50–55 Jahren [2–4]. Das Einstellungsalter der Realversorgung liegt für 392 inzidente TNF-Blocker-Patienten bei 54,8 Jahren.

■ Arbeitsunfähigkeitsmeldungen, Krankenstand

Von 84 RA-Patienten liegt eine Arbeitsunfähigkeitsmeldung (AU) für das 1. Halb-

jahr 2010 vor. Das sind 33 % der unselbstständig Beschäftigten und Arbeitslosen für diesen Parameter von 794 RA-Patienten der BGKK und NÖGKK (Arbeitslose können aufgrund ihrer Arbeitswilligkeit und Arbeitsfähigkeit beim AMS eine Art Krankenstand verursachen. Während dieser Zeit ruht der Arbeitslosengeldanspruch und sie beziehen Krankengeld). Der Vergleich der Krankenstandstage dieser 84 RA-Patienten zu einem Durchschnittswert eines alters- und geschlechtsstandardisierten Kontrollkollektivs zeigt, dass die RA-Patienten im 1. Halbjahr 2010 5,8 gemeldete AU-Tage haben und die vergleichbare Kontrollgruppe 8,9 Tage.

■ Versichertenverhältnis

Von 794 RA-Patienten der BGKK und NÖGKK wurde das Versichertenverhältnis ermittelt. Dieses zeigt einen Anteil von 28 % in der Kategorie krankheitsbedingter Erwerbsunfähigkeit.

■ Einkommensunterschied von RA-Patienten

Bei 224 RA-Patienten mit Verfügbarkeit von Angaben zum sozialversicherungspflichtigen Einkommen liegt der Durchschnittswert bei € 1812. Der alters- und geschlechtsstandardisierte Vergleichswert für alle Anspruchsberechtigten der BGKK und NÖGKK liegt bei € 1749.

■ Krankenhausaufenthalte

Der Vergleich der durchschnittlichen Krankenhaustage der mit TNF-Blocker versorgten RA-Patienten zu einem Durchschnittswert eines Kollektivs gleichen Alters und Geschlechts wird als Parameter der Krankheitslast von RA-Patienten herangezogen. Die 746 RA-Patienten der BGKK und NÖGKK mit stationären Aufenthalten verbrachten im 1. Halbjahr 2010 durchschnittlich 1,9 Tage im Krankenhaus, während der Durchschnittswert über alle KH-Aufenthalte bei 3,6 Tagen liegt.

■ Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Analyse wurde versucht, sozialmedizinisch relevante Aspekte von RA-Patienten aus den Datenbanken der SV-Träger zu erheben und zu quantifizieren. Dies wurde nach meinem Informationsstand in dieser Granulierung und mit Diagnosenbezug zur RA noch nie gemacht. Ein gelegentlich postulierter dringender Handlungsbedarf für die Entscheidungsträger im Gesundheitssystem, vor allem die Ärzte für Allgemeinmedizin, kann aus den Ergebnisdaten nicht abgeleitet werden. Die Analyse zeigt in den

Parametern Prävalenz der Versorgung mit TNF-Blockern, Inzidenzalter, Krankenstandstage, Einkommen und Krankenhausaufenthaltsdauer keine negativen Abweichungen zu den beschriebenen Kontrollgruppen.

Literatur:

1. Kobelt G, Kasteng F. Access to Innovative Treatments in Rheumatoid Arthritis in Europe (EFPIA). <http://www.lif.se/default.aspx?id=44400> [letzter Zugriff: 27.01.2012].
2. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al.; STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 503–9.

3. Choy EH, Smith CM, Farewell V, et al.; CARDERA (Combination Anti-Rheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis) Trial Group. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 656–63.

4. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (2 Suppl): S126–35.

Korrespondenzadresse:

DI Berthold Reichardt
Burgenländische Gebietskrankenkasse
A-7000 Eisenstadt, Esterhazyplatz 3
E-Mail: berthold.reichardt@bgkk.at

Schneller Erfolg.¹ Schnelle Entscheidung.²

Woche 1

Woche 6

Woche 12

Cimzia®, das einzige PEGylierte Biologikum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, bietet

- ihren RA-PatientInnen mit hoher Wahrscheinlichkeit einen schnellen Erfolg¹
- und ermöglicht Ihnen, eine schnelle Entscheidung zur weiteren Therapie treffen zu können.^{2,3}



¹ E. Keystone et al, *Arthritis & Rheumatism* 2008, (58), 3319–3329
² K. Krüger et al, 2009 DGRh, RA 18
³ Smolen J, et. al., *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 965–975



Aktuelle Trends sozialmedizinischer Folgen der rheumatoiden Arthritis in Deutschland

W. Mau

■ Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) hat vielfältige Folgen, die sich nach der „Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit“ (ICF) der Weltgesundheitsorganisation einordnen lassen.

Sozialmedizinische Folgen (Teilhabe nach ICF) gehören zu den wichtigsten Auswirkungen (Outcomes) rheumatischer Erkrankungen sowohl für das Individuum als auch für die Solidargemeinschaft. Sie geben Veranlassung zu vielfältigen Leistungen im sozialen Sicherungssystem, insbesondere in der Kranken-, Renten- und Pflegeversicherung. Die meisten Untersuchungen betreffen Einschränkungen der Erwerbstätigkeit mit Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderung, auf denen der Fokus dieses Beitrags liegt. Diese Krankheitsfolgen hängen in erheblichem Ausmaß von (inter-) national variierenden Rahmenbedingungen ab wie:

- Verfügbarkeit von Ganztags- und Teilzeitarbeitsplätzen,
- Beschäftigungsmöglichkeiten für Menschen mit Behinderungen,
- Sozialgesetzgebung und
- privater sozialer Absicherung.

Bei der Erwerbstätigkeit reicht das Spektrum normaler Produktivität über Präsentismus und gelegentlichem Absentismus bis zum permanenten Absentismus. Während es an Daten zum Präsentismus (= Präsenz am Arbeitsplatz mit krankheitsbedingt verminderter Arbeitsquantität und/oder -qualität) bei RA in Deutschland mangelt, liegen aus verschiedenen Quellen relevante Informationen zu Absentismus in den vergangenen 10 Jahren vor, insbesondere zu Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsminderung und indirekten Krankheitskosten durch Produktivitätsausfall.

■ Arbeitsunfähigkeit

Nach der Krankheitsartenstatistik des Bundesverbandes der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), der größten gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland,

ist von 2002 bis 2008 eine Verminderung der AU-Fälle wegen RA um 8 % und eine Reduktion der AU-Tage wegen RA um 34 % zu verzeichnen. Diese Größenordnung entspricht der Entwicklung der AU-Fälle und -Dauer wegen aller Diagnosen in dem berichteten Zeitraum.

Wenn nur Patienten betrachtet werden, die in fachrheumatologischer Behandlung in den deutschen Rheumazentren waren, stellt sich eine deutlich positivere Entwicklung dar: Die AU-Häufigkeit in den vergangenen 12 Monaten reduzierte sich von 1997 bis 2007 um 31 %, die durchschnittliche AU-Dauer bei RA-Kranken mit mindestens einer AU-Episode verminderte sich in diesem Zeitraum um 53 % und die AU-Dauer bei allen Beschäftigten mit einer rheumatoiden Arthritis zeigte eine Minderung um 68 %.

Mitte der 1990er-Jahre waren im 1. Jahr der RA 76 % der Erwerbstätigen mindestens einmal arbeitsunfähig. Deutlich günstiger stellte sich dies im Jahr 2007 dar: mindestens eine Arbeitsunfähigkeit in den ersten 2 Krankheitsjahren bei 35 % der erwerbstätigen RA-Kranken.

■ Erwerbstätigkeit und Erwerbsminderungsrenten

Wenn alle Formen der temporären oder dauerhaften Aufgabe der Erwerbstätigkeit integriert werden und nur die Erwerbstätigkeitsraten bei RA-Kranken und vergleichbaren Personen in der Bevölkerung untersucht werden, zeigen sich deutliche Unterschiede. In Westdeutschland ist nach bestehender RA > 10 Jahre die Erwerbstätigkeit bei Männern um 32 % und bei Frauen um 43 % reduziert. Besonders ungünstig ist das Zusammenwirken von langer Krankheitsdauer, Geschlecht, geringem Bildungsstand und ungünstigem Arbeitsmarkt mit hoher Arbeitslosenquote: Bei Frauen mit maximal 9 Jahren Schulbildung in Ost-Deutschland war die Erwerbstätigkeit um 45 % gegenüber vergleichbaren Frauen in der Bevölkerung reduziert, bei Männern mit > 9 Jahren Schulbildung in West-Deutschland nur um 12 %.

Das mittlere Alter bei den Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von RA beträgt bei Frauen 50,2 Jahre und bei Männern 52,3 Jahre. Die höchste Inzidenzrate im erwerbsfähigen Alter liegt in der Altersgruppe von 55–59 Jahren bei 181 Neuerberentungen wegen RA pro 1 Million weibliche Rentenversicherte, bei Männern dagegen nur bei 90 Fällen.

Bei prospektiven Langzeituntersuchungen von Erwerbstätigen mit einer mittleren Dauer der RA von 7 Monaten war im Jahr 2002 eine kumulative Häufigkeit der Berentung wegen RA nach einem Jahr bei 5 % und nach 2 Jahren bei 15 %, nach 3 Jahren bei 20 % und nach 6,5 Jahren bei 28 % festzustellen. Dagegen ergaben Querschnittsuntersuchungen von ambulant-rheumatologisch betreuten RA-Kranken < 65 Jahre in der rheumatologischen Kerndokumentation im Jahr 2002 zwar günstigere, aber dennoch hohe Häufigkeiten der Erwerbsminderungsrenten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer:

- < 5 Jahre 12 %,
- 5–10 Jahre 22 % und
- > 10 Jahre 40 %.

Obwohl vom Gesetzgeber in Deutschland bei Gefährdung der Erwerbsfähigkeit Leistungen zur Rehabilitation vorgesehen sind, werden sie nicht konsequent durchgeführt. Etwa die Hälfte der Versicherten, die wegen entzündlicher Polyarthropathien erstmals eine Erwerbsminderungsrente erhalten, hatten in den vorausgegangenen 5 Jahren keine stationären medizinischen Rehabilitationsleistungen erhalten. Offen ist, ob dies ausschließlich über eine negative Rehabilitationsprognose erklärbar ist.

■ Indirekte Kosten durch Produktivitätsausfall

Die so genannten indirekten Krankheitskosten durch Produktivitätsausfall, vor allem durch Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderungsrenten, übersteigen die direkten Kosten vor allem durch Therapie bei RA-Kranken im erwerbsfähigen Alter. Sie entstehen nicht erst im späte-

ren Verlauf der Erkrankung, sondern erreichen bereits in den ersten Krankheitsjahren ein erhebliches Ausmaß. Bereits innerhalb der ersten 2–3 Krankheitsjahre ist mit jährlichen indirekten Kosten von durchschnittlich € 10.400 zu rechnen. Während in dieser frühen Krankheitsphase die Kostenkomponente der Arbeitsunfähigkeit überwiegt, dominieren im weiteren Krankheitsverlauf die indirekten Kosten durch Erwerbsminderung. Die indirekten Kosten sind in erheblichem Ausmaß von dem Funktionsstatus der Patienten und von der Berechnungsmethode abhängig. Während konservative Schätzungen nach dem so genannten Friktionskostenansatz geringere Beträge ergeben, bildet der so genannte Humankapitalansatz die gesellschaftliche Perspektive mit höheren Kosten ab. Bei geringer Funktionseinschränkung (Funktionskapazität > 70 nach dem Funktionsfragebogen Hannover-FFBH) liegen die mittleren indirekten Kosten bei € 1608–5587 pro Patient und Jahr, bei mittlerer Funktionseinschränkung (FFBH 51–70) bei € 5231–15.919 pro Patient und Jahr und bei ausgeprägter Funktionseinschrän-

kung (FFBH ≤ 50) bei € 10.621–26.513 pro Patient und Jahr.

■ Verbesserung der Erwerbstätigkeit und Reduktion der indirekten Kosten unter Antirheumatika

Internationale Studien belegen die günstigen Effekte einer innovativen antirheumatischen Therapie auf die Erwerbstätigkeit und die Kosten.

Die Kombination von MTX, SAS, HCQ und Prednisolon führte zu einem deutlich geringeren Produktivitätsausfall als die Monotherapie von Basistherapeutika (12,4 vs. 32,2 Tage pro Jahr). Biologika-Therapien wie die TNF α -Blocker in Kombination mit klassischen Basistherapeutika (in der Regel MTX) reduzieren sowohl im frühen als auch fortgeschrittenen Krankheitsverlauf Präsentismus, Arbeitsunfähigkeit und die Aufgabe der Erwerbstätigkeit.

Das führt zu einer deutlichen Reduktion indirekter Kosten, z. B. in Höhe von ca. £ 3000/Jahr bei früher RA. Bei 5-jähriger TNF α -Blocker-Therapie der RA wurde aufgrund von bevölkerungsbasierten Registerdaten in Schweden eine Verminderung indirekter Kosten in Höhe von ca. 40 % der Kosten für die Biologika-Therapie ermittelt.

Die dargestellten Daten verdeutlichen die erheblichen sozialmedizinischen Folgen der RA, die Möglichkeit ihrer Reduktion durch innovative Therapiestrategien und damit die Notwendigkeit, entsprechende Ressourcen einzuplanen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Wilfried Mau
Institut für Rehabilitationsmedizin
Medizinische Fakultät
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
D-06112 Halle (Saale),
Magdeburger Straße 8
E-Mail:
wilfried.mau@medizin.uni-halle.de

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹



VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEOANABOLE WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1 Jiang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2 Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19. 3 Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

Lilly

Public-Health-Aspekte der rheumatoiden Arthritis (RA)

A. Rieder

Public-Health-Strategien, um eine bevölkerungsbezogene Krankheitskontrolle/ Krankheitsbewältigung besonders chronischer Erkrankungen zu erreichen, sind generell 4 Bereichen zuzuordnen, in denen Schwerpunkte im Gesundheitswesen zu sehen und zu setzen sind. Diese Bereiche umschreiben Maßnahmen, die der Prävention, Früherkennung, Therapie und Rehabilitation sowie der Palliation zuzurechnen sind.

Der Bereich der Prävention bildet mit Früherkennung, Therapie und Rehabilitation eine Schnittmenge. Der Wirkungsbereich der Prävention ist weitreichend und Prävention bedeutet letztendlich „the act of preventing and to keep from happening ultimately the 5 D's: death, disease, disability, discomfort, dissatisfaction and destitution“ [1], welches die Zielsetzungen von Public-Health-Strategien für RA in entsprechendem Ausmaß weitreichend trifft.

Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis (RA) liegt bei etwa 40 pro 100.000. In der europäischen Bevölkerung ist die Prävalenz bei etwa 1 %, variiert international zwischen 0,1 % (ländliche afrikanische Bevölkerung) und 5 % (indianische Bevölkerung, u. a. Pima-Indianer) [2].

Die Geschlechterunterschiede im Auftreten der Erkrankung sind eindeutig: Frauen erkranken 2–3-fach häufiger als Männer, das Lebenszeitrisiko für Frauen beträgt 3,6 % und für Männer 1,7 % [2].

Die Entwicklung der Inzidenz lässt auf Basis einer populationsbezogenen Kohorten-Studie (Olmsted County) zwischen 1995 und 2007 einen Anstieg erkennen, zwischen 1955 und 1994 wurde ein Rückgang der Inzidenz beschrieben. Die Ursachen dafür sind unklar, Umweltfaktoren dürften mit eine Rolle spielen [3].

RA kann in jedem Lebensalter auftreten. Der Altersgipfel liegt zwischen 50 und 75 Jahren und die Prävalenz bei > 65-jährigen Frauen kann auf 5 % ansteigen [2].

Für die RA werden verschiedene Faktoren für die Herstellung kausaler Zusam-

menhänge diskutiert, unter anderem auch Umwelt- und Arbeitsplatz-bezogene Faktoren, zudem sind hormonelle und genetische Faktoren, virale und bakterielle Infektionen sowie andere Faktoren an der Entwicklung einer RA beteiligt [2].

Es gibt verschiedene epidemiologische Anhaltspunkte, dass Zigarettenrauchen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA bedeutet, damit Raucherentwöhnung bzw. die Beibehaltung des Nichtraucherstatus zur Prävention beitragen könnte und auch die Schwere der Erkrankung beeinflussen würde. Die „Women's Health Cohort Study“ ergab in einer retrospektiven Analyse ein relatives Risiko von 1,4 für jene Frauen, die mindestens 25 Zigaretten täglich und mindestens 20 Jahre geraucht haben, im Vergleich zu den Nichtraucherinnen [4]. In einer prospektiven Populationsstudie und in Zwillingsstudien [5] wurde die Dauer des Zigarettenrauchens, und weniger die Anzahl gerauchter Zigaretten, als Risikofaktor für RA beschrieben, verknüpft mit genetischen Faktoren, die zur RA-Suszeptibilität beitragen. Erhöhtes Geburtsgewicht und Adipositas werden als Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA ebenfalls angeführt [2].

Eine Schwerpunktsetzung im Gesundheitssystem ist derzeit sicher in der Früherkennung und damit verbunden im frühzeitigen Einsetzen der Therapie bei RA sowie in Rehabilitationsmaßnahmen zu sehen. Der Benefit der frühen Therapie ist bekannt [6], die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Beginn einer Therapie ist aus unterschiedlichen Gründen heraus diesem medizinisch-wissenschaftlichen Wissen nicht angepasst.

Die Ursachen dafür werden im Gesundheitssystem gesucht, in der Kommunikation zwischen Ärzten und Patienten und bei den Patienten selbst. Dass Patienten trotz Symptomen verspätet ärztliche Hilfe suchen und es bis zu einer fachärztlichen Beurteilung etwa in UK im Durchschnitt 23 Wochen dauert [7], wird verschiedentlich erklärt. Die richtige Zuordnung der Symptome und das Verständnis von Krankheit bei den Patien-

ten spielen in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle [8–10], wobei diese Informationen vielfach aus anderen Krankheitsbereichen, wie zum Beispiel der Depression und dem Brustkrebs, kommen. In einem rezenten Review, einer systematischen Synthese qualitativer Literatur, wurden Barrieren und „drivers“ für „help-seeking behavior“ bei RA identifiziert. Dabei stellten sich als Barrieren unter anderem das Nichtwissen um RA als Krankheit und die Einschätzung der Betroffenen am Beginn der Erkrankung, dass RA keine schwere Erkrankung sei und vor allem im Alter auftritt. Alleine diese Faktoren haben die richtige Einordnung der Symptome und die Notwendigkeit des Aufsuchens ärztlicher Hilfe und frühzeitiger Therapie negativ beeinflusst. Wenn die Symptome das tägliche Leben stärker beeinträchtigten, dann wurden diese zum „driver“ des Aufsuchens von ärztlicher Hilfe. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass gezielte Public-Health-Interventionen auch Informationen beinhalten müssen, die der Bevölkerung und den Betroffenen die richtige Einschätzung der Symptome vermitteln, das Erkennen der wichtigsten Symptome, dass das Auftreten milder Symptome am Beginn genauso eine rasche Abklärung und Therapie braucht und dass damit eine Barriere, die den Zugang zu einer frühen Diagnose und frühen Therapie erschwert, mit abgebaut wird [6]. Die Verzögerung des Behandlungsbeginns könnte damit reduziert werden und die Entwicklung schwerer Verläufe mit starken Beeinträchtigungen auch des täglichen Lebens beeinflusst werden.

Die Beeinträchtigung der Betroffenen hat entsprechenden Impact auf Berufsausübung und auf andere Lebensbereiche. So haben Patienten mit RA zusätzlich zur Belastung durch die Krankheit auch unter finanziellen krankheitsbezogenen Belastungen zu leiden, die auch einen unabhängigen Prädiktor für negative Auswirkungen auf die Gesundheitszufriedenheit darstellen. Diese Belastungen können durch den Verlust des Arbeitsplatzes genauso hervorgerufen werden wie durch die Aufwendungen für Hilfsmittel, Hilfeleistungen zuhause, physikalische Therapie, Rehabilitationsmaßnah-

men und anderes, wie aus einer österreichischen Untersuchung mit 685 Patienten (18 %) und Patientinnen mit RA hervorgeht [11].

Die Entwicklung von Public-Health-Strategien auf allen Ebenen sowie die mittelfristige und langfristige Messbarkeit der Erreichung deren Zielsetzungen, wie etwa die Prävention der schwerwiegenden krankheitsbedingten Langzeitfolgen einschließlich der sozialen Langzeitfolgen, sind wesentliche Public-Health-Aspekte bei rheumatoider Arthritis.

Literatur:

1. Fletcher S. Evidence-based approach to prevention. UpToDate, 2010.
2. Schur PH, Gabriel SE, Crowson CS. Epidemiology, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1576–82.
4. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 910–7.
5. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 732–5.
6. Stack RJ, Shaw K, Mallen C, et al. Delays in help seeking at the onset of the symptoms of rheumatoid arthritis: a systematic synthesis of qualitative literature. *Ann Rheum Dis* 2011 [Epub ahead of print].
7. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, et al. Delay in presentations to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1438–40.
8. Bish A, Ramirez A, Burgess C, et al. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *J Psychosom Res* 2005; 58: 321–6.
9. Hunter MS, Grunfeld EA, Ramirez AJ. Help-seeking intentions for breast cancer symptoms: a comparison of the self-regulation model and the theory of planned behavior. *Br J Health Psychol* 2003; 8: 319–33.
10. Wong YJ, Tran KK, Kim SH, et al. Asian American's lay beliefs about depression and professional help seeking. *J Clin Psychol* 2010; 66: 317–32.
11. Dörner T, et al. Posterpräsentation. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation, Graz, 2009.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder
Institut für Sozialmedizin
Zentrum für Public Health
Medizinische Universität Wien
1090 Wien, Rooseveltplatz 3
E-Mail: anita.rieder@meduniwien.ac.at

ENBREL® Das Rundum- Versorgt-Paket

JAHRELANG. JAHREGUT.



☒ **WIRKSAMKEIT**
Kurze Halbwertszeit von
ca. 3 Tagen¹

☒ **COMPLIANCE**
In 5 verschiedenen Darreichungs-
formen erhältlich¹

☒ **WIRKSAMKEIT**
Stabile Wirkung über mehr als
10 Jahre bei RA²

Fachkurzinformationen siehe Seite 00



Working together for a healthier world®

¹ Enbrel® Fachinformation Stand November 2011
² Weinblatt ME et al., *Arthritis Care Res* 2011; 62(373):381
Pfizer Corporation Austria GmbH, H: Wien

„Rheumatherapieferienlager“ – Idee, Projekt und Ergebnisse

A. Wanivenhaus

■ Zusammenfassung

Seit 1981 wird jährlich ein Ferienaufenthalt für Kinder mit juveniler rheumatoider Arthritis in Warmbad Villach durchgeführt. Gedacht als krankheitsgerechter Ferienaufenthalt und Entlastung der betroffenen Familien, hat sich zunehmend der kurative Anteil in den Vordergrund gestellt. Studien zum 20-jährigen Bestehen haben gezeigt, dass signifikante Verbesserungen der Gelenkbeweglichkeit erzielt und auch eine im Labor ersichtliche Verbesserung des Allgemeinzustandes erreicht werden konnten. Die im Gesundheitssystem nicht vorgesehene Rehabilitation von Kindern hat damit einen institutionalisierten Ersatz mit nachgewiesenem Effekt erhalten. Das Ziel, die Kinder im Wachstum möglichst ohne Funktionsverlust bis zu einem ausgereiften Bewegungsapparat mit allen – auch operativen – Möglichkeiten der Therapie zu betreuen, scheint damit gelungen. Die Entwicklung der medikamentösen Therapie auch der juvenilen rheumatoiden Arthritis erleichtert dies, erfordert aber nach wie vor eine Erfassung, Behandlung und im Bestfall lediglich präventive Betreuung.

■ Idee

Die ursprüngliche Intention dieser zu Beginn 4-wöchigen Ferien war vor allem eine Entlastung der Familien, die durch ein Kind mit chronischer Erkrankung ständigen Belastungen ausgesetzt waren. Gleichzeitig sollte eine Basis geschaffen werden, die lange vor Bestehen von Elterngruppen oder auch nur der Möglichkeit einer Rehabilitation für Kinder (die in unserem System, da noch nie im Arbeitsprozess stehend, nicht vorgesehen war und ist) es den Betroffenen ermöglichen sollte, sich mit Gleichaltrigen auszutauschen und gemeinsam Motivation zur Bewältigung der Krankheit aufzubauen. Zwangsläufig ergab sich daraus auch der Wunsch nach medizinischer Unterstützung, die die volle Kompetenz von Kinderarzt, Orthopäden, physikalischer und Ergotherapie umfassen sollte.

Die Betreuung war durch Pädagogen vorgesehen.

■ Projekt

Die Initiatoren Ingrid Pilz, Ursula Buben-dorfer, Nikolaus Böhler und Georg Luke-schitsch haben die Idee von Ferien mit Therapieanspruch durch die lokale Unterstützung der Familie Lukeschitsch in Warmbad Villach, durch logistische Unterstützung durch das Jugendrotkreuz und durch Patronanz der Universitätskliniken für Kinderheilkunde und Orthopädie sowie dem Preyer'schen Kinderspital, geplant und begonnen. Die Kinder, die letztendlich zu der Notwendigkeit der Idee geführt haben, waren in den genannten Kliniken in Behandlung und die Eltern wurden von der Sinnhaftigkeit überzeugt. Kinder aus anderen Behandlungsstellen wurden durch Schulärzte und durch persönliche Kontakte von anderen behandelnden Ärzten nominiert. Auf Dauer von 4 Wochen wurden 20–30 Kinder ab Schulalter entsprechend den räumlichen und personellen Möglichkeiten in einer Pension untergebracht; anfänglich mit kleiner Mannschaft von Physiotherapie, Ergotherapie und Kinderarzt sowie Orthopäden. Die nicht unproblematische Situation, zuvor im familiären Umfeld meist stark eingebettete und behütete Kinder plötzlich als autarke Persönlichkeiten in einer Gruppe auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, wurde von Pädagogen und Betreuern wahrgenommen, die gezielte Beschäftigungstherapien in Abstimmung mit dem Betroffenheitsgrad der Gelenke erarbeiteten. Die Betreuer, Therapeuten und auch Ärzte haben dabei teilweise persönliche Freizeit aufgewendet bzw. Dienstfreistellungen für einen Teil des Zeitaufwandes erhalten. Eine Abgeltung erfolgte durch Unterkunft und Verpflegung, sodass hier durchaus von Freiwilligenarbeit mit viel Idealismus gesprochen werden konnte und kann. Der Tagesablauf war nach kompletter Untersuchung mit Erfassung betroffener Gelenke, Schweregrad der Erkrankung und Ausmaß der Aktivität durch gemeinsame, aber auch Einzelaktivitäten geprägt:

- Morgendliche individuelle Kryo-Anwendungen, gefolgt von gemeinsamer Morgengymnastik.
- Nach dem Frühstück Unterwasser-Heilgymnastik in der Gruppe und einzeln (hierbei konnten die Einrichtungen des Rehabereichs des Thermen-hofs benützt werden), Einzelheilgymnastik, ergotherapeutische Schienenversorgung und Handfunktionstraining.
- Der Nachmittag war der Erholung und der Entwicklung der Persönlichkeit gewidmet. Altersgruppenentsprechende Aktivitäten mit Basteln, Musizieren, Projektarbeiten und Information über Erkrankung und warum medikamentöse Therapie, Heilgymnastik, Schienen und eben manchmal auch Kältepackungen sinnvoll und notwendig sind.
- Gleichzeitig Kanalisation von sportlichen Aktivitäten, wobei Schwimmen (in Wasser > 28°) und Radfahren bevorzugt gepflegt wurden.

■ Ergebnisse

Die Kontinuität der Rheumatherapieferien, die heuer zum 31. Mal stattfinden werden, spricht für sich. Die zunehmende finanzielle Unterstützung durch Jugendrotkreuz, Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie, Austrian Bone and Joint Group, private Sponsoren und diverse Firmen haben es möglich gemacht, den Selbstkostenanteil für die Kinder niedrig zu halten oder für finanziell schwache Familien sogar komplett zu übernehmen, sodass mit den Jahren > 700 Kinder an den Therapieferien teilgenommen haben – vereinzelt Kinder sogar 9×, der Großteil 2–4×. Der ursprüngliche Gedanke einer optimalen Ferienbeschäftigung für chronisch kranke Kinder veränderte den Schwerpunkt zunehmend in Richtung Therapie mit spielerischem Hintergrund. Bewegungseinschränkungen konnten auch über Langzeitverläufe verbessert werden. Im Verlauf der Feriendauer verbesserte sich praktisch bei allen Kindern die Mobilität, die großteils sogar signifikante Werte aufwies. Auch

eine Verbesserung des Labors in Hinblick auf BSG und Ery war auffällig und zeigte den positiven Erholungs- und Therapieeffekt. Lediglich < 1 % der Kinder hatten innerhalb von 2 Monaten nach Therapieferienabschluss eine Schubsituation, was aber keine auffällige Häufung darstellt.

Das Therapieferienlager hat sich über die Jahre zu einem festen Bestandteil in der Behandlung der juvenilen rheumatoiden Arthritis entwickelt und die bei allen Beteiligten zunehmende Kompetenz und die auch großteils über das Restjahr bestehen bleibende Behandlungskonstanz haben geholfen, die Betreuung der klei-

nen Patienten massiv zu verbessern. Der medikamentöse Fortschritt hat auch bei den Kindern den Verlauf der Erkrankung und die Progression der Gelenkzerstörung positiv verändert. Dem wurde durch Reduktion der Therapieferiendauer Rechnung getragen, sodass neben der Therapie vor allem auf latente biomechanische Veränderungen geachtet, diese betreut und im Sinne einer präventiven Behandlung auch deren Progression verhindert werden kann. Die Stärkung der Compliance für Therapie, Einsicht bei Sportaktivität und Beratung bei der Berufswahl in der Gruppe erscheinen uns daneben wesentlich. Dass die Therapieferien ge-

rade von den Kindern gut angenommen werden und deren Wertigkeit auch geschätzt wird, zeigt sich in Behandlungskontakten, die weit ins Erwachsenenalter hineinreichen und teilweise auch mit Folgeoperationen vergesellschaftet sind.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Axel Wanivenhaus

Univ.-Klinik für Orthopädie

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien,

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

axel.wanivenhaus@meduniwien.ac.at

Kongresse Veranstaltungen

- **30. März 2012, 8.30–13.00 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung SCHMERZ INTERSDIS-
ZIPLINÄR 2012.

Veranstalter: Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Krankenhaus St. Elisabeth Wien.

In Zusammenarbeit: Österreichische Arbeitsgemeinschaft zur Schmerzbekämpfung CONTRA DOLOREM, Österreichische Gesellschaft für Chirurgie, Österreichische Schmerzgesellschaft.

Wissenschaftliche Leitung: OÄ Dr.ⁱⁿ Renate Barker, MSc; Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias.

Themenschwerpunkte: Propofol: Ein Medikament in den Schlagzeilen • Neuraltherapie in der Geriatrie: Eine lohnende Herausforderung • Schmerztherapie am Notfall- und Unfallort, im Spital und bei Entlassung • Neue Therapieansätze beim polyneuropathischen nicht diabetischen Schmerz • Die Präklinik des verletzten Kindes • Der weibliche unklare, chronische Unterbauchschmerz in der Homöopathie • Schulterverletzungen im Sport • Opioid- & Gastrointestinale Nebenwirkungen • Schmerztherapie bei Wunden: Nicht alle Analgetika passen • Notwendigkeit der interdisziplinären Wundbetreuung • Hinterstrang-Hochfrequenzstimulation • Kindliche Traumatisierung bei Schmerzpatienten • Invasive Schmerztherapie • Schmerzbeurteilung bei Demenz • Schmerzen durch Tauchunfälle.

Referenten: M. Bitschnau, M. Bruckner, C. Fialka, B. Gustorff, W. Ilias, M. Hüpfl, P. Koo, M. Leibovici-Mühlberger, H. Liertzer, R. Likar, W. Römer, G. Steltzer Heinz, W. Stromer, A. Winkler, K. Wohak.

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert. Anmeldung bis spätestens 23. März 2012. Keine Teilnahmegebühr.

Information: MedEvent, Tel.: +43 (0) 1 545 38 10, E-Mail: medevent@medevent.cc; www.medevent.cc

- **9. November 2012, 8.30–13.30 Uhr; Wiener Rathaus, Nordbuffet:** Fortbildungsveranstaltung MANAGEMENT DER
OSTEOPOROSE 2012.

Veranstalter: Krankenhaus Hietzing, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation; Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel.

Wissenschaftliche Leitung: Prim.^a Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elisabeth Preisinger.

Die Fortbildung ist für das DFP der ÖÄK approbiert. Keine Teilnahmegebühr.

Information: MedEvent, Tel.: +43 (0) 1 545 38 10, E-Mail: medevent@medevent.cc; www.medevent.cc

Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis

J. Zwerina

Die rheumatoide Arthritis (RA), obwohl vermutlich sehr viel länger existierend, wurde Ende des 18. Jahrhunderts erstmals ausführlich beschrieben. Es dauerte weitere 100 Jahre, bis mit der Entdeckung des Aspirins 1899 neben physiotherapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen eine erste medikamentöse Behandlung der RA erfolgen konnte. Ein Meilenstein für RA-Patienten war die Entdeckung der Glukokortikoide, welche ab 1948 zum Einsatz kamen und die Therapie anfangs Wunderheilungen gleichkam. Wenig verwunderlich, traten unter lang dauernden Glukokortikoidgaben schwere Nebenwirkungen auf, sodass bald die intraartikuläre Steroidgabe nach Entwicklung der kristallinen Darreichungsformen an Bedeutung zunahm. Ab 1949 kam mit Phenylbutazon ein weiteres NSAR auf den Markt, gefolgt von Indomethacin, Mefenaminsäure, Diclofenac und Naproxen. Die letzten therapeutischen Entwicklungen auf diesem Gebiet waren dann die selektiven COX2-Hemmer wie Celecoxib und Rofecoxib.

Bereits in den 1930er-Jahren arbeitete man an der Entwicklung kausaler Therapien der RA. Unter der Annahme einer chronischen Infektion wurde Sulfasalazin entwickelt, kam jedoch durch die Einführung der Goldtherapie lange Zeit kaum zur Verwendung. Die Goldtherapie wurde ursprünglich als Tuberkulostatikum Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelt. Jaques Forestier publizierte 1932 erstmals positive Effekte der Goldtherapie bei 48 RA-Patienten. Auch aufgrund fehlender Alternativen war Gold dann mehrere Dekaden die Standardtherapie der RA. Bekannte, heutzutage durch die fehlende Verwendung in Vergessenheit geratene Nebenwirkungen der Goldtherapie sind die Golddermatitis, Goldnephro-

pathie und selten, aber dann schwerwiegend, Knochenmarkstoxizität. Letztere führte dann auch zu ersten Erfahrungen mit allogener Knochenmarkstransplantation bei RA-Patienten.

Ein Durchbruch in der Behandlung der RA mit so genannten „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) war der Einsatz des aus der Onkologie kommenden Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX), ein Nachfolgepräparat von Aminopterin, das interessanterweise schon 1951 bei Arthritispatienten eingesetzt wurde. 1984/85 wurden mehrere Studien zum erfolgreichen Einsatz von MTX bei refraktären RA-Patienten veröffentlicht. Insbesondere in den heutzutage höheren verwendeten Dosen zeigte sich klinisch eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu Goldsalzen und anderen Präparaten. Auch wurden in den 1990er-Jahren Kombinationstherapien verschiedener DMARDs etabliert und als nächstes effektives DMARD Leflunomid zur Behandlung der RA zugelassen. Leflunomid wurde ursprünglich als Immunsuppressivum zur Verhinderung von Transplantatabstoßungsreaktionen entwickelt, kam dort jedoch unter anderem aufgrund seiner langen Halbwertszeit nicht zum Einsatz. Die erfolgreicheren Therapien führten auch zu einem Paradigmenwechsel hin zu einer frühen Diagnose und Therapie der RA mit DMARDs, um die strukturellen Schäden hintanzuhalten.

In diese Zeit fiel auch die Entdeckung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α (TNF α) und seine Bedeutung für verschiedenste entzündliche Prozesse. Die Firma Centocor entwickelte einen murinen Anti-TNF-Antikörper (cA2) zur Therapie der Sepsis, wo auch hohe TNF-

Spiegel gemessen werden konnten. cA2 zeigte in dieser Indikation keine positiven Effekte, Dr. Feldmann und Dr. Maini vom Kennedy Institute for Rheumatology in London konnten jedoch die Firma überzeugen, eine klinische Studie zur Therapie der RA zu unterstützen. Der Antikörper zeigte dramatische Effekte, wurde später als Infliximab auch zugelassen und begründete so einen Meilenstein in der zielgerichteten Therapie der RA und in der Etablierung einer neuen Therapiekategorie (Biologika). Mittlerweile sind 5 verschiedene TNF-Blocker im klinischen Einsatz.

Die rasant wachsenden Erkenntnisse zur Pathogenese der RA haben auch zur Entwicklung anderer zielgerichteter Therapien geführt. Die Depletierung von B-Zellen mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab, die T-Zell-Kostimulationsblockade mit CTLA4-Ig (Abatacept) und der Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab führen alle auf unterschiedlichen Wegen zu therapeutischen Erfolgen bei Patienten mit aktiver RA.

Die neueste therapeutische Entwicklung in der RA-Therapie sind die so genannten „small molecules“. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Biologika sind sie wesentlich kleiner und daher oral verabreichbar. Diese Medikamente inhibieren auch gezielt eines oder wenige Moleküle, die in der Pathogenese der RA wichtig sind. Das erste Medikament, ein JAK-Inhibitor, wird voraussichtlich 2013 zugelassen.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Jochen Zwerina
1. Medizinische Abteilung
Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: jochen.zwerina@osteologie.at

iv QUARTALSPRITZE
Bonviva®
IBANDRONSÄURE

Kommt einfach gut an!

... am Knochen.

... bei Ihrer Patientin.

... in Ihrer Praxis.

*1x im Quartal!
Hochwirksam!*



Bei postmenopausaler Osteoporose

Fachkurzinformation:

Bonviva® 3 mg Injektionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. **Sonstige Bestandteile:** Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften"). Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. - Hypokalzämie. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Eisessig, Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Kosten der chronischen Polyarthrit

E. Wagner

■ Einleitung

Die Prävalenz der chronischen Polyarthrit (CP; 0,5–1 % weltweit) und ihre weitreichenden Folgen auf die Gelenkfunktion, damit auf die Aktivität und Partizipation (speziell Alltagsfunktion, Arbeitsfähigkeit) und auf die Lebenserwartung, haben hohe Krankheitskosten für die Allgemeinheit zur Folge, aber auch den individuellen Patienten treffen finanzielle Belastungen.

■ Krankheitskosten in Österreich

Mittels eines Fragebogens wurden die jährlichen direkten Kosten (die Kostendomänen wurden in Anlehnung an die Matrix von Merkesdal erfragt) der CP in Österreich erhoben [1]; Kostenbasis war das Jahr 2003, es wurden Durchschnittswerte berechnet („Einheitspatient“). Kostendatenquellen waren u. a. Tarife der Sozialversicherung und privater Anbieter (z. B. für Haushaltshilfen). Die gesamten direkten Kosten machten im Durchschnitt € 6496 aus, davon waren: medizinische Kosten € 5319 (inkl. selbstgekauftete Medikamente), nichtmedizinische Kosten € 1177. Die gesamten Selbstkosten waren € 1396 (selbstgekauftete Medikamente € 164, Selbstbehalte bei Medikamenten € 149, Selbstbehalt bei Arztkosten € 551 und sonstige Ausgaben € 532, zumeist Hilfsmittel, Fremdhilfen). Unter den Kosten für Basistherapeutika (gesamt € 2143) machten die Biologika 82 % aus, wobei nur 11 % aller Patienten mit diesen behandelt wurden.

■ Kostenstudien im Vergleich

Die direkten jährlichen Krankheitskosten werden in einer Übersicht [2] zwischen € 1610 und € 9970 angegeben, Rat et al. [3] zeigten € 1812–11.792 an jährlichen direkten Kosten und € 1260–37.994 an jährlichen indirekten Kosten. Michaud et al. [4] fanden jährliche direkte medizinische Kosten (Basis 2001) von \$ 9519 (\$ 19.016 unter Biologika, \$ 6164 ohne Biologika). Merkesdal et al. [5] zeigten (vor breiter Einführung der Biologika)

€ 15.000 Gesamtkosten (€ 5000 an direkten und € 10.000 an indirekten Kosten). Rouf et al. [2] zeigten für Deutschland (2000) direkte jährliche Krankheitskosten von € 3815, wobei die CP-bedingten Kosten € 2312 ausmachten. Van Jaarsveld et al. [6] errechneten direkte jährliche Kosten von € 6000.

Sowohl die Ergebnisse der gesamten direkten Kosten zeigen stärkere Unterschiede zwischen den Erhebungen, auch der prozentuelle Anteil der Kosten in einzelnen Kostendomänen variiert stark. Die indirekten Kosten umfassen Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit mit Berufswechsel, Reduktion der Arbeitswochenstunden, Arbeitsplatzverlust sowie Krankenstände, Frühpensionen und andere Transferleistungen. Merkesdal fand jährliche Kosten zwischen € 1240 und € 1590 (2005), aber es werden auch Werte bis zum 4-Fachen der direkten Kosten angegeben [7], vor Einführung der Biologika. Der Ausfall der nichtentlohten Arbeit (z. B. Haushalt) ist nur wenig beforscht. Die Tatsache, dass in der erwähnten Untersuchung [1] unter den nichtmedizinischen Kosten höhere Beträge für Fremdhilfen anfallen, lässt einen bedeutenden Anteil an Arbeitsausfällen auch in diesem Bereich vermuten.

■ Prädiktoren der Krankheitskosten

Funktioneller Status (gemessen am Health Assessment Questionnaire [HAQ], SF-36 Physical Component Scale), Krankheitsaktivität (gemessen am DAS28), Patientenalter und das Vorhandensein von Komorbiditäten sind Prädiktoren der Kosten. Kobelt et al. [8] entwickelten ein Markov-Modell mit HAQ-Klassen; diese korrelieren klar mit den Krankheitskosten. Das Modell wurde auch zur Berechnung der Kosteneffektivität von Biologika herangezogen.

Auch Yelin [7] fand konkrete Korrelationen der Kosten mit dem Funktionsstatus gemessen am HAQ. Beresniak et al. [9] untersuchten die Korrelationen zwischen der Krankheitsaktivität (nach DAS28) und Kosten in 8 Domänen (ohne Medi-

kamente); Patienten mit mittlerer und hoher Krankheitsaktivität verursachten fast doppelt so hohe monatliche Kosten, verglichen mit Patienten in Remission. Lajas et al. [10] zeigten, dass der HAQ, die Einschränkung der Haushaltstätigkeiten und eine permanente Arbeitsunfähigkeit Prädiktoren für die Höhe der Gesamtkosten darstellten. In dieser Untersuchung machten direkte Kosten 70 % der Gesamtkosten aus (aber nur 11 % der Patienten waren im Arbeitsprozess). Die Krankheitsdauer ist ebenfalls ein relevanter Kostenfaktor [11], während in einer Untersuchung Patienten über dem 65. Lebensjahr niedrigere Kosten aufwiesen [4]. Auch Bildungsstatus, höheres Einkommen und Ethnizität waren in einer Untersuchung mit höheren durchschnittlichen Jahreskosten assoziiert, während fehlender Krankenversicherungsschutz mit niedrigen Gesundheitsausgaben korrelierte [4].

Einen zu beachtenden, aber wenig untersuchten Kostenfaktor macht die Produktivität am Arbeitsplatz aus („presenteeism“). Sie ist bei chronisch Kranken, so auch bei der CP, niedriger als bei der Durchschnittsbevölkerung.

Eine Untersuchung [12] fand überraschenderweise keinen Zusammenhang zwischen radiologischer Progression und den Kosten. Es gilt aber als gesichert, dass die radiologischen Destruktionen mit dem Funktionsverlust eng korrelieren und somit auch einen Faktor für die Höhe der Krankheitskosten darstellen. Merkesdal et al. [13] konnten 3 Variablen mit Einfluss auf die Produktivität (und somit auf die indirekten Kosten) feststellen: Probleme beim Stehen, mit der Arbeitsgeschwindigkeit und mit Arbeit im Freien. Diese Patienten zeigten bereits bei früher Arthritis hohe Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit.

■ Kosteneffektivität der Biologika

Die Einführung der Biologika – sehr wirksame, aber auch teure Medikamente – zur Behandlung der CP hat das Therapieziel Remission bzw. niedrige Krankheitsak-

tivität für viele Erkrankte realistisch werden lassen. Ein Shift zu höheren Medikamentenkosten – wobei die Behandlungskosten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in die Arzneimittelkosten inkludiert werden müssen – verringert im Gegensatz dazu indirekte und direkte Kosten, wie z. B. für Hospitalisierungen, und eine verminderte Komorbidität ist zu erwarten. Mit der Entwicklung und Einführung der Biologika in die Therapie sind ältere Daten zu Produktivität und zu den indirekten Kosten der Patienten mit CP praktisch obsolet geworden. Eines der Modelle zur Kosteneffektivitätsberechnung ist das „Sheffield RA Health Economic Model“ [14]. Die meisten Studien über die Kosteneffektivität von Biologika beziehen sich auf TNF-Blocker. Der Nettoeffekt der neuen Therapiestrategien in Hinblick auf die Reduktion der individuellen Krankheitslast, funktionelle Einbußen, Verbesserung der Lebensqualität (gemessen an QALYs) und Erhalt der Arbeitsfähigkeit vs. Medikamentenkosten wurde in Studien untersucht. Es liegt sehr wohl eine Reihe von Daten vor und bei der Bewertung der Kosteneffektivität wird überwiegend die Nützlichkeit bejaht (Brennan A. aus dem Britischen Register fand Kosten von ca. £ 24.000 per QALY). Allerdings fanden Wolfe und Michaud [15] (Kommentar bei Scott et al. [16]) in einer Kohorte eine nur geringe generelle Progression der Funktionseinschränkungen im Verlauf der Erkrankung (1 % jährlich) und damit einen nur minimalen Vorteil von Biologika im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung. Der generelle Einsatz von

Biologika auch bei der frühen CP soll auf DMARD-refraktäre Verläufe beschränkt sein. Weniger Krankenstandstage fand Bresnihan 2002 [17] und 2003 [18] unter Anakinra. Yelin et al. [19] zeigten, dass Patienten einer Etanercept-Studie häufiger einen Beruf ausübten und auch in einer durchschnittlich höheren Wochenstundenanzahl, definitive Kostenangaben werden nicht gemacht. Kavanaugh et al. [20] zeigten aus Daten der ATTRACT-Studie den Zusammenhang von signifikanter vs. nicht signifikanter therapiebedingter Reduktion des HAQ-DI und Berufsfähigkeit sowie die daraus folgenden Kosten (\$ 7093/ \$ 6791 vs. \$ 11.712/ \$ 10.039 totale/direkte Kosten).

Literatur:

1. Wagner E, Lackerbauer E, Siegmeth W. Direkte und indirekte Kosten der chronischen Polyarthritis und sozioemotionale Auswirkungen dieser Krankheit – eine Untersuchung in Österreich. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155: 217–26.
2. Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf C, et al. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 544–9.
3. Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 518–25.
4. Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2750–62.
5. Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T, et al. Gesundheitsökonomische Forschung im Bereich der chronischen Polyarthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61: 21–9.
6. Van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Schrijver AJ, et al. Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years: a cost-of-illness study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 837–47.
7. Yelin E. The costs of rheumatoid arthritis: absolute, incremental, and marginal estimates. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 47–51.
8. Kobelt G, Eberhardt K, Dönsson L, et al. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 347–56.

9. Beresniak A, Gossec L, Goupille P, et al. Direct cost-modeling of rheumatoid arthritis according to disease activity categories in France. *J Rheumatol* 2011; 28: 439–45.
10. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2003; 49: 64–70.
11. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, et al.; Arthritis Cost and Outcome Project Group. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 818–21.
12. Clarke AE, St-Pierre Y, Joseph L, et al. Radiographic damage in rheumatoid arthritis correlates with functional disability but not direct medical costs. *J Rheumatol* 2001; 28: 2416–24.
13. Merkesdal S, Ruof J, Schöffski O, et al. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 528–34.
14. Tosh J, Brennan A, Wailoo A, et al. The Sheffield rheumatoid arthritis health economic model. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (Suppl 4): iv26–31.
15. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R35.
16. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2012; 12: 115.
17. Bresnihan B. Anakinra as a new therapeutic option in rheumatoid arthritis: clinical results and perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (5 Suppl 27): S32–4.
18. Bresnihan B, Cobby M. Clinical and radiological effects of anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (Suppl 2): ii22–8.
19. Yelin E, Trupin L, Katz P, et al. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3048–54.
20. Kavanaugh A, Han C, Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 849–55.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Ernst Wagner
Rheuma-Sonderkrankeanstalt der
NÖGKK
A-2500 Baden, Sauerhofstraße 9–15
E-Mail: ernst.wagner@noegkk.at

Fachkurzinformation zu den Seiten 37 und 41:

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6- (IL-6-) Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Sonstige Bestandteile: Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor- (TNF-) Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: August 2011

Auswirkung der Biologikatherapie bei chronischen Polyarthritiden auf Verlauf und Prognose der Erkrankung

P. Peichl

Bei der chronischen Polyarthritiden handelt es sich um eine klassische chronische Erkrankung mit progressivem Verlauf und zunehmender Erwerbsunfähigkeit.

Die rheumatoide Arthritis (RA, chronische Polyarthritiden) ist die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung und hat eine Prävalenz von 0,5–1,0 %. Frauen sind 4× so häufig betroffen wie Männer. Die Erkrankung kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten, mit einem Erkrankungsgipfel im 3.–5. Lebensjahrzehnt. Die geschätzten durch die RA verursachten volkswirtschaftlichen Kosten pro Jahr betragen in Österreich knapp eine Milliarde Euro, wobei 41 % der Gesamtkosten auf indirekte Kosten, wie etwa durch eine frühzeitige Pensionierung der Betroffenen, zurückzuführen sind. Bereits nach 5 Jahren sind 42 % der RA-Patienten erwerbsunfähig.

Biologika haben die Therapie und Prognose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen seit mehr als einem Jahrzehnt grundlegend verändert. Ihre Entwicklung basiert auf der Entdeckung pathophysiologisch bedeutsamer Zielmoleküle bzw. Rezeptoren der immunologisch-rheumatischen Entzündung.

Zur Immuntherapie der rheumatoiden Arthritis (RA) stehen derzeit 5 TNF- α -Inhibitoren, 3 weitere Biologika gegen den löslichen IL-6-Rezeptor, gegen B-

Lymphozyten und gegen akzessorische T-Zell-Moleküle (anti-CTLA4 Ig) sowie der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra zur Verfügung.

Neben den modernen Biologika ist es vor allem der sinnvolle und individualisierte Einsatz der verschiedenen Substanzen beim einzelnen Patienten nach Prognoseeinschätzung bezüglich eines aggressiven Krankheitsverlaufs und Komorbiditäten sowie unter Berücksichtigung sozioökonomischer Faktoren. Nach wissenschaftlicher Evidenz und den praktischen Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) aus 2010 sollte bei Patienten mit ungünstiger Prognose (hoch positive Rheumafaktoren/ACPA, hoch aktive Erkrankung, frühe Gelenkschäden) durchaus schon nach dem Versagen des ersten DMARD mit einer Biologikatherapie begonnen werden.

Der Erfolg der pharmakologischen TNF-Hemmung kann nach den bekannten Zulassungsstudien in den mittlerweile mehrfach vorhandenen Datenbanken und Registern der alltäglichen Anwendung belegt werden.

Bei früher Polyarthritiden konnte in der schwedischen SWEFOT-Studie eine Verminderung der Krankheitsstände durch eine aggressive Pharmakotherapie erzielt werden. Sowohl mit einer Triple-Kombination aus Methotrexat, Sulfasalazin und

Chloroquin, als auch mit einer Infliximab-Methotrexat-Kombination wurde eine 30%ige Reduktion der Krankheits-tage beschrieben. Die medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis soll nach der mittels Krankheitsaktivitäts-Indizes gemessenen entzündlichen Aggressivität gesteuert werden.

Die Erfolge dieser Strategie bei früher Arthritis werden in der BEST-Studie belegt. Nach 6-jähriger strenger Therapieführung in dieser Studie waren 15–20 % der Betroffenen in einer Remission ohne Medikamente – und zwar unabhängig davon, ob die Behandlung mit einem Hintereinander von Basistherapeutika, einem additiven Kombinieren, einer initial hohen Kortisongabe oder einer gleich bei Beginn erfolgenden Infliximab-Therapie gestartet worden war. Nach 6 Jahren einer konsequenten DAS-Einstellung waren 51 % in Remission.

Durch den Einsatz von Biologika können sowohl die direkten Kosten reduziert werden, als auch langfristig indirekt Einsparungen erzielt werden, weil die Patienten länger arbeitsfähig bleiben.

Korrespondenzadresse:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Peter Peichl, MSc
Abteilung für Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus Wien
A-1180 Wien, Hans-Sachs-Gasse 10–12
E-Mail: ordination@peichl-peter.at

Fachkurzinformation zu Seite II:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation. **ATC-Code:** M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Referenzen:** 1. Data on File, Amgen Dez 2011.

Stand der Information: September 2010

Zielgerichtete Therapie und Remission

D. Aletaha

Ziel aller therapeutischen Bemühungen ist es, die Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen und diese auch dauerhaft zu erhalten. Dieses Ziel findet sich auch in den aktuellen Empfehlungen einer internationalen Arbeitsgruppe, wie auch in den Behandlungsempfehlungen der europäischen Rheumaliga EULAR. In beiden wird von Remission als Ziel der Therapie gesprochen. Die Definitionen für die Remission der rheumatoiden Arthritis (RA) sind vielschichtig, jedoch konnte 2011 durch die Veröffentlichung der von der amerikanischen Rheumaliga (ACR) und EULAR gemeinsam erarbeiteten Kriterien für Remission der RA eine einheitliche Definition erzielt werden. Diese basiert je nach Berechnungsmethode auf 4 bzw. 5 Variablen und kann entweder als summativer Index oder als Schnittpunktdefinition verschiedener Variablen evaluiert werden.

Wenn das Ziel der Remission nicht erreicht ist, so ist die Initialtherapie (üblicherweise Methotrexat, so keine Kontraindikationen vorhanden) rasch zu modifizieren. Dies wäre bei Fehlen von prognostisch ungünstigen Markern ein zweites traditionelles Basistherapeutikum oder, falls ungünstige Marker vorhanden, gleich eine Therapie mit Biologika, typischerweise zuerst mit einem TNF-Inhibitor. Die prognostisch ungünstigen Merkmale inkludieren Seropositivität, sehr hohe Krankheitsaktivität sowie früher oder rasch fortschreitender Gelenkschaden.

Sowohl die körperliche Funktion als auch sozioökonomische Parameter wie Produktivität am Arbeitsplatz sind signifikant besser in Remission, auch im unmittelbaren Vergleich zur niedrigen Krankheitsaktivität. In einer Querschnittstudie konnten Radner et al. zeigen, dass im unmittelbaren Vergleich zur niedrigen Krankheits-

aktivität die Remission mit deutlich und signifikant besseren funktionellen Parametern präsentiert (durchschnittlicher HAQ: 0,38 bzw. 0,75), sowie mit einer deutlich gesteigerten Produktivität (Einschränkung am Arbeitsplatz: 11,3 % bzw. 27,2 %; generelle Aktivitätseinschränkung: 18,1 % bzw. 33,8 %) und einer deutlich gebesserten Lebensqualität (Euro-QoL 5D: 0,89 bzw. 0,89) (alle Vergleiche: $p < 0,01$). Da die kumulative Krankheitsaktivität über die Zeit klar mit der radiologischen Progression in diesem Zeitraum korreliert, ist die Remission als unterstes Ende der Krankheitsaktivitätskala ein logisches Ziel der Therapie. Weiters konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Dauer der Remission die radiologische Progression unter traditionellen Basistherapeutika noch weiter abnimmt. Für die Biologika-Therapien im Speziellen wurde ein Stopp der strukturellen Progression sogar in niedriger Krankheitsaktivität gezeigt.

Weitere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die große Herausforderung weniger im Erreichen der Remission besteht, sondern viel mehr in deren dauerhafter Erhaltung (und nur diese kann die radiologische Progression und die funktionelle Verschlechterung verhindern): Beobachtet man Patienten mit RA in einem Routinesetting klinisch über ein Jahr, so kann bei bis zu $\frac{1}{3}$ zumindest zu einem Zeitpunkt eine Remission festgestellt werden. Allerdings sinkt der Anteil der Patienten, die bei 2 aufeinanderfolgenden Visiten in Remission sind, innerhalb eines Jahres auf < 20 % ab.

Die Definition der ACR/EULAR-Remissionskriterien enthält bewusst keine Angaben zur Dauer der Remission, da noch nicht bekannt ist, ab welcher Remissionsdauer die negativen Folgen der RA tatsächlich gestoppt werden. Hier muss der-

zeit gelten: je länger, desto besser. Dies führt zur Frage, ob es grundsätzlich denkbar ist, die antirheumatische Therapie zu reduzieren oder gar zu beenden. Hinweise geben zumindest 3 observationelle Studien, in denen die Behandlung mit einem TNF-Blocker nach lange anhaltender Remission oder nach langer „niedriger Krankheitsaktivität“ beendet wurde: Das Risiko eines Krankheitsschubes im darauffolgenden Jahr war sehr hoch und betrug in einer der Studien 80 %. Übereinstimmend in allen 3 Studien erlitten jene nach dem Therapie-Ende keinen weiteren Schub, bei denen die Remission am stärksten ausgeprägt war (d. h. am unteren Ende eines Definitionsbereiches).

Literatur:

- Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 350–5.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404–13.
- Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 975–9.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al.; RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1286–91.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Daniel Aletaha
Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
daniel.aletaha@meduniwien.ac.at

Patient-Related Outcomes und Prognose

B. F. Leeb

Dokumentation der Krankheitsaktivität in der täglichen Routine – ein Muss, eine lästige Verpflichtung, etwas, auf das man verzichten kann, oder sollte man sich dieser Aufgabe aufgeschlossen und positiv annähern?

Völlig richtig ist, dass es noch keinen ultimativen Beweis dafür gibt, dass eine systematische Dokumentation der Krankheitsaktivität rheumatischer Erkrankungen tatsächlich die Qualität der Patientenbetreuung verbessert, das heißt, dass es den Patienten *realiter* besser geht. Und selbstverständlich ist an der sehr allgemeinen Kritik etwas Wahres dran, dass die Verwendung von Instrumenten zur Dokumentation letztendlich teilweise eine sehr komplizierte Art und Weise darstellt, jemanden zu fragen: „Wie geht es Ihnen?“

Allerdings haben wir durchaus seriöse Hinweise, dass auch in der Routine die Anwendung von Instrumenten zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufes für viele Patienten beitragen kann [1, 2]. Zum anderen werden wir vermehrt gefordert, Therapien – zum Teil teure – durch Zahlenwerte zu rechtfertigen.

„KISS“ – „Keep it simple, stupid“. Ein Prinzip, das vor allem für die Anwendung von Dokumentationsinstrumenten in der täglichen Praxis zu gelten hat [3]. Hier herrscht nämlich immer der Kampf zwischen notwendiger Dokumentation, auch aus forensischen und finanziellen Gründen (siehe oben), und der zur Dokumentation notwendigen Zeit.

Die Frage, ob „joint counts“ (wörtlich übersetzt Gelenkzählungen) und in der Folge „composite scores“ wirklich unbedingt für eine valide Dokumentation der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis (RA) in der Praxis nötig sind [4, 5], wird zumeist bejaht. Das valide Erheben der Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke ist zeitaufwendig und setzt entsprechende Erfahrung voraus. Studien belegen, dass eine hohe Inter-Observer-Varianz besteht. Patienten-zentrierte Scores, wie der RADAI-5 oder der RAPID-3, den HAQ-DI inkludierend, haben gezeigt, dass sie die Aktivität der

RA sehr sensibel anzeigen und sogar mit geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken bzw. mit Composite Scores wie dem DAS28 oder CDAI signifikant korrelieren. Für den RADAI-5 konnte eine signifikante Korrelation zur Zahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, zur Blutsenkung, zur Globalbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt sowie zum DAS28 und CDAI nachgewiesen werden; obschon der Grad der Übereinstimmung mit den zusammengesetzten Scores mittels Kappa-Statistik nur als moderat errechnet werden konnte. Patienten-zentrierte Scores können vor allem zur engmaschigeren Dokumentation des Krankheitsverlaufes im klinischen Alltag einen wesentlichen Beitrag leisten, da der Patient diese selbst ohne Hilfe aufzeichnen kann und das Errechnen der Scores einen minimalen Zeitaufwand für den behandelnden Arzt darstellt.

Joint Counts nicht generell zu empfehlen bzw. sie nicht als sakrosankt zu betrachten, bedeutet nicht, die Gelenkuntersuchung zu negieren, sondern im Gegenteil, diese gezielt und problembezogen einzusetzen. Jedweder Patientenfragebogen oder zusammengesetzte Index stellt ein Werkzeug in der Hand des Arztes dar. Dieser allerdings sollte nie zum Werkzeug des Werkzeugs werden. Zur Definition des Grades der Behinderung durch eine RA werden weder Röntgenbilder noch orthopädische Befunde herangezogen, sondern primär der Health Assessment Questionnaire (HAQ). Man weiß mittlerweile, dass die HAQ-Werte die besten Prädiktoren der Invalidität und Mortalität von RA-Patienten sind.

Sowohl der DAS28 als auch CDAI und SDAI basieren auf einem 28-Gelenke-Score (22 Gelenke der Hände sowie die beiden Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke). Die RA betrifft jedoch auch andere Gelenke wie die der Füße, diese fließen in allen 3 Scores jedoch nur indirekt über das Allgemeinbefinden des Patienten ein. Sind die Patienten, die dort ihre Hauptprobleme haben, aber deshalb weniger krank? Eine Frage, die auf Gruppenniveau – also in klinischen Studien –

nur eine geringe Rolle spielt, aber für den Einzelpatienten selbstverständlich schon.

Im Falle der ankylosierenden Spondylitis besteht – im Gegensatz zur RA – weitgehender Konsens, dass vornehmlich patientenorientierte Instrumente zur Dokumentation der Krankheitsaktivität und damit auch als Hilfe für Therapieentscheidungen herangezogen werden [6].

Selbstverständlich können Instrumente zur Dokumentation der Krankheitsaktivität nicht die Probleme der Betreuung individueller Patienten lösen, sie können aber im Sinne von grünen, gelben und roten Flaggen die Aufmerksamkeit des Arztes schärfen und damit zielgerichteteres Handeln ermöglichen. Eines können diese Instrumente nicht, nämlich die klinische Untersuchung ersetzen, und natürlich bleiben viele Fragen offen, z. B. eine ganz entscheidende: Wie ist Misserfolg definiert?

Literatur:

1. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 975–9.
2. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–9.
3. Pincus T, Sokka T. Quantitative clinical assessments in busy rheumatology settings: The value of short patient questionnaires. *J Rheumatol* 2008; 35: 1235–7.
4. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R796–R806.
5. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008; 35: 1294–9.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–91.

Korrespondenzadresse:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Burkhard F. Leeb
1. und 2. Medizinische Abteilung
NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie
Landeskrankenhaus Wien/Innere Abteilung
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Rheumatologie
A-2000 Stockerau, Landstraße 18
E-Mail:
burkhard.leeb@stockerau.lknoe.at

Komorbiditäten in der Biologika-Ära

T. Palotai

■ Einleitung

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündliche systemische Gelenkserkrankung, deren Komorbiditäten, die oft als extraartikuläre Manifestationen bezeichnet werden, auch oft die Gründe für die erhöhte Mortalitätsrate dieser chronischen Erkrankung sind. Neben der Grunderkrankung stellen auch eben diese Komorbiditäten ein großes sozioökonomisches Problem dar.

■ Diskussion

Diese Präsentation beschäftigt sich hauptsächlich mit den sozioökonomischen Aspekten der Komorbiditäten. In dieser Hinsicht sind die Komorbiditäten 2 Hauptgruppen zuzuordnen. Die eine Gruppe beinhaltet jene Komorbiditäten, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind, und die andere diejenigen, die als Konsequenzen der Therapie neu auftreten. Eine andere Aufteilung ordnet diese Folgeerkrankungen in die Komorbiditäten, die ambulant zu behandeln sind, und eine andere Gruppen bilden diejenigen, die eine stationäre Behandlung benötigen. Mehrere Publikationen mit Statistiken, deren Daten entweder auf Langzeitstudien oder Registerdaten basieren, beschäftigen sich mit der Entwicklung der Krankenhausaufenthalte, stationären Aufnahmen, Krankenstandtagen sowie Verschlechterung der Lebensqualität. Kardiale Komplikationen, pulmonale Erkrankungen, Infektionen und maligne Erkrankungen sind die häufigsten Gründe für Hospitalisation und erhöhte Mortalität. Unter den Komorbiditäten sind die sekundäre Osteoporose, die fortgeschrittene Muskelschwäche und die

Depression die häufigsten Gründe für eine Verschlechterung der Lebensqualität und eine Steigerung der Krankenstandtage.

Es wurde schon in mehreren Studien bewiesen, dass das Risiko des Auftretens einer Komorbidität in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Krankheit und der Aktivität der Entzündung steht. Die seit > 10 Jahren verwendete biologische Therapie hat die akuten Entzündungen gut unter Kontrolle gehalten und dadurch signifikant die Entwicklung der verschiedenen Komorbiditäten gehemmt. Die mit Biologika behandelten Patienten benötigen auch wesentlich weniger Kortikosteroide und dadurch ist auch die Manifestation der Osteoporose wesentlich geringer geworden.

Jacobsson et al. [1] berichteten über unterschiedliche Komorbiditätsdaten aus einem schwedischen Register. COPD, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes wurden über 4 Jahre lang bei 1430 Patienten beobachtet. Sie stellten fest, dass bei mit Anti-TNF-Blockern behandelten Patienten diese 3 erwähnten Krankheitsgruppen, der Grund für Hospitalisierung, weniger häufig auftraten.

Ziegler et al. [2] haben die Daten der deutschen nationalen Datenbank des Arthritiszentriums bearbeitet. Mehr als 3500 Patienten wurden in einem Zeitraum von 12 Jahren beobachtet. Innerhalb dieses Zeitraumes (8 Jahre lang; 2000–2007) wurden auch Patienten mit Anti-TNF-Therapie beobachtet. Der Anteil dieser Patienten stieg von 1,5 % im Jahr 2000 auf 16,2 % im Jahr 2007. In diesem Zeitraum ist der Durchschnitt des stationä-

ren Krankenhausaufenthaltes pro Patient von 22,9 auf 14,7 Tage gesunken. Deutlich signifikant ist auch die Dauer der einzelnen Krankenstände von 29 Tagen im Jahr 2000 auf 8,8 Tage pro Patient im Jahr 2007 gesunken.

■ Zusammenfassung

Eine signifikant positive Auswirkung der Biologika-Therapie der rheumatoiden Arthritis auf die Manifestation der Komorbiditäten wurde von mehreren Langzeitstudien schon dargestellt, es werden aber in der Zukunft noch weitere Studien benötigt, die diese positiven Auswirkungen auch sozioökonomisch quantifizieren können. Es bedarf auch noch mehrerer Langzeitstudien an größeren Kohorten bezüglich der Entwicklung der Mortalitätsraten der biologisch therapierten Patienten, da diesbezüglich bis jetzt publizierte schwedische, spanische und UK-Daten widersprüchlich sind.

Literatur:

1. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 670–5.
2. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1803–8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Tamás Palotai
Gesundheitszentrum Eisenstadt
A-7000 Eisenstadt
Robert-Graf-Platz 2/11
E-Mail: rheumapraxis@palotai.at

Rehabilitation und Prognose

F. Mayrhofer

Die chronische Polyarthrit führt in der Regel zu einer relevanten dauernden Beeinträchtigung der funktionalen Gesundheit (Körperfunktion und Körperstruktur, Aktivitäten und Teilhabe gemäß der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ [ICF]). Eine Remission (frei von Krankheitssymptomen nach den neuen Kriterien) wird in < 10 % der Patienten erreicht.

Da aber die Krankheitsaktivität durch wirksamere Medikamente wesentlich gesenkt werden kann und ein Strukturschaden verlangsamt oder verhindert wird, haben sich die Aussichten auf eine wenig beeinträchtigte Lebensführung deutlich erhöht.

Diese ist jedoch nicht nur von der Krankheitsaktivität, sondern auch von Umwelt- und persönlichen Faktoren bestimmt.

Daher sind für die Planung der Rehabilitation nach ICF die Einflussfaktoren umfassend zu erarbeiten:

- Die Auswirkung der Erkrankung auf Struktur, Funktion, Aktivität und Teilhabe
- Die Umweltfaktoren (lokale Gegebenheiten, Sozialsystem, Gesetzgebung, Arbeitsbedingungen)
- Persönlichkeitsfaktoren (allgemeine Gesundheit, Alter, Geschlecht, Bildung, Beruf, Vorerfahrung, sozialer Hintergrund, Informationsstand, Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung)

Geringe Krankheitsaktivität und funktionierende Gelenke haben das Potenzial zur Normalisierung der Leistungsfähigkeit deutlich vergrößert.

Ein auf das Individuum angepasstes Rehabilitationskonzept nach ICF unter Ein-

bindung von Kontextfaktoren (Umwelt und Person) und Komorbiditäten, die unabhängig von der Krankheitsaktivität die Rehabilitationsfähigkeit wesentlich beeinflussen, bringt große Aussicht auf Erfolg.

Die Prognose für den Verlauf der Erkrankung hat sich heutzutage unter umfassenden Rehabilitationskonzepten und begründet auf den Fortschritt der medikamentösen Therapie verbessert.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Franz Mayrhofer
Rheumaambulanz

Sonderkrankenanstalt der PVA
A-4701 Bad Schallerbach
Schönauer Straße 45

E-Mail:

franz.mayrhofer@pva.sozvers.at

Fachkurzinformation zu Seite 57:

Bezeichnung des Arzneimittels: Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN). **Zusammensetzung:** Jede Einzeldosis à 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab. Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika einschließlich Methotrexat angesprochen haben. Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis: Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Bei Kindern jünger als 4 Jahre wurde Humira nicht untersucht. Psoriasis Arthritis: Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. Ankylosierende Spondylitis: Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben. Morbus Crohn: Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Psoriasis: Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen, mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV). **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Abbott Laboratories Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Vertretung des Zulassungsinhabers in Österreich:** Abbott Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AB04. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: März 2011

1) Rudwaleit Met al. J Rheumatol 2009; 36: 801-808 (RHAPSODY).

2) Van der Heide D et al.; SAT0254 presented at EULAR 2009, Copenhagen.

Prognose – Sicht der Patienten

G. Schaffer

Das wichtigste Ziel eines RA-Patienten ist, die langfristige Lebensqualität möglichst optimal zu gestalten und das soziale Umfeld sowie das Lebensziel aufrecht zu erhalten. Die Erhaltung oder Wiedereinbindung in den Arbeitsprozess kann wesentlich zum Krankheitsverlauf beitragen. Daher gehören chronisch entzündliche Erkrankungen hoch auf die politische Agenda. Die Betroffenen wünschen sich eine rasche Diagnosestellung mit einer optimalen Therapieeinstellung und allen möglichen Behandlungsoptionen. Auch eine Mitgestaltung sowie Übernahme von Eigenverantwortung bei allen Therapieoptionen und als Rheumatiker ernst genommen zu werden, spielen eine große Rolle. Die neue Medikamentengruppe gibt RA-Patienten Hoffnung auf einen guten Behandlungsverlauf mit dem Ziel einer Remission – Lebensqualität.

Zusammenfassend in 10 Punkten:

1. **Schaffung von finanziellen Ressourcen für die Ausbildung weiterer Rheumatologen:**
 - Mehr Rheumatologen, um den Bedarf einer nachhaltigen Patientenversorgung abzudecken.
 - Medizinstudium: Allgemein mehr Rheumatologie lehren – Verständnis verbessern.
 - Fehlen von Ausbildungsplätzen für Rheumatologen.
2. **Interdisziplinäre Zusammenarbeit aller erforderlichen Ärzte und Gesundheitseinrichtungen:**
 - Wunsch vieler Betroffenen – optimale Zusammenarbeit – sichert eine rasche Diagnosestellung – schnellere Therapieeinstellung – Therapieerfolg – Zufriedenheit – Vertrauen der Patienten.
 - Ein aktives Miteinander würde den Stellenwert der gesamten Rheumatologie stärken.
 - Weiterbildung für Praktiker, Pflegepersonal und aller Personen im Gesundheitswesen.
3. **Mehr finanzielle Mittel für die Rheumaforschung:**
 - Großer Fortschritt in den vergangenen Jahren – neue Biologika zur Verfügung – Leben für viele erleichtert –
- Remission – aber nicht alle RA-Betroffene.
 - Geschlechtsspezifische Medizin – Unterschiede – Kinder und Medikamente.
4. **Aufklärung der Patienten über ihr Krankheitsbild und deren möglichen Folgen:**
 - Für Betroffene ist es sehr wichtig, dass sie bei der Diagnosestellung Aufklärung über das Krankheitsbild und den möglichen Krankheitsverlauf bekommen.
 - Aufklärung über Medikamente und deren mögliche Nebenwirkungen – Betroffene lesen den Beipackzettel – mögliche Nebenwirkungen – macht Angst – Medikamente werden nicht vorschriftsmäßig eingenommen.
 - Auf die unbehandelten, möglicherweise gravierenden Verlaufsformen aufmerksam machen.
5. **Arzt/Patienten-Management – sind Arzt/Patienten-Schulungen nötig?**
 - Mit Diagnosestellung „Medizinstudium für den Betroffenen“ beginnen.
 - Arztsprache, Diagnose und Auswirkungen kann der Betroffene nicht immer oder nur teilweise aufnehmen (Wissensstand) und somit kann sehr wertvolle Zeit verloren gehen, bis der Patient bereit ist, die mit seinem Arzt besprochenen Therapieansätze anzunehmen; manche verlieren das Vertrauen, Suche nach alternativen Wegen.
 - In Arzt/Patienten-Schulungen soll der Betroffene so weit informiert und aufgeklärt werden, dass er auf Augenhöhe mit seinem Arzt und Therapeuten kommunizieren kann. Der Betroffene sollte verstehen, warum er einen Rheumatologen kontaktieren soll, warum er Kortison, ein NSRA oder ein Biologikum mit eventuell vielen Nebenwirkungen benötigt, dass Regelmäßigkeit bei der Medikamenteneinnahme sehr wichtig ist und warum Bewegung, Schienenversorgung und Ernährung eine wichtige Rolle spielen.
 - Vertrauen zum Arzt aufbauen – der Betroffene erkennt die Notwendigkeit der Therapie, führt diese auch nach Verordnung seines Arztes durch, lernt
- dadurch, Mitentscheidung und Eigenverantwortung für sich zu übernehmen.
6. **Menschen mit RA möchten gerne im Arbeitsprozess bleiben:**
 - Fortschreiten der Erkrankung – Berufsunfähigkeit – in Invaliditätspension geschickt/gedrängt – Betroffene geben die Hoffnung auf.
 - Gesetzliche Regelung der Behinderteneinstellungen (in Betrieben) nicht erfüllt.
 - Oft falsche Einstellung bezüglich chronisch Kranker. Auch ein Mangel an Wissen und die Angst: „Was bedeutete es, einen Rheumatiker einzustellen?“ prägen den Arbeitgeber.
 - Ziel, positive Beispiele zu verbreiten, und Aufklärungsarbeit: Was brauchen Rheumatiker, um genauso gute Arbeit leisten zu können wie „alle anderen“?
 - Möglichkeiten einer Wiedereingliederung in den Arbeitsprozess schaffen.
 - Zusätzliche Einrichtungen für Menschen mit verminderter Arbeitsleistung schaffen.
 - Für die Gesetzeslage und die nötigen Rahmenbedingungen sind alle Verantwortlichen gefordert. Der Behindertenpass ist oft auch eine „Behinderung“ für einen Wiedereinstieg.
7. **Das Bewusstsein in unserer Gesellschaft über rheumatische Erkrankungen ändern:**
 - In unserer Gesellschaft wird über Rheuma nicht gerne gesprochen – „alte Leute“.
 - Selbst bei manchem Arzt hört man noch immer: „Naja, Sie haben Rheuma, aber da kann man halt nichts machen.“
 - Die Medikamente: schwere Nebenwirkungen, teuer.
 - Aufklärungsarbeit und Zusammenarbeit aller Verantwortlichen – Bewusstsein ändern.
 - Was ist überhaupt Rheuma? Öffentlichkeitsarbeit – Stärkung der Selbsthilfegruppen.
8. **Komplementärmedizin:**
 - Wunsch vieler Betroffener – muss ohne Wert mit ihrem Arzt diskutiert werden dürfen.

- Legitim, nach Alternativen zu suchen; aber wie trennt man die Spreu vom Weizen?
- Auch in der Medizin wird immer wieder von „Wundern“ und sensationellen Heilungserfolgen berichtet, gute Ratschläge aus dem Freundeskreis von Besserwissern und Nichtwissern kommen auf einen zu – Homöopathie, Nahrungsergänzungen, Akupunktur, Bachblüten, Energietherapie und vieles mehr – viele gute Ratschläge, die Verunsicherung ist sehr groß.
- In die Prävention „Patienten-Medizinstitut“ sollte am allermeisten investiert werden.
- In Kindergärten und Schulen „Gesundheitsstunden und Bewegungstraining“ als Pflichtstunden; das Bewusstsein für Körper, Geist und Seele, Krankheit, Gesundheit und das Vorwissen für ein gesundes, langes Altern erlernen und praktizieren.
- Dass der Fokus auf Gesundheitsförderung und deren Umsetzung gelegt wird.
- Wunsch an die Ärzteschaft: weitere gute Zusammenarbeit – gemeinsame Patientenschulung österreichweit – Unterstützung unserer ehrenamtlichen Arbeit – Weiterempfehlung – gemeinsam kann die Rheumatologie und der Rheumatiker in Österreich den Rang und Stellenwert bekommen, der allen auch zusteht.

9. Prävention schon ab den Kindergarten:

- Unser Gesundheitssystem wird noch immer als eines der Besten bezeichnet und trotzdem werden die Menschen immer kränker und verbrauchen vorhandene Ressourcen zur Gänze; es fehlen weitere Mittel, um das System aufrecht zu erhalten.

10. Wunsch für die Zukunft:

- Hoffnung, dass unser Gesundheitssystem finanzierbar für alle bleibt.
- Dass die Forschung weitergeht und Betroffene weiter von neuen Medikamenten profitieren – rasche Diagnosestellung – optimale Therapieeinstellung – in der Arbeitswelt bleiben können – erhöht die Lebensqualität – langfristig Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem.

Korrespondenzadresse:

Gertraud Schaffer
Selbsthilfegruppe (SHG) Landesgruppe Salzburg
Österreichische Rheumaliga
A-5761 Maria Alm, Dorfstraße 4
E-Mail: rheuma-salzburg@sbg.at

Fachkurzinformation zu Seite 6:

Bezeichnung: PROTELOS 2 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 2 g Ranelicsäure, Distrontiumsals. Sonstiger Bestandteil: enthält ebenfalls 20 mg Aspartam (E951). **Hilfsstoffe:** Aspartam (E951), Maltodextrin, Mannitol (Ph.Eur.) (E421). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation, ATC-Code: M05BX03. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Seite 9:

Cimzia 200 mg Injektionslösung. Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 200 mg Certolizumab Pegol in 1 ml. Sonstige Bestandteile: Natriumacetat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten angezeigt, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich Methotrexat ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen. Mittelschwere bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Grad III/IV). **Inhaber der Zulassung:** UCB Pharma S.A., Brüssel, Belgien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Im Kühlschrank aufbewahren (2°C – 8°C). **ATC-Code:** L04AB05. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Februar 2011

Fachkurzinformation zu Seite 49:

Bezeichnung des Arzneimittels: Calciduran® Vit. D3 500 mg/800 I.E. – Kautabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Kautablette enthält Calciumcarbonat entsprechend 500 mg Calcium und 800 I.E. (20 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D3). **Sonstige Bestandteile:** 200 mg Glukose, 3,8 mg Saccharose und 0,8 mg hydriertes Sojaöl. Liste der sonstigen Bestandteile: Sprühgetrocknete Glukose, Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac-alfa-Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Saccharose, Maisstärke, teilweise hydriertes Sojaöl. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzende Vitamin-D- und Calcium-Behandlung bei Osteoporosepatienten, für die ein Risiko von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen besteht. **Gegenanzeigen:** Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben. Nephrolithiasis. Nephrocalcinose. Hypervitaminose D. Schwere Nierenfunktionsstörungen. Überempfindlichkeit gegen Calciumcarbonat oder Colecalciferol. Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. Calciduran® Vit. D3 500 mg/800 I.E. enthält teilweise hydriertes Sojaöl und darf nicht von Personen mit einer Erdnuss- oder Soja-Allergie eingenommen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calcium, Kombinationen mit anderen Mitteln, ATC-Code: A12AX. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, 1110 Wien. **Verschreibungspflicht, Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

RANK und RANKL – Von Knochen zum Mammakarzinom

V. Sigl, D. Schramek, J. M. Penninger

Kurzfassung: RANK („Receptor Activator of NF- κ B“) und sein Ligand RANKL sind Schlüssel-moleküle im Knochenmetabolismus und spielen eine essenzielle Rolle in der Entstehung von pathologischen Knochenveränderungen. Die Deregulation des RANK/RANKL-Systems ist zum Beispiel ein Hauptgrund für das Auftreten von postmenopausaler Osteoporose bei Frauen. Eine weitere wesentliche Funktion von RANK und RANKL liegt in der Entwicklung von milchsekretierenden Drüsen während der Schwangerschaft. Dabei regulieren Sexualhormone, wie zum Beispiel Progesteron, die Expression von RANKL und induzieren dadurch die Proliferation von epithelialen Zellen der Brust. Seit Längerem war schon bekannt, dass RANK und RANKL in der Metastasenbildung von Brustkrebszellen im Knochengewebe beteiligt sind. Wir konnten nun das RANK/RANKL-System auch als essenziellen Mechanismus in

der Entstehung von hormonellem Brustkrebs identifizieren. In diesem Beitrag werden wir daher den neuesten Erkenntnissen besondere Aufmerksamkeit schenken und diese kritisch in Bezug auf Brustkrebsentwicklung betrachten.

Schlüsselwörter: Knochen, Brustkrebs, Progesteron, Stammzellen

Abstract: RANK and RANKL – From Bones to the Development of Breast Cancer. RANK (Receptor Activator of NF- κ B) and its ligand RANKL are essential molecules in bone metabolism and play a pivotal role in the development of pathologic bone disorders. The deregulation of the RANK/RANKL system is for example a major factor for the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Another essential

function of RANK and RANKL is the development of a lactating mammary gland during pregnancy. Thereby female sex hormones like progesterone induce massive expression of RANKL in the mammary gland, which leads to proliferation and expansion of mammary epithelial cells. Furthermore, it has also been shown that RANK and RANKL are involved in the dissemination of breast cancer metastases in the bones. Recently we could identify the RANK/RANKL system as an essential mechanism involved in the development of hormone-driven breast cancer. In this report, we therefore will focus on these latest findings and critically review the role of RANK and RANKL in the development of breast cancer. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (1): 27–32.**

Key words: bones, breast cancer, progesterone, stem cells

■ Die Entdeckung von RANK, RANKL und Osteoprotegerin (OPG)

Unser ganzes Leben lang sind unsere Knochen durch die ausgewogene Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten einem ständigen Auf- und Abbau unterworfen. Die kleinste Störung dieses dynamischen Systems kann daher zu schwerwiegenden Krankheiten des Skeletts, wie zum Beispiel Osteoporose und Osteopetrose, führen [1–3].

Eine neue Ära der Knochenforschung begann vor > 10 Jahren mit der Entdeckung eines neuen Rezeptor-Liganden-Systems aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF). Dazu gehören RANK („Receptor Activator of NF- κ B“), sein Ligand RANKL und der „Köderrezeptor“ Osteoprotegerin (OPG).

OPG (auch Osteoklastogenese-inhibitorischer Faktor [OICF] oder TNFRSF11B genannt) war das erste Molekül der Triade, welches entdeckt wurde. OPG inhibiert Osteoklastogenese *in vitro* und *in vivo*, wovon sich auch der Name Osteoprotegerin (Beschützer der Knochen) ableitet [4, 5]. Kurz darauf wurde RANKL, der Ligand für OPG und RANK, entdeckt. Im Gegensatz zu OPG induziert RANKL Osteoklastogenese *in vitro* und *in vivo*. Außerdem kann die Funktion von RANKL durch die Zugabe von OPG gehemmt werden [6, 7]. Weiters wurde RANKL auch mit Funktionen im Immunsystem assoziiert, da eine erhöhte Expression von RANKL in T-Zellen nach der

Stimulation des T-Zell-Rezeptors beobachtet werden konnte [8, 9]. Ungefähr zur selben Zeit wurde auch RANK (auch TNFRSF11A, OFE, ODFR, TRANCE-R, ODAR oder CD265) entdeckt und von mehreren Gruppen gleichzeitig kloniert. RANK wurde als ein Rezeptor für RANKL beschrieben, der in der Osteoklastogenese und im Überleben von dendritischen Zellen involviert ist [8, 10, 11].

Neben der essenziellen Rolle von RANK und RANKL im Knochenmetabolismus konnten bis heute auch noch andere wichtige Funktionen dieser Moleküle geklärt werden. Eine überraschende Entdeckung war, dass RANK und RANKL wesentliche Faktoren für die Entwicklung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft sind. Durch hormonelle Regulation induzieren RANK und RANKL dabei die Differenzierung und Proliferation von terminalen Endknospen zu milchsekretierenden, lobulo-alveolären Strukturen [12]. Zudem wurden RANK und RANKL als Schlüssel-moleküle in der Expansion von Bruststammzellen und in der Entstehung von hormonellem Brustkrebs identifiziert [13–15]. Wird RANK in weiblichen Mäusen spezifisch in der Brust ausgeknockt, kann die Entstehung von Progesteron-induziertem Brustkrebs im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen signifikant hinausgezögert werden [16]. Bemerkenswerterweise kann durch die Blockade von RANK mittels Verwendung eines anti-RANK-Antikörpers die Entstehung von MPA/DMBA-induziertem Brustkrebs von 100 % auf 10 % gesenkt werden [17].

■ Die Rolle von RANK und RANKL im Knochenmetabolismus

Studien an Knockout-Mäusen haben wesentlich zum besseren Verständnis der In-vivo-Funktionen von RANK, RANKL und OPG beigetragen. Der größte Durchbruch war die Erkenntnis,

Eingelangt am 19. Juli 2011; angenommen am 20. Juli 2011

Aus dem Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences (IMBA), Wien

Korrespondenzadresse: Mag. Verena Sigl, IMBA – Institute of Molecular Biotechnology GmbH, A-1030 Wien, Dr.-Bohr-Gasse 3; E-Mail: verena.sigl@imba.oeaw.ac.at

dass RANK, RANKL und OPG wesentlich für normalen und pathologischen Knochenabbau sind (Abb. 1). Mäuse, welchen funktionelles RANK oder RANKL fehlt, zeigen eine komplette Blockade in der Bildung von Osteoklasten und entwickeln daher schwerwiegende Osteopetrose [18, 19]. Im Gegensatz dazu leiden OPG-Knockout-Mäuse an Osteoporose [20]. Die funktionelle Rolle von RANK, RANKL und OPG ist im Menschen konserviert und Mutationen in diesen Genen können in Patienten mit Knochenerkrankungen gefunden werden. So konnten zum Beispiel in Patienten, die einer nordirischen Familie angehören und an Osteolyse leiden, heterozygote, aktivierende Mutationen in RANK identifiziert werden [21]. Umgekehrt dazu wurde von RANK-„Loss-of-function“-Mutationen in Osteoporose-Patienten berichtet und juveniles Paget-Syndrom wurde mit Mutationen in OPG assoziiert [22, 23].

Postmenopausale Osteoporose, woran Millionen von Frauen und Männern weltweit leiden, ist zum Großteil auf eine Hyperaktivierung von RANK und RANKL zurückzuführen [24, 25]. Dies kann durch Östrogen erklärt werden, welches eine Schlüsselfunktion bei der Induzierung der OPG-Expression spielt [26]. Das Beenden der Östrogen-Produktion in den Eierstöcken während der Wechseljahre führt zu verringerten OPG-Levels. Daraufhin steigt das RANKL/OPG-Verhältnis, was zu erhöhter Osteoklastenbildung und -aktivierung und in weiterer Folge zu Osteoporose führt [5].

Ein großer Erfolg hinsichtlich der Behandlung von Osteoporose war daher die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Denosumab, welcher an RANKL bindet und dessen Funktion blockiert. Durch die Verabreichung dieses neutralisierenden Antikörpers kann das normale Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten wiederhergestellt werden [24, 25]. Bis heute wurde Denosumab für die Behandlung postmenopausaler Osteoporose freigegeben. Außerdem wurde auch die Verabreichung an Patienten mit Prostatakrebs bewilligt, welche durch therapeutische Maßnahmen bedingt an Knochenveränderungen leiden. In den USA und Kanada steht Denosumab auch für die Behandlung von Krebsmetastasen solider Tumoren zur Verfügung. Somit hat die selektive Blockierung von RANKL das Potenzial, bei Millionen von Menschen Knochen-schwund vorzubeugen und zu heilen.

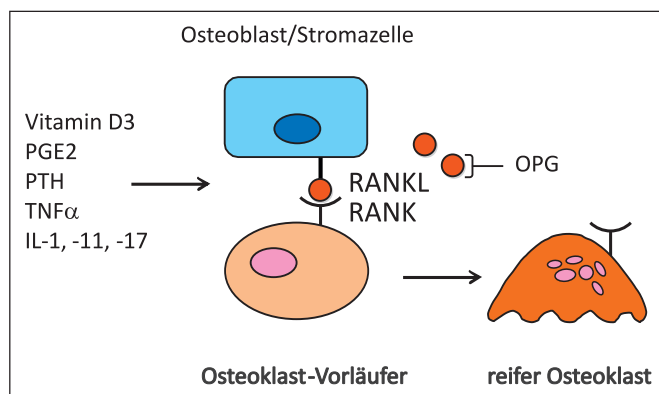


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Regulation der Osteoklastogenese. Im Knochen wird durch einige Zytokine, Hormone, Vitamin D₃ oder PGE₂ die Expression von RANKL in Osteoblasten/Stromazellen stimuliert. Membrangebundenes RANKL auf Osteoblasten/Stromazellen bindet an RANK auf Osteoklasten-Vorläuferzellen. Dadurch wird die Differenzierung der Osteoklasten-Vorläuferzellen in reife Osteoklasten ausgelöst. OPG, als Köderrezeptor, bindet an RANKL und kann diesen Differenzierungsprozess inhibieren. PGE₂: Prostaglandin E₂; PTH: Parathormon; TNFα: Tumornekrosefaktor alpha; IL: Interleukin; OPG: Osteoprotegerin.

■ Die Rolle von RANK und RANKL abseits der Knochen

Die detaillierte Analyse von RANK- und RANKL-Knockout-Mäusen hat andere, vollkommen unerwartete Funktionen dieser Moleküle ans Tageslicht gebracht. RANK- und RANKL-Knockout-Mäuse haben keine Lymphknoten [18, 27] und weisen auch ein komplettes Fehlen von AIRE-positiven medullären epithelialen Zellen im Thymus auf [28, 29]. RANK und RANKL sind daher essenziell für die Bildung von Lymphknoten und spielen eventuell auch eine Rolle in der Erstellung zentraler Toleranz im Thymus. RANKL ist auch in der Immunsuppression, die durch UVB-Strahlung in der Haut ausgelöst wird, beteiligt [30].

Zudem kann RANKL-Produktion von aktivierten T-Zellen auch direkt Osteoklastendifferenzierung und -aktivierung regulieren [27]. Diese Erkenntnisse haben gezeigt, dass Zellen des Immunsystems auch als direkte Regulatoren im Knochenmetabolismus agieren. Beispielsweise wird Knochenschwund bei Arthritis-Patienten durch RANKL-exprimierende T-Zellen an den entzündeten Gelenken verursacht [27]. Auch der Knochenabbau in Parodontitis, einer führenden Ursache für Zahnverlust in Menschen, ist auf RANKL-exprimierende T-Zellen zurückzuführen [31]. Eine weitere überraschende Funktion von RANK und RANKL konnte außerdem im zentralen Nervensystem gefunden werden. Dort sind RANK und RANKL wesentliche Komponenten in der Regulation von Fieber und, zumindest in Versuchen mit mutierten Mäusen, von den zyklischen Schwankungen der weiblichen Körpertemperatur [32]. Wie Osteoporose sind auch Hitzewallungen eine Konsequenz des Abfalls der Östrogenproduktion während der Wechseljahre, was durch RANKL/RANK-Funktionen im Gehirn erklärt werden könnte.

■ Die Verbindung zwischen RANK, RANKL, Brustentwicklung und Brustkrebsentstehung

RANK- und RANKL-Knockout-Mäuse zeigen noch einen weiteren dramatischen Phänotyp. Obwohl diese mutanten Mäuse eine normale Entwicklung der Brust nach der Geburt und während der Pubertät durchlaufen, ist die Entwicklung von laktierendem Brustgewebe während der Schwangerschaft vollständig blockiert [12]. Aufgrund eines zellautonomen Defekts können RANK- oder RANKL-defiziente epitheliale Zellen in der Brust während der Schwangerschaft keine so genannten lobulo-alveolären, milchsekretierenden Strukturen ausbilden. RANKL-Expression in der Brust wird während der Schwangerschaft von Progesteron, Prolaktin und dem mit Parathormon verwandten Peptid hervorgerufen und obliegt daher einem strengen hormonellen Regulationsmechanismus [12, 33].

RANKL-mRNA kann im Brustgewebe von nicht-schwangeren weiblichen Mäusen nicht nachgewiesen werden, sondern wird erst am Schwangerschaftstag 12,5 (P12,5) induziert. Ungefähr am Tag 19,5 der Schwangerschaft sinkt die RANKL-mRNA-Produktion wieder auf einen nicht messbaren Pegel ab [12, 34]. RANK-mRNA wird konstitutiv in kleinen Mengen in der Brust von nulliparen und schwangeren weiblichen Mäusen exprimiert [12, 34]. Ähnlich wie RANKL ist auch RANK-Protein, nicht

aber RANK-mRNA ab Tag 15,5 der Schwangerschaft massiv erhöht. Bis zum 1. Tag der Laktation normalisiert sich die RANK-Protein-Expression aber wieder auf das Niveau von nulliparen Weibchen [14]. RANKL-Protein ist vorwiegend im luminalen Kompartiment lokalisiert, wohingegen RANK-Protein hauptsächlich in basalen Zellen detektiert werden kann [14]. Studien an transgenen Mäusen, welche RANK im Brustgewebe überexprimieren, haben weiters gezeigt, dass RANK- und RANKL-Expression in der Brust auf eine strikte zeitliche und räumliche Regulation angewiesen ist. Somit hat jegliche Störung dieses feinen Regulationsmusters erhebliche Konsequenzen.

Weibchen mit erhöhter RANK-Expression in der Brust können genauso wie Knockout-Weibchen keine laktierende Brust ausbilden. Durch die massive Überexpression von RANK entwickeln diese Mäuse im Laufe der Zeit auch Hyperplasien des Brustgewebes [14]. Um den genauen Mechanismus zu verstehen, wie RANK und RANKL die Entwicklung der Brust während der Schwangerschaft steuern, haben auch Studien an anderen Knockout-Mäusen einen großen Beitrag geleistet. Ein sehr ähnlicher Defekt in der Bildung von laktierendem Brustgewebe kann in Progesteron-Rezeptor-B- (PRB-) Knockout-Mäusen beobachtet werden. Genauso wie RANK- und RANKL-Knockout-Mäuse können PRB-Knockout-Mäuse keine lobulo-alveolären Strukturen bilden und die RANKL-Expression ist in diesen Mäusen verringert [33]. Interessanterweise kann ektopische RANKL-Expression den Phänotyp der PRB-Knockout-Mäuse kompensieren [35, 36]. Somit ist PRB eindeutig ein wichtiges Upstream-Molekül in RANK/RANKL-abhängiger Bildung einer laktierenden Brust. Der genaue Mechanismus ist aber noch unbekannt und erfordert weitere, detaillierte Forschungsarbeiten.

Neben Progesteron ist auch Prolaktin essenziell für die Entwicklung einer laktierenden Brust während der Schwangerschaft. Genauso wie PRB-Knockout-Mäuse können auch Prolaktin- und Prolaktin-Rezeptor- (PRLR-) Knockout-Mäuse keine milchsekretierenden, lobulo-alveolären Strukturen bilden [37, 38]. Auch dieser Phänotyp basiert auf einer verminderten RANKL-Expression. Prolaktin bewirkt die Proliferation von Brustgewebe via Stat5 und RANKL. Stat5-Knockout-Mäuse zeigen daher auch eine Blockade in der Entwicklung von lobulo-alveolären Strukturen während der Schwangerschaft [29, 39]. Neben PRB, PRLR und Stat5 gibt es weitere Knockout-Mäuse, die einen ähnlichen Brust-Phänotyp wie RANK- und RANKL-Knockout-Mäuse zeigen. Dies sind NF- κ B-Kinase-Subunit-alpha- (IKK α -), Inhibitor-of-DNA-binding-protein-2 (Id2-) und Cyclin-D1- (CCND1-) Knockout-Mäuse [40, 41].

Die Proliferation des Brustepithels nach einem Hormonstimulus wird in 2 Phasen unterteilt [35]. Cyclin D1 ist bedeutend für die unmittelbare, in den ersten 24 Stunden erfolgende Proliferation von epithelialen Brustzellen nach einem Progesteron-Stimulus. Die weitere, über ca. 8 Tage anhaltende Proliferationsphase ist Cyclin-D1-unabhängig und basiert auf RANKL-induzierter Proliferation [35]. Der Defekt in der Ausbildung von lobulo-alveolären Strukturen in IKK α - (IKK^{AA}-) Knockin-Mäusen, in denen die Kinasefunktion von IKK α inaktiviert ist, kann mit einer Überexpression von Cyclin D1 gerettet werden [40]. Dies lässt darauf schließen, dass RANK und RANKL die Differenzierung und Proliferation im Brustgewebe durch die NF- κ B-Cyclin-D1-Achse induzieren. Erwäh-

nenswert ist auch die Tatsache, dass IKK α -Knockin-Mäuse später als Kontrollmäuse NeuT- und hormonell induzierten Brustkrebs entwickeln [40]. Das heißt, dass die Kinasefunktion von IKK α wichtig für die Entstehung von Brustkrebs in diesen beiden Modellsystemen ist.

Da in RANK- und RANKL-Knockout-Mäusen keine Deregulation der Cyclin-D1-Expression beobachtet werden kann, scheint dies nicht der einzige Weg zu sein, um Proliferation und Differenzierung von Brustgewebe hervorzurufen [41]. In der Brust von RANK- und RANKL-Knockout-Mäusen ist die Translokation von Id2 in den Nukleus defekt [41]. Auch die Inaktivierung von Id2 in Mäusen rekapituliert den Laktationsdefekt von RANK- und RANKL-Mäusen. Mechanistisch vermindert RANKL die Expression des Zellzyklus-Inhibitors p21, was in der Proliferation von epithelialen Brustzellen in Wildtyp-Mäusen resultiert [41]. Daher ist neben dem RANK-IKK α -Cyclin-D1-Signalweg auch RANK-Id2-p21-Signaltransduktion wesentlich für die Regulation der Proliferation von Brustgewebe (Abb. 2).

Kürzlich wurden RANK und RANKL auch eine bedeutende Funktion in der Bruststammzellbiologie zugeschrieben [13, 15]. Eine einzige Bruststammzelle hat die Kapazität, eine komplette Brust mit allen vorkommenden Zelltypen zu regenerieren. Bruststammstellen sind im basalen (myoepithelialen) Kompartiment der Brust angesiedelt und bilden von dort aus die verschiedenen Zelltypen [42]. Die Anzahl der Bruststammzellen ist aber nicht konstant, sondern verändert sich im Alter, während des menstruellen Zyklus und bei Schwangerschaft [43]. In der Gelbkörperphase des menstruellen Zyklus erreichen die Progesteronlevel den höchsten Punkt. In Mäuseweibchen führt dies zu einer bis zu 14-fachen Expansion der Bruststammzellen [15]. Während der Schwangerschaft werden Bruststammzellen bis zu 11-fach expandiert [13]. Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der Bruststammzellen in ovariectomierten Mäusen stark reduziert [13, 15]. RANK und RANKL spielen in diesen Vorgängen eine wichtige Rolle.

Während der Schwangerschaft als auch durch die Behandlung mit Progesteron wird RANK selektiv im basalen Zellkompar-

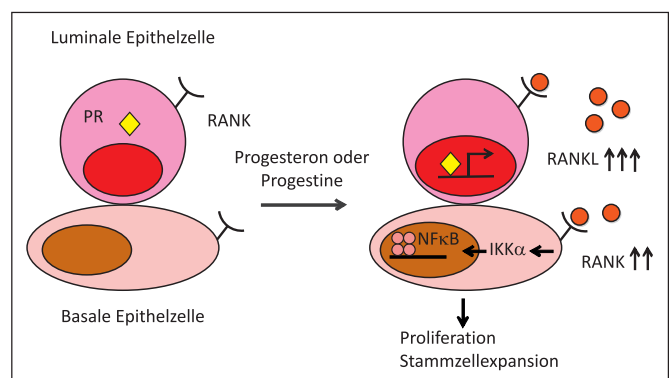


Abbildung 2: Modell für den Progesteron-RANKL-Signalweg in Epithelzellen der Brust. RANK wird konstitutiv in geringen Mengen auf der Oberfläche von luminalen und basalen Epithelzellen exprimiert. Der Progesteronrezeptor wird nur im luminalen Kompartiment exprimiert. Durch Stimulation mit Progesteron oder synthetischen Progesteronderivaten transloziert der Progesteronrezeptor in den Nukleus der luminalen Zelle und löst die Expression von RANKL aus. RANKL bindet in einem autokrinen Mechanismus an RANK auf luminalen Zellen und in einer parakrinen Weise an RANK auf basalen Zellen. Basale Zellen erhöhen daraufhin die Expression von RANK und aktivieren die IKK α -NF- κ B-Cyclin-D1-Achse, was zur Proliferation und Expansion der Stammzellen in der Brust führt. IKK α : inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha; NF κ B: nuclear factor kappa-B; PR: progesterone receptor.

timent erhöht exprimiert. RANKL-Expression hingegen wird im luminalen Kompartiment hervorgerufen [13, 15] (Abb. 3). Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht im Detail verstanden wird, deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass RANK und RANKL die Expansion von Bruststammzellen während der Schwangerschaft und im menstruellen Zyklus steuern. Bestätigung bekommt diese Vermutung dadurch, dass die Verabreichung von einem anti-RANKL-Antikörper in schwangeren Mäusen die Koloniebildung von Bruststammzellen *in vitro* hemmt [13] und dass Progestin-induzierte Bruststammzellexpansion von RANK abhängig ist [16]. Weiters wird diese Vermutung dadurch gestärkt, dass durch die Blockade von RANK im basalen Kompartiment, in dem die Bruststammzellen lokalisiert werden, der Defekt in der Ausbildung von lobulo-alveolären Strukturen reproduziert werden kann. Wird allerdings RANK im luminalen Kompartiment gehemmt, ist die Entwicklung der Brust während der Schwangerschaft nicht beeinträchtigt [16]. Dies weist darauf hin, dass das basale Kompartiment und somit die Stammzellen und nicht die luminalen Zellen essenziell für die Entwicklung der laktierenden Brust sind.

Betrachten wir nun zusammenfassend die verschiedenen Funktionen von RANK und RANKL sowohl im Knochen als auch in der Brust, kann eine evolutionär logische Schlussfolgerung gezogen werden: Als vor rund 200 Millionen Jahren die ersten Säugetiere unseren Planeten besiedelten, entstand gleichzeitig ein System, das den Muttertieren erlaubte, ihren Nachwuchs mit Muttermilch zu versorgen [44]. Zu diesem Zeitpunkt war vermutlich das RANK/RANKL-System schon etabliert, um den Knochenumbau zu regulieren. Eine wichtige Funktion der Muttermilch ist die Versorgung des Nachwuchses mit Kalzium [2]. Durch den Abbau von Knochen durch die Aktivierung von RANK/RANKL wird Kalzium frei. Dabei erscheint es logisch, dass dasselbe System, das dafür verwendet wird, um den Knochen umzubauen, auch die Funktion übernimmt, eine milchsekretierende Brust zu formen. Damit geht einher, dass RANK und RANKL unter der Regulation von Sexualhormonen stehen [12]. Eine der Konsequenzen, die aus diesem System entstehen, ist zum Beispiel die Deregulation von RANK und RANKL nach der Menopause, wenn Östrogen als Schlüsselregulator für den Kõderrezeptor OPG wegfällt. Ein Sinken der OPG-Expression führt gleichzeitig zu einem Anstieg von RANKL und somit zu erhöhter Osteoklastogenese [26]. Der Anstieg von Osteoporose in ovariectomierten Mäusen und in Millionen postmenopausaler Frauen kann daher auch evolutionär erklärt werden.

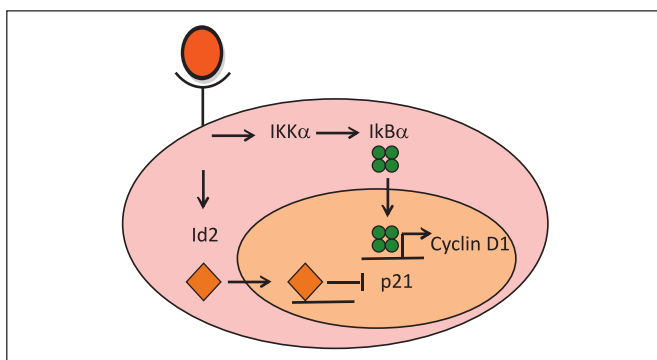


Abbildung 3: Schematische Darstellung des RANK/RANKL-Signalwegs in Epithelzellen der Brust. Die Aktivierung der Signalwege führt zur Proliferation in Brustepithelzellen. IKKα: inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha; IKBα: inhibitor kappa-B alpha.

■ Knochenmetastasen

Bestimmte Tumoren, im Speziellen Brust- und Prostatakrebs, befallen oft auch Knochengewebe und ziehen schwere Konsequenzen für das Skelett mit sich [45]. Diese bevorzugte Wanderung der Tumorzellen zu den Knochen wird Osteotropismus genannt und kann sehr häufig beobachtet werden. So wurden zum Beispiel in 75 % der Brust- und Prostatakrebspatienten zum Zeitpunkt der Autopsie auch Knochenmetastasen festgestellt [46–48]. Basierend auf der Rolle von RANK und RANKL im Knochen und in der Entwicklung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft entstand die Hypothese, dass das RANK/RANKL-System ein so genannter wichtiger „Soil“-Faktor ist und daher die Metastasenbildung in den Knochen begünstigt. Tatsächlich wurde berichtet, dass RANKL die Migration von humanen und murinen Brustepithel-, Prostatakarzinom- und Melanomzellen gezielt in die Richtung einer RANKL-Quelle stimulieren kann [49]. Dies bedeutet, dass RANK-positive Tumorzellen RANKL als einen Lockstoff („attractant“) wahrnehmen können und daher gezielt auf eine RANKL-Quelle im Knochen zuwandern [49]. Dieser Mechanismus könnte die bevorzugte Metastasenbildung von Prostata- und Brustkrebs in Knochengewebe erklären. Weiters konnte in einem In-vivo-Modell gezeigt werden, dass durch das Blockieren von RANKL mit OPG die Migration von Melanomzellen in den Knochen stark vermindert und die Tumorlast in den Knochen um 50 % reduziert wird [49]. Außerdem konnten durch die Blockade von RANKL durch Knochenmetastasen bedingte Lähmungserscheinungen gänzlich ausgesetzt werden, wobei jedoch die Ausbreitung der Melanomzellen in andere Organe nicht vermindert war [49]. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Blockade von RANKL auch die Bildung von Knochenmetastasen in Modellen für Brust-, Prostata- und Darmkrebs reduziert und die Lebensdauer verlängert [50–52].

In einer klinischen Phase-III-Studie erwies sich die Behandlung von Brust- und Prostatakrebspatienten mit Denosumab als vielversprechend, um die Entstehung von knochenbezogenen pathologischen Veränderungen zu verzögern [53, 54]. Aufgrund dessen wurde Denosumab nun auch von der FDA für Brust- und Prostatakrebspatienten bewilligt, die schon Knochenmetastasen entwickelt haben, um pathologische Veränderungen der Knochen hinauszuzögern. In einer anderen klinischen Studie erwies sich die Denosumab-Behandlung auch zur Vorbeugung von Knochenmetastasen als aussichtsreich. Das Auftreten von Knochenmetastasen in Prostatakrebspatienten konnte dabei um > 4 Monate verzögert werden. Des Weiteren wurde kürzlich gezeigt, dass RANKL die Metastasierung von primären Brusttumoren in Lungengewebe beeinflusst [17, 55]. Diese Erkenntnis stärkt ebenso die Idee, dass die Blockade von RANKL zur Behandlung von Metastasenbildung verwendet werden kann.

■ RANKL und RANK bei Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart weltweit und betrifft 1 von 8 Frauen in Nordamerika und Europa [56, 57]. Die Tatsache, dass RANK und RANKL Proliferation und Differenzierung in der Brust regulieren, ließ den Verdacht naheliegen, dass diese beiden Moleküle auch eine Rolle in der Entstehung von Brust-

krebs spielen könnten. RANKL-Expression in der Brust wird von Progesteron, Prolaktin und PTHrP induziert [12]. Sowohl Progesteron als auch Prolaktin werden nicht nur mit normaler Brustentwicklung in Verbindung gebracht, sondern auch mit malignen Veränderungen des Brustgewebes [58, 59]. Zum einen korrelieren erhöhte Prolaktin-Spiegel mit einem 2-fachen Anstieg des Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, zum anderen konnte in Mäusen gezeigt werden, dass die Überexpression von Prolaktin zur Entstehung von Brustkrebs führt. Ebenfalls wird durch eine erhöhte Exposition zu Progesteron das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht. Eine heutzutage häufig angewandte Therapie ist die kombinierte Hormonersatztherapie [60]. Dabei wird Frauen ein Kombinationspräparat aus Östrogen und Progesteron verabreicht, um typische Symptome während des Wechsels, wie allgemeines Unwohlsein, Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche, Schlafbeschwerden, Depression oder Angstzustände, zu lindern. Demgegenüber steht eine nur auf Östrogen basierende Hormonersatztherapie, die ohne Progesteron auskommt, allerdings das Endometriose-Risiko erhöht [60].

Wie von der „Million Women“-Studie und der „Women's Health Initiative“-Studie berichtet, erkranken Frauen, welche kombinierte Hormonersatztherapie zu sich nehmen, zweimal häufiger an Brustkrebs als Frauen, welche sich nur einer Östrogentherapie unterziehen [61, 62]. Um zu untersuchen, ob RANK und RANKL eine Rolle in der Entstehung von hormonellem Brustkrebs spielen, wurde daher in RANK-Knockout-Mäusen mithilfe des Progesteron-Derivates Medroxyprogesteronazetat (MPA), welches auch häufig in HRT und zur hormonellen Kontrazeption verwendet wird, Brustkrebs induziert [63, 64]. Tatsächlich wurde beobachtet, dass RANK und RANKL die Inzidenz für Progesteron-induzierten Brustkrebs erhöhen. Mechanistisch bewirkt MPA eine massive Expression von RANKL in Progesteronrezeptor-positiven luminalen Zellen in der Brust. Dies führt im Weiteren zur Aktivierung der RANK/RANKL-Signalkaskade im Brustgewebe, was in Proliferation und Expansion von Bruststammzellen resultiert [16]. Außerdem schützt MPA-induzierte RANKL-Expression auch vor durch DNA-Schaden hervorgerufenen programmierten Zelltod [16]. Dessen Vermeidung stellt eine weitere Voraussetzung für die Entstehung von malignen Tumoren dar [65]. Beeindruckenderweise kann durch die Blockade von RANK sowohl die Entstehung von MPA-induzierten Tumoren als auch Metastasen massiv reduziert werden [17]. Durch diese Studien konnte klar gezeigt werden, dass RANK und RANKL maßgeblich an der Entstehung von hormonellem Brustkrebs beteiligt sind.

Als Downstream-Signalmolekül, das an der Entstehung von MPA/DMBA-induziertem Brustkrebs beteiligt ist, konnte IKK α identifiziert werden. Brustspezifische Deletion von IKK α verzögert auch die Entstehung von MPA-induziertem Brustkrebs [16]. Ob weitere RANK/RANKL-Downstream-Signalwege in der Entstehung von hormonellem Brustkrebs eine Rolle spielen, bedarf noch weiterer Forschung.

■ Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Vor > 10 Jahren wurden RANK und RANKL als Schlüsselmoleküle im Knochenmetabolismus identifiziert. Heute blicken wir auf ein Molekül, das in viel mehr Prozessen als im Knochenumbau involviert ist. RANK und RANKL spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Lymphknoten, in der Entwicklung milchsekretierender Strukturen in der Schwangerschaft, in der Entstehung von Knochenmetastasen, in der Regulation von Fieber und in der Entstehung von hormonellem Brustkrebs.

Da Millionen von Frauen synthetisches Progesteron in Form von hormonellen Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie zu sich nehmen, sollte der Tatsache, dass RANK und RANKL die Verbindung zu Progesteron-induziertem Brustkrebs darstellen, erhöhte Bedeutung beigemessen werden. Zum Beispiel könnte die Inhibierung von RANKL als ein neuer Ansatz zur Therapie bzw. Prophylaxe für Brustkrebs in Betracht gezogen werden. Somit könnte das Fortschreiten bzw. sogar das Auftreten eines Mammakarzinoms verhindert werden. Außerdem könnte sich eine anti-RANKL-Therapie auch als nützlich erweisen, um die Sensitivität von Brustkrebszellen gegenüber Bestrahlungstherapie oder DNA-beeinträchtigenden Medikamenten zu erhöhen. Da 2010 Denosumab, ein anti-RANKL-Antikörper, zur Behandlung von Osteoporose auf dem europäischen und amerikanischen Markt zugelassen wurde, könnten Ansätze in diese Richtung umgehend in Angriff genommen werden [24, 25].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass in Mammographien als früheste Anzeichen von Brustkrebs winzige Mineralisierungen, so genannte Mikro-Kalzifizierungen, festgestellt werden können [66]. Da RANK und RANKL eine wichtige Rolle in der Mineralisierung des Skeletts spielen, könnten weitere Forschungsarbeiten in die Richtung gehen, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen diesen frühen Kennzeichen von Brustkrebs und dem RANK/RANKL-System herzustellen. Außerdem könnte überlegt werden, ob sich das Verhältnis zwischen OPG und RANKL als diagnostische Marker eignet, um Brustkrebs bereits kurz vor der Entstehung zu diagnostizieren. Doch nicht nur in primären Tumoren könnte sich eine anti-RANKL-Therapie als vorteilhaft erweisen; da RANK und RANKL auch eine wichtige Rolle in der Entstehung von Metastasen spielen, könnten durch die Blockade von RANKL auch Patienten in späteren Stadien davon profitieren.

Literatur:

1. Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell* 2002; 2: 389–406.
2. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 795–823.
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
4. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 137–42.
5. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
6. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3597–602.

7. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
8. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1998; 390: 175–9.
9. Wong BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25190–4.
10. Williamson E, Bilsborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. *J Immunol* 2002; 169: 3606–12.
11. Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-inducible cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186: 2075–80.
12. Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000; 103: 41–50.
13. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010; 465: 798–802.
14. Gonzalez-Suarez E, Brandstetter D, Armstrong A, et al. RANK overexpression in transgenic mice with mouse mammary tumor virus promoter-controlled RANK increases proliferation and impairs alveolar differentiation in the mammary epithelia and disrupts lumen formation in cultured epithelial acini. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1442–54.
15. Joshi PA, Jackson HW, Beristain AG, et al. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion. *Nature* 2010; 465: 803–7.
16. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 2010; 468: 98–102.
17. Gonzalez-Suarez E, Jacob AB, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103–7.
18. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412–24.
19. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
20. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
21. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 2000; 24: 45–8.
22. Guerrini MM, Sobacchi C, Cassani B, et al. Human osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 64–76.
23. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175–84.
24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
25. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
26. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367–70.
27. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
28. Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, et al. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. *Immunity* 2008; 29: 423–37.
29. Hikosaka Y, Nitta T, Ohgashi I, et al. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity* 2008; 29: 438–50.
30. Loser K, Mehling A, Loeser S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006; 12: 1372–9.
31. Teng YT, Nguyen H, Gao X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 2000; 106: R59–67.
32. Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T, et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature* 2009; 462: 505–9.
33. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, et al. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9744–9.
34. Srivastava S, Matsuda M, Hou Z, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand induction via Jak2 and Stat5a in mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 46171–8.
35. Belet M, Rajaram RD, Caikovski M, et al. Two distinct mechanisms underlie progesterone-induced proliferation in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 2989–94.
36. Mukherjee A, Soyak SM, Li J, et al. Targeting RANKL to a specific subset of murine mammary epithelial cells induces ordered branching morphogenesis and alveologenesis in the absence of progesterone receptor expression. *FASEB J* 2010; 24: 4408–19.
37. Brisken C, Kaur, Chavarria TE, et al. Prolactin controls mammary gland development via direct and indirect mechanisms. *Dev Biol* 1999; 210: 96–106.
38. Ormandy CJ, Binart N, Kelly PA. Mammary gland development in prolactin receptor knockout mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 355–64.
39. Liu X, Robinson GW, Wagner KU, et al. Stat5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 179–86.
40. Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, et al. IKKalpha provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. *Cell* 2001; 107: 763–75.
41. Kim NS, Kim HJ, Koo BK, et al. Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 1002–13.
42. Tiede B, Kang Y. From milk to malignancy: the role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. *Cell Res* 2011; 21: 245–57.
43. Luo J, Yin X, Ma T, et al. Stem cells in normal mammary gland and breast cancer. *Am J Med Sci* 2010; 339: 366–70.
44. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832–72.
45. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584–93.
46. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453–8.
47. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 591–602.
48. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 541–9.
49. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006; 440: 692–6.
50. Morony S, Capparelli C, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer Res* 2001; 61: 4432–6.
51. Miller RE, Roudier M, Jones J, et al. RANK ligand inhibition plus docetaxel improves survival and reduces tumor burden in a murine model of prostate cancer bone metastasis. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2160–9.
52. Ignatoski KM, Escara-Wilke JF, Dai JL, et al. RANKL inhibition is an effective adjuvant for docetaxel in a prostate cancer bone metastases model. *Prostate* 2008; 68: 820–9.
53. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
54. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
55. Tan W, Zhang W, Strasner A, et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling. *Nature* 2011; 470: 548–53.
56. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–92.
57. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–49.
58. Oakes SR, Robertson FG, Kench JG, et al. Loss of mammary epithelial prolactin receptor delays tumor formation by reducing cell proliferation in low-grade preinvasive lesions. *Oncogene* 2007; 26: 543–53.
59. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 205–14.
60. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110–6.
61. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
62. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
63. Cummings JA, Brizendine L. Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 253–63.
64. Mishell DR jun. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996; 41 (5 Suppl): 381–90.
65. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–74.
66. Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. The diagnosis and management of ductal carcinoma in-situ of the breast. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 184–200.

Abbildung des medizinischen Leistungsgeschehens im österreichischen LKF-System am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012

S. Becker¹, M. Wollny², A. Krüger³

Kurzfassung: Die nachfolgende Arbeit gibt Einblick in die Refinanzierung des Leistungsgeschehens österreichischer Krankenhäuser. Nach einer Einführung in die leistungsorientierte Krankenhausfinanzierung (LKF) Österreichs wird am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie (DFine Europe GmbH) dessen Anwendung auf den Einzelfall exemplarisch veranschaulicht. Da die Augmentation von Wirbelkörpern mittlerweile eine standardisierte Prozedur ist und ein Netto-Nutzen nachgewiesen wurde [1–4], eignet sich dieses Verfahren besonders. Andererseits ist es innovativ und verbessert klinische [5] und ökonomische [6] Zwänge konventioneller Kyphoplastie-Verfahren. Zudem können verschiedene Szenarien für Zu- und Abschläge simuliert sowie die Auswirkungen von Mehrleistungen skizziert werden, ohne komplexe klinische Abläufe zu konstruieren. Abschließend erfolgt eine kritische Würdigung der

Abbildung der Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-System auch vor dem Hintergrund gesundheitspolitischer Steuerung.

Schlüsselwörter: Kyphoplastie, Kosten, vertebrale Augmentation, Wirbelkörperfrakturen, LKF, DRG

Abstract: Reimbursement of Hospital Performances Based on Austrian's LKF-System on Example of Radiofrequency-Kyphoplasty in the LKF-Model 2012. The following paper provides an overview of refinancing of the services of Austrian healthcare institutions. Following an introduction to service-oriented healthcare institution financing of Austria, the example of radio-frequency kyphoplasty (DFine Europe GmbH) is used to illustrate its application to individual cases as an example. This procedure is

particularly suitable since the augmentation of vertebral bodies has meanwhile become a standardized procedure and net benefits have been proven [1–4]. On the other hand, the procedure is innovative and improves on both clinical [5] and economic [6] constraints of conventional kyphoplasty procedures. It is furthermore possible to simulate various scenarios for added payments and deductions and outline the effects of added services without constructing complex clinical processes. Finally, there is a critical consideration of the illustration of radio-frequency kyphoplasty in the service-oriented hospital financing system, also against the background of guidance in healthcare policy. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (1): 33–7.**

Key words: kyphoplasty, costs, vertebral augmentation, vertebral body fractures, LKF, DRG

■ Einleitung

Die Leistungsbegebenheiten in österreichischen Krankenhäusern werden über ein explizit dafür geschaffenes Patientenklassifikationssystem abgebildet. Eingeführt wurde die so genannte „Leistungsorientierte Krankenhausfinanzierung“ (LKF) im Jahr 1997 [7, 8]. Die aufwandsbezogene Vergütung setzt sich prinzipiell aus einem bundesweit einheitlichen fallbezogenen (= Kernbereich) und einem länderspezifischen Teil (= Steuerungsbereich) zusammen. Im letztgenannten finden Merkmale wie Krankenhausstyp, apparative Ausstattung, Auslastung, Personalfaktor, Bausubstanz sowie die Hotelkomponente Berücksichtigung. Der fallbezogene Anteil erfolgt in Form einer medizinischen Pauschale, gebildet aus Diagnose und Prozedur. Ähnlich wie in anderen medizinischen Klassifikationssystemen variiert die Vergütung durch Zu- und Abschläge, welche von Faktoren wie Aufenthalt sowie anderen genesungsbedingten Umständen (z. B. intensivstationäre Überwachung, zusätzliche Eingriffe etc.) abhängen.

Um die Zu- und Abschläge (= Reduktionen) einfach berechnen zu können, ist der Kernbereich, sprich die Fallpauschale,

in eine Leistungs- (LK) und Tageskomponente (TK) gegliedert. Erstgenannte deckt die Kosten ausgewählter Prozeduren gemäß dem österreichischen Leistungskatalog ab und wird bei der Berechnung von Zuschlägen aufgrund mehrerer Eingriffe herangezogen. Die TK basiert auf Tageskostensätzen, die aufgrund der Restkosten berechnet werden. Diese ist ausschlaggebend für die Berechnung von Zuschlägen bei Verweildauerunter- und -überschreitung (Abb. 1) [7].

Neben den Akut-Spitälern werden auch die Leistungen der vom PRIKRAF-Gesetz erfassten Spitäler nach dem LKF-System vergütet. Zusätzlich haben diese noch Einnahmen von Selbstzahlern oder deren (Privat-) Versicherungen [7].

■ Das Erstattungsmodell

Zur bundesweit einheitlichen Bepunktung von stationären Krankenhausaufenthalten dient das LKF-Modell. Im Kernbereich beschreibt es explizit alle Fallpauschalen, wie deren Zuordnungskriterien, Belagsdauerfestlegungen und LKF-Punkte. Darüber hinaus definiert es den Rahmen zu sämtlichen Sonderbereichen (wie z. B. palliativ-medizinische Einrichtungen) und Spezialfällen (z. B. tagesklinische Aufenthalte, Belagsdauer-ausreißer). Demnach hat das LKF-Modell eher den Charakter eines Regelwerks.

Das LKF-System selbst beschreibt die Anwendung des LKF-Modells zur Abrechnung der stationären Krankenhausaufenthalte im Rahmen der Landesgesundheitsfonds bzw. des PRIKRAF. Darin werden Aussagen der über das LKF-System abzurechnenden Finanzierungsvolumina, die Ermittlung der abzurechnenden LKF-Punktwerte, die ggf. zu berücksichtigen-

Eingelangt am 8. Februar 2012; angenommen nach Revision am 22. Februar 2012

Aus dem ¹Institute for Musculoskeletal Analysis, Research and Therapy, Wien, ²MedImbursement, Tarmstedt, Deutschland, und der ³Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Marburg, Deutschland

Korrespondenzadressen:

Prof. (Can.) Dr. med. Stephan Becker, medimpuls – Zentrum für Diagnostik, Therapie und Training, A-1080 Wien, Piaristengasse 2–4/Ecke Lerchenfelderstraße 18–24; E-Mail: stephan.becker@medimpuls.at

Mathias Wollny, M.A., MedImbursement, D-27412 Tarmstedt, Im Ortfeld 46; E-Mail: MedImbursement@go4More.de

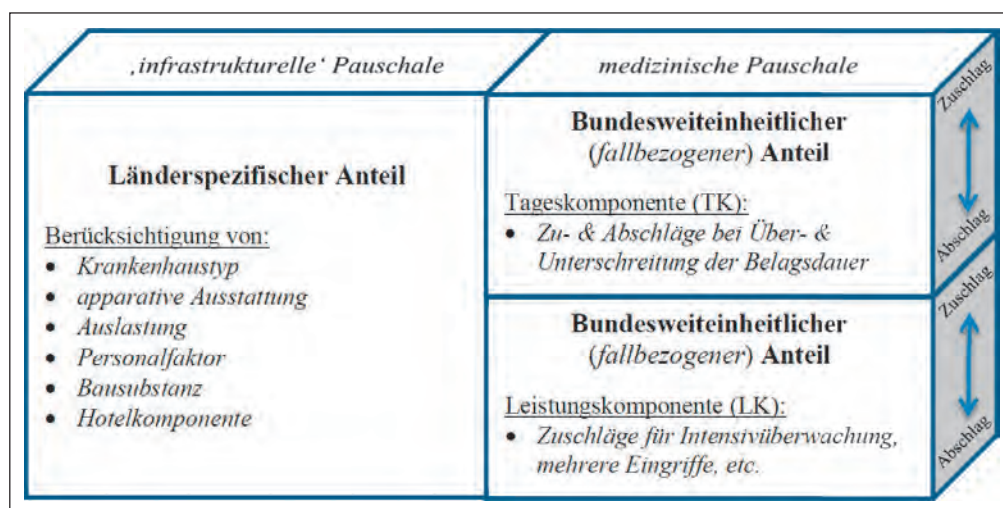


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Bausteine der Leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF)

den Versorgungsfunktionen bestimmter Krankenanstalten im Rahmen des LKF-Steuerungsbereichs sowie die ggf. vorgesehenen zusätzlichen Regelungen zur Finanzierung von Investitionen und weiteren Leistungsbereichen (z. B. spitalambulanter Bereich, Schulungseinrichtungen etc.) getroffen. Beitragsmäßig sind die Landesgesundheitsfonds dabei finanziell so auszustatten, dass mindestens 51 % der laufenden Kosten der Krankenanstalten durch marktmäßige Erlöse finanziert werden [7].

Da im Rahmen des LKF-Systems die Dotierung des Kernbereichs im Landesgesundheitsfonds festzulegen ist, können sich trotz bundeseinheitlicher Bepunktung der Fallpauschalen, sprich des Kernbereichs, bei der Verteilung der Mittel unterschiedliche Punktwerte auf Landesebene ergeben. Der Punktwert eines Spitals bildet den Multiplikator der Gesamtpunkte eines Falles und ist damit maßgeblich für den Erlös dessen. Da die Eurowerte der LKF-Punkte je nach Spital variieren, soll Tabelle 1 die Auswirkungen einer Fallpauschale auf den Spitalerlös, hier am Beispiel der Erbringung einer Radiofrequenz-Kyphoplastie, im LKF-Modell 2012 aufzeigen. Im Jahr 2007 betrug der kostendeckende Eurowert je LKF-Punkt € 1,40 für das Landeskrankenhaus Salzburg¹ und € 1,00² für die Universitätskliniken Innsbruck. Hieran wird die Spannbreite der Erlöse für ein und dieselbe Leistung deutlich.

■ LKF-Modell im Überblick

Stationäre Aufenthalte werden im LKF-Modell auf Basis der in den Krankenanstalten erfassten Daten in leistungsorientierte Diagnosenfallpauschalen (LDF) gruppiert. Dies sind neben den auf Basis der ICD-10-Klassifikation beruhenden Diagnosen auch das Alter und die medizinischen Leistungen/Proze-

duren. Letztere erfolgt auf Basis des selbstentwickelten Leistungskatalogs. Zudem wird über Schlüssel die beanspruchte Infrastruktur erfasst, sprich die Abteilungen. Diese Daten sind maßgeblich für die LDF, woraus das pauschale Entgelt resultiert. Komplikationen und/oder Komorbiditäten werden über definierte Indikatoren abgebildet. So ist ein Aufenthalt in speziellen Leistungsbereichen, wie z. B. die Intensivstation, über einen zusätzlich zur normalen Fallpauschale tagesweisen Punktezuschlag abgegolten. Auch Aufenthalte in definierten anderen Bereichen sind mit einer besonderen Bepunktung versehen, wobei diese Leistungsbereiche dann auch an bestimmte Voraussetzungen gebunden sind [7, 8].

■ LKF-Modell am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012

Die Darstellung der praktischen Anwendung samt Auswirkungen auf die Spitalvergütung wird nachfolgend am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie beschrieben. Dieses Verfahren eignet sich einerseits, da die Augmentation von Wirbelkörpern mittlerweile eine standardisierte Prozedur ist und ein Netto-Nutzen nachgewiesen wurde [1–4]. Andererseits ist das Verfahren innovativ, verbessert klinische [5] und ökonomische [6] Zwänge konventioneller Kyphoplastie-Verfahren und gibt damit Denkanstöße für Budgetverantwortliche.

Die Radiofrequenz-Kyphoplastie gehört zu den spongiosa-erhaltenden oder knochenschonenden Methoden [4, 5, 9], die in der Regel monopodikulär durchgeführt wird. Dabei wird ein sehr hochvisköser Zement auf PMMA-Basis mittels Radiofrequenz-Energie *ex vivo* erwärmt und mit einer Hydraulik in den Wirbelkörper appliziert [10]. Dies scheint zu einer gleichmäßigen Verteilung sowie einer höheren Verzahnung zu führen [6], was wiederum eine bessere Frakturheilung und Primärstabilität sowie Verringerung der Extravasate zur Folge haben könnte [5, 7, 8].

Der monopodikuläre Zugang, die verringerte Strahlenexposition [2, 4, 10] und besonders die Anwendung bei Mehretagenversorgung rechtfertigen den Einsatz medizinisch und ökonomisch.

Tabelle 1: Auswirkungen des Punktwertes auf den Erlös im LKF-Modell 2012 im Kontext der Radiofrequenz-Kyphoplastie (SPEPZMEL-LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion [LE = je Sitzung])

Punktwert in €	0,75	0,80	0,90	1,00	1,10	1,20	1,25
Spital-Erlös in €	5735,25	6117,60	6882,30	7647,00	8411,70	9176,40	9558,75

¹Gem. 25. Verordnung der Salzburger Landesregierung vom 30. März 2007, Landesgesetzblatt, Land Salzburg

²Gem. Verordnung der Landesregierung vom 11. Dezember 2007 über die Festsetzung der LKF-Gebühren in den öffentlichen Krankenanstalten, Landesgesetzblatt für Tirol, Stück 35/Jahrgang 2007

Da jede leistungsorientierte Diagnosenfallgruppe durch eine Punktezahl charakterisiert ist, ergibt sich eine Fallpauschale. Dieser Pauschalwert ist für alle Krankenanstalten Österreichs je Fallgruppe gleich groß – unabhängig davon, ob es sich um eine Universitätsklinik oder um ein Standardkrankenhaus handelt [8].

Primär sind die Fallgruppen entweder leistungsorientiert, d. h. die Zuordnung wird durch medizinische Einzelleistungen (MEL) des Leistungskataloges des BMG getrieben, oder diagnosenorientiert, d. h. die Zuordnung zu einer Pauschale erfolgt durch die Hauptdiagnose des ICD-10. Die Berechnung der zutreffenden Fallpauschale basiert auf mehreren Entscheidungsschritten. Daraus bildet sich stark vereinfacht ein Entscheidungsbaum (Abb. 2, 3) [7].

Abbildung 3 zeigt, welche Fallpauschale im Falle der Erbringung einer Radiofrequenz-Kyphoplastie im LKF-Modell 2012 angesteuert wird. Durch die Erbringung der speziellen medizinischen Einzelleistung „LH020 Aufrichtung und Füllung des

Wirbelkörpers durch perkutane Punktion“ (LE = je Sitzung) wird die Fallpauschale A (FP A) mit 7647 Punkten angesteuert, welche hier gleichzeitig den so genannten Endknoten bildet [8].

Die BDUG der FP A beträgt 3 Tage und die BDOG 13 Tage, wobei die durchschnittliche Belagsdauer mit 8,4 Tagen angegeben ist [8]. Liegen keine Voraussetzungen für Zusatzbepunktungen wie intensivstationäre Überwachung, zusätzliche Eingriffe sowie Unter- oder Überschreitung der Belagsdauergrenzen vor, sind die Pauschalpunkte die abzurechnende Punktesumme pro Fall.

Wie eingangs erwähnt, sind für alle Fallpauschalen Leistungs- (LK) und Tageskomponenten (TK) definiert. Im Falle der FP A aus Abbildung 3 verteilt sich die Gesamt-Bepunktung von 7647 auf die LK mit 2600 und auf die TK mit 5047 Punkten. Diese Unterteilung bildet ebenso die Basis zur Berechnung von Zu- und Abschlägen, wie die Punkte des Leistungszuschlags, welche bei der „MEL01.17 Minimal-invasive Eingriffe im Bereich der Wirbelsäule“ mit 4558 angegeben sind [8].

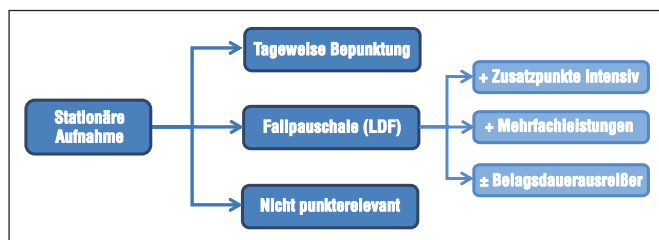


Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Bepunktung im LKF-Modell in Anlehnung an BMG – LKF-Team 2010.

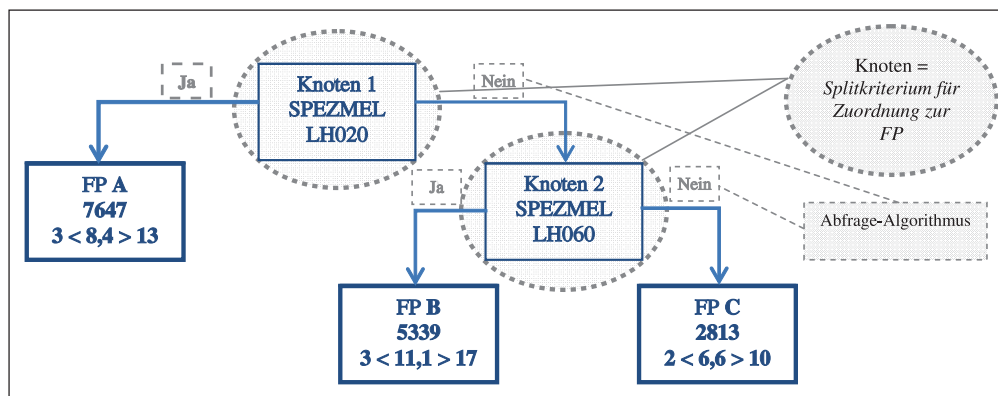


Abbildung 3: Entscheidungsbaum-Darstellung am Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie in Anlehnung an LKF-Modell 2012, Anlage 5, LDF-Baumdarstellung. MEL 01.17: Code der MEL-Gruppe (hier minimal-invasive Verfahren an der WS); SPEZMEL: spezielle medizinische Einzelleistung; FP: Fallpauschale

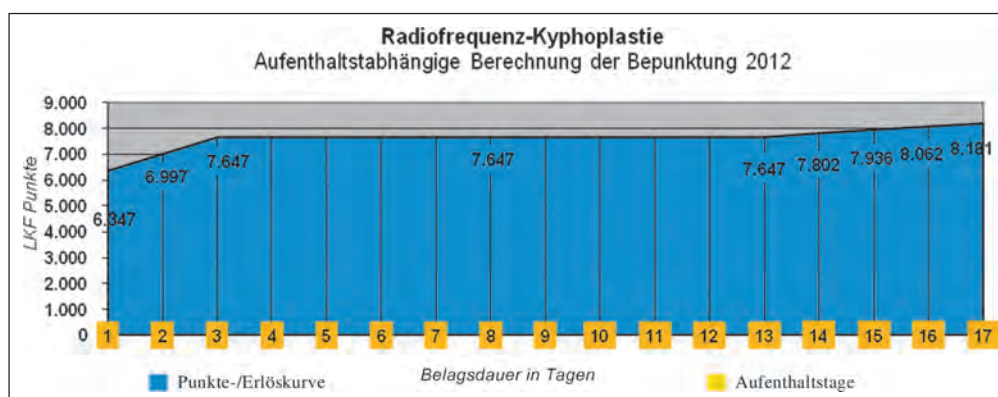


Abbildung 4: Darstellung der aufenthaltsabhängigen Bepunktung/Vergütung am Bsp. der Radiofrequenz-Kyphoplastie bei einem Spitalsaufenthalt zwischen 1 und 17 Tagen.

■ Ab- und Zuschläge

Ab- und Zuschläge zu Bepunktung können bei intensivstationärer Überwachung, zusätzlichen/mehrfachen Eingriffen sowie Unter- oder Überschreitung der Belagsdauergrenzen auftreten.

Unter- oder Überschreitung der Belagsdauergrenzen

Die Auswirkungen von Unter- und Überschreitung der Belagsdauergrenzen soll exemplarisch am Beispiel der medizinischen Einzelleistung „LH020 Aufrichtung und Füllung des Wirbelkörpers durch perkutane Punktion“ (LE = je Sitzung), woraus die FP A innerhalb der „MEL 01.17 Minimal-invasive Eingriffe im Bereich der Wirbelsäule“ resultiert, erläutert werden. Dazu ist wichtig zu erwähnen, dass die Zahl der Belagstage die Zahl der Kalendertage im Spital –1 ist [7]. Vereinfacht kann gesagt werden, dass es sich dabei um die so genannten Mitternachtsstände, also im Normalfall um die im Spital zugebrachten Nächte handelt. Demnach fällt die Pauschale bei einem Spitalsaufenthalt zwischen 3 und 13 Belagstagen mit 7647 Punkten im Falle der Erbringung der Radiofrequenz-Kyphoplastie gleich hoch aus (Abb. 4) [8].

Abbildung 4 veranschaulicht die aufenthaltsabhängige Bepunktung und damit Vergütung der Radiofrequenz-Kyphoplas-

Tabelle 2: Darstellung Zuschlagsberechnung bei Mehrleistungen am Bsp. der Radiofrequenz-Kyphoplastie

Komponente	Behandlung 2. WK in einer Sitzung (am selben Tag)		Behandlung 2. WK in zwei Sitzungen (unterschiedliche Tage)	
	LK	TK	LK	TK
Punkte	5047	2600	5047	2600
Σ Punkte LK + TK	7647		7647	
Zuschlag	4558 Leistungszuschlag der FP		5047 Leistungskomponente	
Σ Punkte pro Fall	12.205		12.694	

TKI: Tageskomponente; LK: Leistungskomponente; FP: Fallpauschale; WK: Wirbelkörper

tie im LKF-Modell 2012. Bei OP am Aufnahmetag und Entlassung am Post-OP-Tag, spricht lediglich einer stationären Übernachtung, würde die Leistung mit 6346 Punkte bewertet. Zuschläge gibt es ab dem Überschreiten der BDOG, welche mit 13 Tagen angegeben ist.

Mehrleistungen

Sollten mehrere Leistungen innerhalb eines stationären Aufenthaltes erbracht werden, so wird primär jene Fallpauschale bestimmt, die in Summe die meisten Punkte erbringt. Wird hingegen ein und dieselbe Leistung notwendigerweise mehrfach erbracht, z. B. bei Behandlung mehrerer Wirbelkörper, so wird die Pauschale um ihre eigene LK vermehrt [7]. Diese beträgt im exemplarisch gewählten Beispiel 5047 Punkte. Erfolgt die Mehrleistung am selben Tag, wird die zusätzliche Leistung im Regelfall nicht mit der vollen Leistungskomponente, sondern mit dem ausgewiesenen Leistungszuschlag bepunktet. Dieser beträgt hier 4588 Punkte [8]. Tabelle 2 verdeutlicht die differente Berechnung bei der Behandlung von zwei Wirbelkörpern unter Anwendung der Radiofrequenz-Kyphoplastie.

Kritische Würdigung

Dass die Transparenz des Leistungsgeschehens in den österreichischen Krankenanstalten mit Einführung der leistungsorientierten Krankenanstaltenfinanzierung (LKF) erhöht wurde, ist nicht zu bestreiten. Ob dies zu einer höheren Behandlungs- und damit verbunden Ergebnisqualität geführt hat, lässt sich nicht verallgemeinern. Gleiches gilt für die Verteilung der Mittel. Die Bewertung der Kosten und damit Bepunktung einzelner Leistungen und Fallgruppen ist anhand der LKF nachvollziehbar. Im gewählten Beispiel der Radiofrequenz-Kyphoplastie berücksichtigt die pauschale Finanzierung auch die Versorgung von mehreren Wirbelkörpern während einer Sitzung und/oder eines stationären Aufenthaltes sachgerecht. Neben den klinischen Vorteilen gegenüber konventionellen Kyphoplastieverfahren scheint die Radiofrequenz-Kyphoplastie auch den heutigen ökonomischen Anforderungen gerecht zu werden. Aufgrund der Möglichkeit der Mehretagenversorgung mit nur einem Set und dem derzeit größtmöglichen Potenzial an Sicherheit füllt es die Lücke zwischen Innovation und Kostentreibern. Denn lange Zeit war der Kyphoplastie-Markt ein Anbietermarkt und wurde vornehmlich von der Firma Kyphon, welche später in Medtronic aufging, bestimmt.

Nur bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die zunehmenden Ausgaben im Gesundheitssektor auch in Österreich das gesundheitspolitische Geschehen bestimmen. Nur so ist zu erklären, dass mehr oder weniger verdeckt Rationierung stattfindet. Denn die Abrechnung ausgewählter spezieller medizinischer Einzelleistungen, z. B. die Radiofrequenz-Kyphoplastie, erfordert eine Genehmigung durch die Landesgesundheitsfonds [8]. Zur Genehmigung müssen die Ergebnisse der HTA-Berichte berücksichtigt werden. Warum es für vertebrale Augmentationen, ein mittlerweile europaweit standardisiertes Verfahren zur Behandlung von Wirbelkörperfrakturen, vor Anwendung einer Genehmigung bedarf, bei vorliegenden positiven HTA-Empfehlungen, ist nur im Kontext stiller Rationierung zu erklären, zumal zur Durchführung großer, komplexer Eingriffe zur Stabilisierung der Wirbelsäule, wie z. B. Fusionen, keine Genehmigungen einzuholen sind. Ob Österreich – als Land mit den europaweit meisten Spitalsbetten pro Einwohner – oder andere Staaten durch verdeckte Rationierung Effizienzsteigerungen im Gesundheitssektor erreichen können, bleibt zu bezweifeln.

Relevanz für die Praxis

- Vertebrale Augmentationen sind grundsätzlich sichere und vor allem schnelle Therapien bei der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen, die heute mit hoher Sicherheit und Qualität erbracht werden können, wie das Beispiel der spongiosaerhaltenden Radiofrequenz-Kyphoplastie zeigt.
- Über definierte strukturelle Voraussetzungen werden sinnvolle Therapien nicht nur in Österreich, sondern auch in OECD-Ländern limitiert und rationiert, wie z. B. auch in der Schweiz im Falle von Bandscheibenprothesen.
- Synergieeffekte zwischen Spitälern und niedergelassenen Ärzten werden derzeit gar nicht oder nur unzureichend ausgeschöpft.
- Die zwingende stationäre Erbringung von Therapien führt allein aufgrund der vorzuhaltenden Infrastruktur zu Mehrausgaben und stellt einen Anreiz für größere Operationen dar. Das Beispiel der vertebrealen Augmentationen zeigt, dass definierte Operationen durchaus ambulant erbracht werden können – zumindest für einen Teil der Betroffenen.

Interessenkonflikt

Die korrespondierenden Autoren geben an, Vortrags- und Beratertätigkeiten u. a. auch für die Fa. Dfine wahrzunehmen.

Literatur:

1. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1031–3.
2. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1016–24.
3. Abuzahra M, Piso. Anwendungsbeobachtung der Kyphoplastie und Vertebroplastie bei osteoporotischen Wirbelkörperkompressionsfrakturen. HTA-Projektbericht 2010; Nummer 25.
4. Bornemann R, Hanna M, Kabir K, et al. Continuing conservative care versus crossover to radiofrequency kyphoplasty:

a comparative effectiveness study on the treatment of vertebral body fractures. Eur Spine J 2012 [Epub ahead of print].

5. Becker S, Dabirrahmani D, Hogg M, et al. Nachteile der Ballonkyphoplastie mit PMMA – eine klinische und biomechanische Stellungnahme. J Miner Stoffwechs 2010; 17 (SH 1): 10–4.

6. Wollny M. Um Gewinne zu erzielen, muss man investieren. Interview. Fraktur-Management 2011; (2): 16–7.

7. Hagenbichler E. Das österreichische LKF-System. Bundesministerium für Gesundheit, Bereich I/B, Wien, 2010.

8. Bundesministerium für Gesundheit – LKF-Modell 2012. http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankenanstalten/LKF_Modell_2012/ [letzter Zugriff: Februar 2012].

9. Becker S, Hahn M, Rohlmann A. Vertebroplastie sowie kyphoplastische Verfahren zur Behandlung der Wirbelkörperfraktur. Ein Überblick. In: Kurth A (Hrsg). Ortho-

pädische Osteologie. Uni-Med Science Verlag, Bremen, 2011; 56–67.

10. Elgeti FA, Marnitz T, Kroncke TJ, et al. DFine Radiofrequenzkyphoplastie (RFK) – Kyphoplastie mit ultrahochviskösem Zement. Rofo 2010; 182: 803–5.

11. Oberkircher L, Krüger A, Bliemel C, et al. Zementinterdigitation und Knochen-Zement-Interface unterschiedlicher Wirbelkörperaugmentationsverfahren – eine

Kadaverstudie. Osteoporose & Rheuma aktuell. 2011; (1).

12. Licht AW. Frakturbehandlung im Vergleich. Fraktur-Management 2011; (2): 20–1.

13. Pflugmacher R, Bornemann R, Kabir K, et al. Radiofrequenz-Kyphoplastie versus Ballonkyphoplastie in der Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen. In: Kurth A (Hrsg). Orthopädische Osteologie. Uni-Med Science Verlag, Bremen 2011; 68–72.



Rheuma-Wintersymposium 2012 – Update Rheumatologie

Seefeld, 19.–22. Jänner 2012

M. Herold

Im Jänner 2012 fand in Seefeld zum 9. Mal das Rheumawintersymposium statt. In bewährter Weise wurde in 6 wissenschaftlichen Sitzungen unter den Arbeitstiteln „Akute-Phase-Reaktanten“, „Biologika-Monotherapie in der RA“, „Biologika bei moderater Krankheitsaktivität“, „Biologika in neuen Indikationen“, „Biologikaregister“ und „Biologika bei Lupus“ versucht, über neue und aktuelle Entwicklungen in der Rheumatologie zu informieren und die Basis für ergänzende Diskussionen zu schaffen.

In der einführenden Sitzung gab **Manfred Herold** einen Überblick über IL-6, seine vielfältigen Wirkungen und potenziellen Möglichkeiten von therapeutischen Effekten bei Blockierung der IL-6-Signale.

In der 2. Sitzung wurde über vorliegende Berichte und eigene Erfahrungen mit Biologika-Monotherapie in der Behandlung der chronischen Polyarthritis (cP; rheumatoide Arthritis [RA]) diskutiert. Die meisten Studiendaten bezüglich Biologika-Monotherapie liegen für TNF-Hemmer vor, wie von **Ernst Wagner**, Baden, berichtet wurde. Zur TNF-Hemmer-Monotherapie liegen Studiendaten und Daten aus Biologikaregister für Adalimumab (ADA), Certolizumab (CTP), Etanercept (ETA), Golimumab (GOL) und Infliximab (IFX) vor. Die meisten klinischen Studien untermauern die höhere Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von klassischen Basistherapeutika („disease modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) mit TNF-Blockern (TNF-Hemmer, Anti-TNF-Therapie), während im direkten Vergleich einer Monotherapie mit Methotrexat (MTX) oder TNF-Hemmern überwiegend gleiche klinische Effektivität gesehen wurde. Eine Ausnahme bildet eine Vergleichsstudie von Monotherapien bei früher Arthritis (3-armige Studie; ETA 25 mg 2 × pro Woche, ETA 10 mg 2 × pro Woche und MTX; ERA-Studie). Die ERA zeigte die klinische Überlegenheit von ETA 25 mg.

Sowohl betreffend klinischer Daten (Composite-Scores wie DAS28 oder die ACR-Response-Kriterien), Entzündungsparameter, als auch in Bezug auf die radiologische Progression der Erkrankung sind Kombinationstherapien im Gruppenvergleich einer Monotherapie überlegen. Dies gilt sowohl für MTX-naive Patienten als auch für solche mit MTX-Vorbehandlung, aber ineffizientem Ansprechen. Betrachtet man nur die radiologische Progression der Erkrankung, sind TNF-Blocker auch in der Monotherapie einem klassischen DMARD überlegen.

In aktiver RA trotz Vorbehandlung mit MTX bringen alle TNF-Blocker signifikanten Zusatznutzen. Monotherapien mit TNF-Blockern bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX oder einem anderen DMARD sind nachweislich wirksam und als Alternative zur Kombinationstherapie möglich. Diese Ergebnisse gelten auch für ältere Patienten (> 65 Jahre).

Infektionsbedingte Hospitalisierungsraten sind unter einer Kombinationstherapie nicht erhöht. Aus britischen Registerdaten geht hervor, dass eine Kombinationstherapie mit DMARDs (vorzugsweise MTX) auch die Persistenz der TNF-Hemmer verbessert. Daraus ergibt sich, dass bei gegebener Indikation für einen TNF-Hemmer das DMARD beibehalten werden sollte.

Gabriele Eberl, Baden, präsentierte die Daten zu Tocilizumab (TCZ-) Monotherapie. Erfahrungen aus mehreren Biologikaregistern (Healthcare Claims Database, USA; BSRBR Registry, Vereinigtes Königreich; RABBIT Register, Deutschland; ARTIS Registry, Schweden) bestätigen übereinstimmend, dass nahezu $\frac{1}{3}$ der mit Biologika behandelten Patienten (30–33,6 %) das Biologikum als Monotherapie erhalten. Ursache ist zumeist die Unverträglichkeit der konventionellen DMARDs (vorwiegend MTX).

Mit TCZ-Monotherapie wurden mehrere Studien durchgeführt. In der Studie AMBITION (n = 673; TCZ-Monotherapie n = 286) zeigt die TCZ-Monotherapie Überlegenheit gegenüber einer MTX-Monotherapie in der frühen Phase der RA bei bisher MTX-unbehandelten Patienten. In der ACT-RAY-Studie erfolgte der Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von MTX und TCZ vs. TCZ-Monotherapie bei Patienten mit mäßig bis stark aktiver RA unter MTX-Therapie. Die Studie wurde über 2 Jahre doppelblind geführt. Patienten unter stabiler MTX-Dosis wurden randomisiert (MTX gleiche Dosis plus TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen, n = 277, vs. Placebo plus TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen, n = 276). Klinisch konnte keine Überlegenheit eines Therapiearms gesehen werden. Die radiologische Progression war in beiden Gruppen nach 24 Wochen fast vollständig zum Stillstand gekommen (Total Genant-Modified Sharp Score [GSS]; Joint Space Narrowing Score [JSN]; Erosion Score). Die Sicherheitsdaten bestätigen die Erfahrungen aus früheren Studien, dass die Kombination TCZ mit MTX häufiger zu einem Anstieg der Leberwerte führt. Die Ergebnisse der ACT-RAY-Studie lassen den Schluss zu, dass eine TCZ-Monotherapie klinisch gute Ergebnisse erzielt und die Kombination mit MTX nicht unbedingt gefordert werden muss. Die ACT-SURE-Studie diente dem Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer TCZ-Monotherapie vs. einer Behandlung TCZ plus DMARDs. Die ACT-SURE-Ergebnisse sollen die Ergebnisse aus der ACT-RAY-Studie unter Bedingungen des täglichen Lebens ergänzen. Die ACT-SURE-Studie wurde einarmig offen über 6 Monate mit Patienten geführt, die auf DMARDs oder TNF-Hemmer nicht ausreichen angesprochen hatten. Die Patienten erhielten TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen als Monotherapie (n = 239) oder in Kombination mit einem (n = 1124) oder mehreren (n = 318) DMARDs. Die ACT-SURE-Studie, die unter Bedingungen durchgeführt wurde, die näher an die tägliche Praxis herankommen als andere typische Phase-III-Studien, ergab eine hohe

Wirksamkeit der TCZ-Monotherapie nach 24 Wochen. TCZ plus DMARDs zeigte identische Resultate wie TCZ alleine und lässt den Schluss zu, dass die TCZ-Monotherapie für Patienten, welche MTX nicht tolerieren, eine gute Option darstellt. Das Sicherheitsprofil aller 3 Behandlungsarme zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

Erfahrungen mit anderen Biologika in der Monotherapie der RA wurden von **Rudolf Puchner**, Wels, berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept (ABA) in der Monotherapie der RA wurden im Rahmen einer Phase-IIa-Dosisfindungsstudie untersucht, in der Patienten mit aktiver RA eingeschlossen wurden, die auf mindestens ein traditionelles DMARD oder ETA unzureichend angesprochen hatten. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 3,2 Jahre, im Mittel waren 22 geschwollene Gelenke zu beobachten. Nach 3 Monaten zeigten 53 % der Patienten in der ABA-Gruppe (10 mg/kg KG) und nur 32 % in der Placebogruppe ein ACR20-Ansprechen! Daraus kann gefolgert werden, dass der Einsatz von ABA unter bestimmten Umständen und Voraussetzungen auch als Monotherapie in Erwägung gezogen werden kann. Bezüglich Rituximab (RTX) wurden mehrere Studien und Ergebnisse aus Registerdaten präsentiert, aus denen deutlich erkennbar ist, dass auch RTX in der täglichen Praxis als Monotherapie gegeben wird und auch als Monotherapie wirksam ist, wenngleich die bessere Wirkung in Kombination mit MTX erreicht wird. Das Ausmaß der De- und Repopulation von B-Zellen im peripheren Blut unterscheidet sich allerdings nicht bei der Behandlung von RA mit RTX allein oder in Kombination von RTX mit MTX.

Die nachfolgende Sitzung beschäftigte sich mit der Anwendung von Biologika zur Behandlung der RA mit moderater Krankheitsaktivität. **Bernhard Rintelen**, Stockerau, erläuterte ausführlich, dass niedrige Krankheitsaktivität bei der RA je nach verwendetem Messverfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. So definierte in einer Erhebung aus Ambulanzassessments aus der Rheumaambulanz in Stockerau (über 700 Patienten) der DAS28 dieses Therapieziel strenger als der SDAI, CDAI oder RADA-5, die auf Gruppenniveau vor allem in der Remission vergleichbar sind. Die Remission ist hingegen im DAS28 großzügiger gestellt als in den anderen 3 Krankheitsaktivitätsmessverfahren. Sowohl in milder als auch höherer Krankheitsaktivität werden ca. 40 % der Assessments unter Therapie mit Biologika gemacht, Glukokortikoide werden in etwa 30 % bei niedriger und knapp 50 % bei höherer Krankheitsaktivität gegeben, NSAR werden in 35–60 % täglich verwendet. Nur in etwa 53 % der Assessments nach dem DAS28 oder RADA-5 in moderater und hoher Krankheitsaktivität wurde die Therapie (DMARDs oder Glukokortikoide) eskaliert (hingegen in ca. 70 % nach dem SDAI und CDAI), was nicht unbedingt der Therapieempfehlungen von „Treat to Target“ (T2T) entspricht. Dies mag möglicherweise mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7 Jahren und den damit erschwerten Bedingungen, Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, zusammenhängen.

Burkhard Leeb, Stockerau, ergänzte die Ausführungen in nochmaliger Darlegung der Erwartung vonseiten des Arztes im Vergleich zum Blickpunkt des Patienten. Remission ist das Fehlen von Krankheitsaktivität bei Patienten mit bekannter

chronischer Erkrankung. Im Gegensatz zu Heilung bedeutet Remission einen asymptomatischen Zustand unter laufender Therapie und Präsenz von Krankheitszeichen. Das Ziel der Behandlung, die bei der RA so früh wie möglich begonnen werden sollte, ist es, Stillstand der Erkrankung zu erzielen, den Patienten in Remission zu bringen. 2003 wurde in ganz Österreich eine Umfrage an insgesamt 467 Patienten (Alter im Median 58 Jahre; 77 % Frauen; Krankheitsdauer im Median 8 Jahre) durchgeführt, mit einer sehr hohen Rücklaufquote von 62 %. Patienten erwarten von einer wirkungsvollen Therapie einen Rückgang der Krankheitssymptome mit Erreichen einer normalen Lebensqualität. Die häufigsten Gründe für eine Unzufriedenheit mit der medikamentösen Therapie sind das anhaltende Fehlen der Beschwerdefreiheit, die beklagten Nebenwirkungen und die Anzahl der einzunehmenden Tabletten. Patienten wollen eine optimale Wirkung bei möglichst geringem Risiko. Sie wollen vor allem eine Verbesserung der aktuellen Krankheitsaktivität, haben Sorge vor Verschlechterung und Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen.

In Ergänzung zur Überlegung der Therapiestrategie und ob nur eine hohe Krankheitsaktivität Voraussetzung für den Einsatz eines Biologikums sein soll, wurde in Österreich die OPTIMISE-Studie initiiert, über die **Burkhard Leeb** ergänzend berichtete. OPTIMISE ist eine multizentrische Studie (15 Zentren in Österreich) über die Sicherheit und den Einfluss auf die Krankheitsaktivität von Tocilizumab (TCZ) in Kombination mit Methotrexat (MTX), verglichen mit Tocilizumab-Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater rheumatoider Arthritis (RA), welche nicht ausreichend auf eine Behandlung mit MTX angesprochen haben (definiert als DAS 28 $\leq 4,5$ und $> 2,6$).

In der anschließenden Diskussion wurde von **Franz Mayrhofer**, Bad Schallerbach, über einen Leitfaden zur zielorientierten Behandlung der RA berichtet, der von einem Expertenkomitee publiziert wurde [1]. Dieser beinhaltet in 4 übergeordneten Prinzipien und 10 Empfehlungen Grundsätze zur Behandlung der chronischen Polyarthrit. Die Inhalte und Formulierungen sind das Ergebnis eines Delphi-Prozesses. Sie orientieren sich teils an der Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit (ICF), Behinderung und Gesundheit (WHO 2001) und vermitteln unter Angabe des Evidenzlevels einerseits die wissenschaftlich geprüften und andererseits die auf Erfahrung beruhenden medikamentösen Behandlungsgrundsätze (Ziel und Wirksamkeit).

In der Rehabilitation werden die Zielformulierungen zur Behandlung der RA aus den Domänen der ICF hergeleitet. Teil 1 beinhaltet die Domänen Körperstrukturen und Körperfunktionen, Aktivitäten und Teilhabe, Teil 2 den Kontext mit Umgebungs- und Persönlichkeitsfaktoren. Die ICF ermöglicht, den Gesundheitszustand einer Person umfassend oder krankheitszentriert („core sets“) abzubilden. Damit lassen sich die zur Wiederherstellung eines Patienten notwendigen Ziele umfassend darstellen und auch fördernde oder hemmende Faktoren einbinden.

Die ausführliche Diskussion ergab, dass die in der T2T-Aktivität enthaltenen Grundsätze und Empfehlungen in das ICF-basierende Behandlungskonzept gut einzubinden sind, weil damit evidenzbasierend die Verhinderung oder Verminderung der Ge-

lenkzerstörung durch das Anstreben einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität zielorientiert betrieben wird und sich das Rehabilitationspotenzial verbessert. Dieses auszunützen erfordert jedoch die umfassende Beurteilung der Situation mit Planung eines individuellen und komplexen Rehabilitationsprozesses, jeweils nach ICF.

Die 4. Wissenschaftliche Sitzung hatte den Arbeitstitel „Biologika in neuen Indikationen“. **Hans Peter Brezinsek**, Graz, berichtete über Studienergebnisse mit Rituximab (RTX) zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis. Im Vergleich zu Cyclophosphamid war RTX nicht schlechter im Erreichen der Remission, zeigte aber Hinweise für einen besseren Therapieerfolg in Bezug auf die Relapse-Rate (RAVE-Studie [2]). Auch die RITUXIVAS-Studie (RTX vs. Cyclophosphamid in ANCA-assoziiierter renaler Vaskulitis [3]) brachte ähnliche Ergebnisse. RTX war in der Behandlung der schweren ANCA-assoziierten Vaskulitis gegenüber Cyclophosphamid nicht überlegen. Ergänzend wurde noch über die erfolgreiche Behandlung von 87 Patienten mit behandlungsbedürftigem schwerem Syndrom der gemischten Kryoglobulinämie berichtet [4].

Über den Einsatz von RTX bei anderen Indikationen sprach **Jeanette Wolf**, Wien. Bezüglich des Einsatzes von RTX beim Sjögren-Syndrom zeigte sich in 2 Studien (prospektiv, doppelblind, placebokontrolliert) eine signifikante Steigerung der Speichelproduktion sowie der Tränenflüssigkeit und eine deutliche Verminderung der allgemeinen Müdigkeit unter 2-maliger RTX-Gabe im Abstand von 2 Wochen und zusätzlicher Kortisongabe (Methylprednisolon 100 mg vor der Infusion, Prednisolon oral 60 mg Tag 1 und 2, 30 mg Tag 3 und 4, danach täglich 15 mg).

Bei SLE zeigte eine Studie (doppelblind, placebokontrolliert) mit insgesamt 144 Patienten unter zusätzlicher Gabe von Kortison und Mycophenolat Mofetil kein unterschiedliches klinisches Ansprechen der Lupusnephritis im Stadium III und IV zwischen der RTX- und der Placebogruppe mit jeweils 72 Patienten. Auch hier erhielten die Patienten entweder 2× 1000 mg RTX im Abstand von 2 Wochen und einer Wiederholung nach 6 Monaten oder Placebo als Infusion. Der Anti-dsDNA-Titer konnte in der RTX-Gruppe signifikant gesenkt werden, die Untersucher konnten jedoch keine Korrelation zwischen Absinken des Titers und Besserung der Nephritis finden.

Das Thema RTX und Malignome wurde von **Ulrike Stuby**, Linz, besprochen. Der Einsatz von Rituximab ist bei RA-Patienten mit Malignomanamnese, aber auch bei nicht kurativ behandelten Malignomen oder aktueller Tumorerkrankung möglich. Erfahrungen in der Lymphomtherapie sowie Registerdaten und Studien zeigen weder ein erhöhtes *De-novo*-Malignomrisiko noch ein erhöhtes Rezidivrisiko. Es besteht auch keine Kontraindikation für den Einsatz bei Tumorpatienten in der Fachinformation. Erfahrungen bei anderen Autoimmunerkrankungen mit erhöhtem Malignomrisiko (DM, Hemmkörperhämophilie) sowie anderen lymphoproliferativen Erkrankungen (Myelom) unterstreichen die positive Datenlage für RTX. In diesen Situationen ist Rituximab gegenüber anderen Biologika, speziell TNF-Blockern, der Vorzug bei der Behandlung der RA zu geben.

Das letzte Referat dieser Sitzung wurde von **Johann Hitzelhammer**, Wien, über den Einsatz von Tocilizumab (TCZ) bei anderen Indikationen gehalten. Aufgrund der vielfältigen An-

griffspunkte von IL-6 ist anzunehmen, dass eine Blockade von IL-6 in anderen Autoimmunerkrankungen und chronisch entzündlichen Konditionen wirkungsvoll ist. Außerhalb der RA wurde TCZ in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) und bei der in Asien vorkommenden Erkrankung Castleman's Disease versucht. TCZ ist in Japan zur Behandlung von Castleman's Disease sowie in Japan und in Europa seit 2011 zur Behandlung der JIA zugelassen.

In der nachfolgenden Sitzung wurde über den bisherigen Verlauf des österreichischen Biologikaregisters BioReg gesprochen. **Franz Singer**, Wien, Geschäftsführer von Bioreg, berichtete über die erfreuliche Zunahme an Teilnehmern und die starke Zunahme an zugesandten Patientenbögen. Am Stichtag 14. Jänner 2012 waren insgesamt 902 Patientenbögen („case report files“ [CRF]) eingetroffen, davon 495 Basisuntersuchungen und 407 Folgeuntersuchungen. Die CRFs, aufgeschlüsselt auf die einzelnen Krankheitsgruppen, sind in der RA 288 Basis und 255 Folge, in der Spondyloarthritis 139 Basis und 103 Folge, in der Psoriasisarthritis 68 Basis und 49 Folge.

Nach neuerlicher Erläuterung einzelner organisatorischer Abläufe einschließlich der Besprechung bezüglich der vereinbarten Annäherung an die ÖGR wurde von allen Teilnehmern über Verbesserungen und vor allem eine Vereinfachung in der Datenerhebung diskutiert. Vor allem im niedergelassenen Bereich besteht die Sorge, dass der administrative Aufwand zum Ausfüllen eines CRF die Möglichkeiten in der Ordination limitiert.

Wie in den vergangenen Jahren zeichnete sich das Wintersymposium wieder durch eine außergewöhnlich aktive Teilnahme aller Tagungsteilnehmer mit lebhaften Diskussionen und sachlich relevanten Beiträgen aus. Als Organisator des Wintersymposiums danke ich allen Teilnehmern (neben den oben erwähnten Referenten in alphabetischer Reihenfolge: Johann Bröll, Wien; Karl Fenzl, Roche Austria Wien; Johann Gruber, Innsbruck; Wolfgang Halder, Hochzirl; Gert Hofer, Roche Austria Wien; Erich Mur, Innsbruck; Andrea Österbauer, Hochzirl; Martin Steinhart, Roche Austria Wien) für die sachkundige Diskussion und aktive Mitarbeit.

Literatur:

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–20.
4. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter color study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 48–55.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. **DDr. Manfred Herold**
 Universitätsklinik für Innere Medizin 1
 Rheumaambulanz & Rheumalabor
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at,
manfred.herold@uki.at



DIE
MONO-
THERAPIE

Osteoporose: Phasengerechte Therapie & Neues aus der Zellbiologie

M. Birkhäuser¹, C. De Geyter², G. Finkenstedt³, L. Hofbauer⁴, C. Meier⁵, S. Scharla⁶, P. Stute⁷, V. Ziller⁸, P. Hadji⁸

■ Einleitung

Die Behandlung der Osteoporose fußt zu einem großen Prozentsatz auf dem ständig anwachsenden pharmakologischen Armamentarium mit zum Teil neuen Wirkmechanismen. Im Sinne einer möglichst optimalen Nutzen-Risiko-Ratio soll eine Verordnung individualisiert erfolgen, wobei sequenzielle Strategien Vorteile bieten könnten. Östrogene haben im Knochenstoffwechsel eine Schlüsselfunktion inne. Von praktischem Interesse sind daher auch die zellbiologischen Grundlagen der Wirkung von selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) auf den Knochen, da alle Komponenten des RANK-RANKL-OPG-Systems auf hormonabhängigen Genen basieren; eine Beeinflussung der einzelnen Faktoren durch Östrogene und Raloxifen konnte experimentell nachgewiesen werden.

■ Lebensabschnitt-adäquates Management

Vor dem Hintergrund wechselnder Bedürfnisse in verschiedenen Lebensphasen sollte die Prävention und Therapie der Osteoporose auf die Erwartungen der Frau und ihre Risikofaktoren abgestimmt sein. Angesichts der mittlerweile sehr hohen durchschnittlichen Lebenserwartung, welche Behandlungszeiträume von 25–30 Jahren ab der Erstdiagnose mit sich bringt, erscheinen sequenzielle Verordnungen unterschiedlicher Substanzen sinnvoll. Insbesondere für die fertile Lebensphase, für die Peri- und frühe Postmenopause sowie für die Langzeitanwendung fehlen bei vielen Präparaten placebokontrollierte Langzeitdaten. Im Hinblick auf bestimmte Substanzen liegen aus Fallberichten bzw. dem Post Marketing Surveillance teilweise sogar Hinweise auf mögliche negative Auswirkungen unter lang dauernder Anwendung vor. Das Konzept der Sequenztherapie besitzt daher hohen praktischen Stellenwert. Im Folgenden werden für die Wahl der Behandlung ausschlaggebende Faktoren in den einzelnen Lebensabschnitten besprochen.

Fertile Phase

In dieser Phase steht das Thema der Osteoporose aus Patientensicht meist noch im Hintergrund. Ausbildung, soziale Integration, Partnerschaft und Familie, befriedigendes Sexualleben

(wenn erwünscht mit sicherer Kontrazeption) sowie Kinderwunsch besitzen Priorität. Höhere Aufmerksamkeit verdient in der klinischen Routine der Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf die Knochengesundheit. Frauen < 25 Jahren laufen bei Zyklusanomalien mit verminderter endogener Östrogensekretion und somit bei einem hinsichtlich der optimalen zu erreichenden Peak-Bone-Mass relativen Östrogenmangel Gefahr, bis zum Ende ihrer Adoleszenz nur eine ungenügende Knochendichte aufzubauen (Abb. 1). Dies muss bei der Wahl des Kontrazeptivums berücksichtigt werden, da niedrig dosierte Pillen keinen sicheren Schutz gewährleisten [1–4]. Risikofaktoren bilden in diesem Kontext insbesondere Zyklusstörungen hypothalamischer Ursache (Stress, Female Athlete's Triad, Essstörungen etc.). Auch nach dem Aufbau einer regulären Knochenmasse führt eine Amenorrhoe zu einem Knochenabbau mit später erhöhtem Frakturrisiko (Abb. 1).

Bei Pillenformulierungen mit einer Ethinylestradioldosis von $\geq 30 \mu\text{g}$ geht man derzeit von positiven Effekten auf die Knochengesundheit aus, im Hinblick auf Dosen $< 30 \mu\text{g}$ ist das Erreichen einer optimalen Peak-Bone-Mass nicht gewährleistet [2, 3]. Auch unter Einnahme einer Gestagen-only-Kontrazeption muss mit einem gering erhöhten Frakturrisiko gerechnet werden [4]. Insgesamt kann die Pille als sicher gelten, wenn das Thromboembolierisiko bei der Indikationsstellung korrekt berücksichtigt wird; die Gesamtmortalität wird durch die Einnahme tendenziell reduziert [5].

Menopausale Übergangszeit

Mit der Menopause nimmt die Östrogenproduktion stark ab, während die Androgenproduktion (v. a. DHEAS) bereits ab dem 3. Lebensjahrzehnt sinkt. In der menopausalen Übergangszeit ist jedoch kein Abfall der biologischen Androgenaktivität zu beobachten. Die Testosteron-Gesamtkonzentrationen und der freie Androgen-Index (FAI) bleiben stabil [6, 7]. Hingegen löst eine Hysterektomie entgegen der landläufigen Meinung auch dann einen markanten Sexualsteroidhormonmangel aus, wenn ovarienerhaltend operiert wurde (Tab. 1) [8].

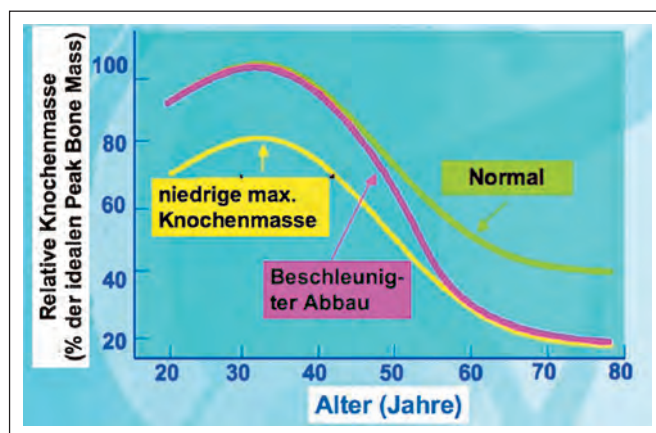


Abbildung 1: Peak-Bone-Mass und Knochenverlust. Quelle: M. Birkhäuser.

Aus der ¹Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO), Basel; Prof. em. Universitäts-Frauenklinik Inselspital, Bern, der ²Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Basel, dem ³Laborbereich für Endokrinologie und Osteologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck, der ⁴Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, der ⁵Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel, der ⁶Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall, der ⁷Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, der ⁸Abteilung für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie, Reproduktion und Osteologie, Philipps-Universität Marburg

Tabelle 1: Gesamttestosteron und bioverfügbares Testosteron bei 50–89-jährigen Frauen in Abhängigkeit vom Operationsstatus. Erstellt nach Daten aus [8].

	Uterus und Ovarien erhalten (intakt) (n = 438)	Nach Hysterektomie mit intakten Ovarien (n = 123)	Nach Hysterektomie mit bilateraler Oophorektomie (n = 123)
Testosteron (nmol/l)	0,56 ± 0,26	0,40 ± 0,20 ^a	0,29 ± 0,14 ^{a,b}
Bioverfügbares Testosteron (nmol/l)	0,14 ± 0,07	0,10 ± 0,05 ^a	0,08 ± 0,04 ^{a,c}

^a: p < 0,001 vs. intakt; ^b: p < 0,001 vs. Hysterektomie mit intakten Ovarien; ^c: p < 0,01 vs. Hysterektomie mit intakten Ovarien.

Klinisch manifestieren sich erste vasomotorische Beschwerden häufig bereits vor der tatsächlichen Menopause. Die Patientinnen berichten weiters über Beeinträchtigungen durch Stimmungsschwankungen, urogenitale Atrophie (trockene Vagina, Dyspareunie, Dysurie, „sterile“ Zystitis, Inkontinenz) und Sexualstörungen. Auf psychologischer Ebene prägen Ängste wie jene vor Attraktivitätsverlust, Karriereknick, definitiver Kinderlosigkeit und Krankheiten diese Phase. Das Bewusstsein für das Osteoporoserisiko nimmt in unserer Bevölkerung langsam zu, während vaskuläre Erkrankungen immer noch bei Weitem unterschätzt werden.

Hormonsubstitution: Bei Vorhandensein von Zyklusstörungen bietet sich zunächst eine alleinige Gestagentherapie an. Gestagene allein garantieren allerdings keinen Schutz vor Osteopenie oder Osteoporose. Nach dem Eintreten der Menopause stellt die Hormonersatztherapie (HRT) bei klimakterischen Beschwerden die Behandlungsoption der Wahl dar, umso mehr, als sie gleichzeitig osteoprotektiv wirkt. Eine absolute Indikation für eine HRT (die HRT ist hier ein „Must“) liegt bei vorzeitiger Menopause vor, da diese Patientinnen regelmäßig einen signifikanten Knochenverlust und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko entwickeln [9], dem mit einer HRT entgegengewirkt werden kann. Eine individualisierte Östrogengabe (wenn nötig mit einer zusätzlichen Androgenzugabe bei Libidoabfall) ist zudem bei herabgesetzter Lebensqualität als Folge eines Östrogenmangels indiziert, bringt aber bei anderen Ursachen auch nach der Menopause nur wenig Nutzen. Trotz des unbestrittenen Benefits der Hormonsubstitution begegnen ihr die Patientinnen aus Angst vor Nebenwirkungen oft nur mit Vorbehalt.

Frühe Postmenopause

Definitionsgemäß handelt es sich bei der frühen Postmenopause um die ersten 5 Jahre nach der letzten Regelblutung (typische Altersgruppe 51–56 Jahre). Ängste und Symptome unterscheiden sich nicht wesentlich von jenen in der Übergangsphase. Die Wünsche der Frau beziehen sich auf eine positive Partnerschaft und weiteres berufliches Aufsteigen bzw. Sicherheit im Beruf. Gute allgemeine Gesundheit sowie Erhaltung der körperlichen und geistigen Funktionen nehmen einen hohen Stellenwert ein, viele Frauen üben sich in gesunder Lebensführung.

Dies kommt dem Umstand entgegen, dass in dieser Phase vor allem der Präventionsaspekt in Bezug auf die Knochengesundheit Bedeutung besitzt. Bei der frühen postmenopausalen Patientin wird nur selten eine Osteoporose festgestellt, häufiger eine Osteopenie. Allerdings gelten Radiusfrakturen gerade in der Altersgruppe von 50–60 Jahren als osteoporotische Primärfrakturen.

Eine frühzeitige korrekte Prävention der Osteoporose ist entscheidend. Die allgemeinen Empfehlungen beinhalten:

- Ausreichende Kalziumzufuhr (1000 mg/Tag) kombiniert mit einer
- Ausreichenden Vitamin-D-Versorgung (800–2000 IE/Tag; Supplementation bei Mangelernährung bzw. verminderter Sonnenexposition)
- Ausgeglichene Ernährung mit ausreichender Eiweißzufuhr (≥ 1 g/kg Körpergewicht)
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Sturzprophylaxe
- Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum)
- Vermeidung der Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie u. a.)

Östrogene gelten bei bestehendem Osteoporoserisiko im Alter < 60 Jahre als wirksame Therapie. Im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsformen ist die signifikante Senkung der vertebralen und nicht-vertebralen Frakturinzidenz (inklusive Schenkelhals) auch bei einer Populationen ohne erhöhtes basales Frakturrisiko gesichert, wie dies in der WHI gezeigt wurde [10, 11]. In der Peri- und der frühen Postmenopause besteht daher die Therapie der Wahl bei erhöhtem Frakturrisiko in einer HRT bzw. Östrogenersatztherapie (ERT) (Abb. 2) [12]. Sichere Evidenz für die Wirksamkeit der möglichen nicht-hormonalen Alternativen in der Peri- und der frühen Postmenopause liegt aktuell leider nicht vor.

Das geringe allgemeine Risiko durch eine Hormonsubstitution steht gerade in dieser Phase außer Frage: Bei < 60-jährigen Frauen bzw. bis zu 10 Jahre nach der Menopause steigt die Gesamtmortalität durch eine Behandlung nicht nur nicht an, sie sinkt in dieser Altersgruppe sogar ab. Eine Metaanalyse von 23 Studien an 39.049 Teilnehmerinnen ergab bei < 60-Jährigen eine Reduktion der Gesamtmortalität mit einer Odds Ratio (OR) von 0,68, während im Kollektiv > 60 Jahre eine Risikoerhöhung auffiel (OR 1,03) [13]. Somit resultiert ein „Window of Opportunity“, in dem der Nutzen der Therapie bei fehlenden Kontraindikationen potenzielle Nachteile eindeutig überwiegt.

Eine SERM-Gabe eignet sich für die Altersgruppe von ca. 55–70 Jahren. Bei verringertem T-Score (–1,0 SD) und/oder Vor-

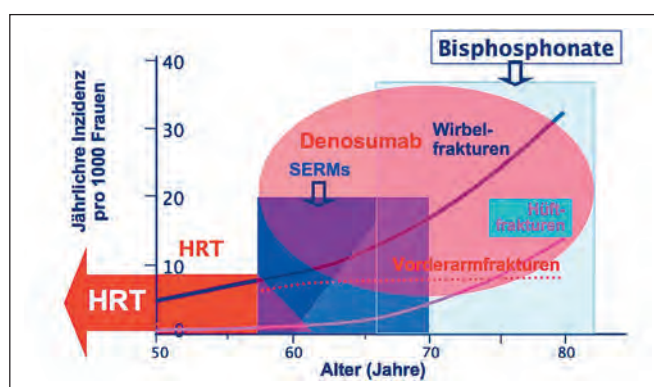


Abbildung 2: Präventive und therapeutische Optionen im Rahmen des Osteoporose-Managements. Quelle: M. Birkhäuser.

liegen einer Fraktur besitzen die SERMs Raloxifen und Bazedoxifen in der Schweiz die Zulassung für die Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose, wobei in der Praxis nicht nur der T-Score für die Therapie ausschlaggebend ist, sondern auch das erhöhte Frakturrisiko. Die SERMs fügen sich gut in das Konzept der sequenziellen Behandlung ein. Diese Substanzklasse ist auch als Folgetherapie der HRT effektiv und gut verträglich [14, 15]. Ermutigende Daten existieren ebenso zur Verordnung im Anschluss an ein Bisphosphonat [16]. Nach einer mehrjährigen Raloxifen-Therapie (Daten bis 8 Jahre verfügbar) kann abgesetzt und auf eine andere Substanzklasse gewechselt werden, bei guter Verträglichkeit und anhaltendem Frakturrisiko kommt aber auch eine Weiterbehandlung infrage, wenn kein individuell erhöhtes Risiko für Thromboembolien vorliegt. Der SERM akkumuliert im Gegensatz zu den Bisphosphonaten nicht und führt zu keinen nachhaltigen Veränderungen der Knochenstruktur.

In der postmenopausalen Phase, in der eine potenzielle Reduktion des Mammakarzinomrisikos (erster Inzidenzgipfel) vor allem bei Risikopatientinnen ins Gewicht fällt und andere Substanzen für später aufgespart werden sollen, stellt Raloxifen eine bevorzugte Option dar. Bei den Teilnehmerinnen der MORE-Studie bewirkte die Substanz nach 4-jähriger Behandlungsdauer eine Reduktion der Inzidenz ER-positiver invasiver Mammakarzinome um 72 % (Abb. 3) [17] und nimmt somit eine Sonderstellung ein. Kein Nicht-SERM-Präparat in der Prävention und Therapie der Osteoporose weist diesen Vorteil auf, der noch dazu mit einem für die Frauen in dieser Lebensphase stark angstbehafteten Indikationsbereich zusammenfällt.

Der Benefit der Reduktion ER-positiver invasiver Mammakarzinome durch Raloxifen ist unter den Patientinnen allgemein zu wenig bekannt. Darüber hinaus wird das Nutzen-Risiko-Profil von Raloxifen häufig mit jenem natürlicher Östrogene verwechselt. Das Aufklärungsgespräch über diese Therapiemöglichkeit sollte auch auf das Fehlen eines spürbaren Effekts beim Absetzen (im Gegensatz etwa zum brüskten Absetzen einer HRT) Bezug nehmen, damit unnötige Behandlungsabbrüche aufgrund des subjektiven Eindrucks einer fehlenden Wirksamkeit verhindert werden. Für Raloxifen sprechen auch die hohe Verträglichkeit (trotz oraler Einnahme sind gastrointestinale Nebenwirkungen sehr selten, keine Hinweise auf Kieferosteonekrose) und die auf die Dauer der Therapie beschränkte Effektivität. Eine gute Steuerbarkeit wird heute in der Osteoporosetherapie oft angestrebt; andererseits kann aus Gründen

der Compliance auch die lang anhaltende Wirkung eines Präparats erwünscht sein.

Nicht-hormonale Optionen: Der Altersrahmen für den idealen Einsatz von Denosumab erstreckt sich ungefähr auf den Zeitraum von 60–80 Jahren (Daten über 8 Jahre Behandlungsdauer verfügbar), allerdings handelt es sich um eine relativ neue Therapiemöglichkeit, sodass für bestimmte Patientengruppen noch nicht alle erwünschten Studiendaten vorliegen. Die Anwendung der Bisphosphonate sollte wenn möglich für einen späteren Zeitpunkt (ab dem Alter von 65 Jahren) und für Frauen mit Kontraindikationen gegen HRT bzw. SERMs aufgespart werden. Eine PTH-Therapie stellt schon allein aus Kostengründen keine Erstlinienoption dar und bleibt für schwere Fälle reserviert (z. B. Osteoporose nach Steroidtherapie). PTH ist als anaboles Prinzip nicht für jeden Fall geeignet und darf zudem nur einmal über eine begrenzte Zeitdauer von ca. 2 Jahren verwendet werden.

Späte Postmenopause

Wenn der Eintritt der Menopause länger als 5 Jahre zurückliegt, spricht man von der späten Postmenopause. Das oben erwähnte Prinzip des „Window of Opportunity“ für den Beginn einer HRT endet 10 Jahre nach Eintritt der Menopause. In dieser Phase gehen die subjektiven klimakterischen Symptome zurück, weshalb sie im Therapiekonzept keine Priorität mehr einnehmen. Trockenheit der Scheide führt häufiger zu Problemen (Sexualität, Harnwegsbeschwerden), auch wenn diese sich oft bereits in der Perimenopause manifestiert. Gleichzeitig treten Beschwerden wegen Östrogenmangel-bedingter Atrophie (Haut, Schleimhäute, urogenitales System) sowie Veränderungen aufgrund von metabolischen Folgen des Östrogenmangels (Osteoporose, erhöhte Insulinresistenz, beschleunigte Progression der vaskulären Atheromatose) in den Vordergrund. Knochendichtemessungen erbringen häufig verringerte Werte. Über 80-jährige Patientinnen weisen ein hohes Risiko für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen auf. Altersabhängig steigt das Risiko für osteoporoseassoziierte Frakturen mit entsprechenden Folgen für Mobilität, Unabhängigkeit und Lebensqualität auf der individuellen Ebene und mit den Konsequenzen einer rasch zunehmenden sozioökonomischen Belastung auf der gesundheitspolitischen Ebene.

Insgesamt wird ein Anstieg allgemeiner körperlicher Krankheiten beobachtet, die dominierende Todesursache sind vaskuläre Erkrankungen. Mammakarzinome nehmen altersbedingt zu.

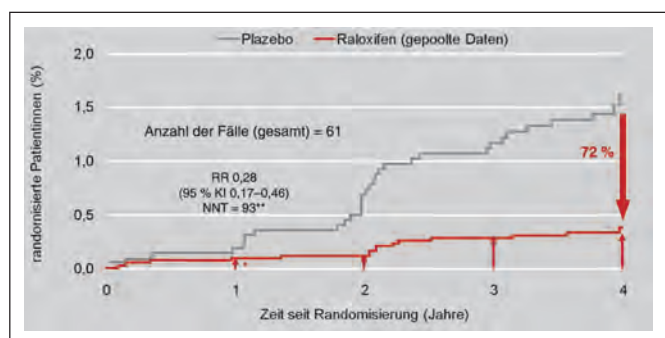


Abbildung 3: 72%ige Reduktion des Risikos für invasive Mammakarzinome durch Raloxifen in der MORE-Studie im Verlauf von 4 Jahren. Adaptiert nach [17].

*Pfeil bedeutet jährliches Mammogramm (optional bei Jahr 1)

**NNT: number needed to treat

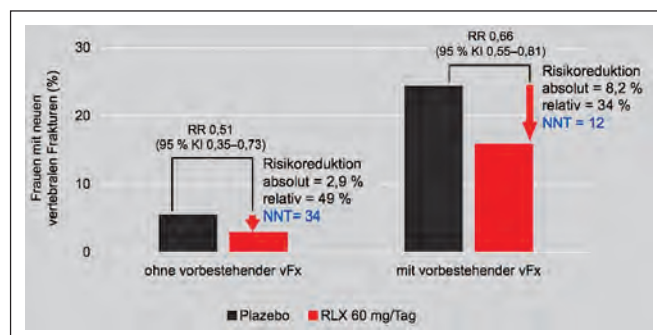


Abbildung 4: Relative Reduktion des Frakturrisikos unter Raloxifen über 4 Jahre bei Frauen mit und ohne stattgehabte vertebrale Frakturen in der MORE-Studie. Erstellt nach Daten aus [18].

Das Wissen um diese Veränderungen beeinflusst die Ängste und Wünsche der älteren Patientinnen. Die Ängste kreisen um das Altern an sich, Abhängigkeit, Alleinsein und Krankheiten. Die Frauen möchten unter Erhalt ihrer geistigen Funktionen mobil und aktiv bleiben. Nicht wenige wünschen sich weiterhin sexuelle Aktivität. Der Wunsch, zu Hause bleiben zu können, ohne anderen zur Last zu fallen, tritt mit zunehmendem Alter in den Vordergrund. Die gezielte Senkung des Frakturrisikos im hohen Alter kann dazu beitragen, dies zu ermöglichen. Aus therapeutischer Sicht ist in dieser Phase daher die frühe und konsequente Prävention von (weiteren) vertebralen Frakturen essenziell. In der MORE-Studie konnte gegenüber Placebo eine relative Reduktion des Frakturrisikos unter Raloxifen nach stattgehabten vertebralen Frakturen (34 %) sowie auch ohne vorausgegangene vertebrale Frakturen (49 %) verzeichnet werden (Abb. 4) [18]. Reduktionen neuer Ereignisse bewirkte die Therapie sowohl bei Osteopenie (definiert als Gesamt-T-Score im Hüftbereich zwischen -1 und $-2,5$ SD) als auch bei Osteoporose (Gesamt-T-Score im Hüftbereich $\leq -2,5$ SD) [19]. Einer konsequenten Prophylaxe kommt nicht nur wegen der Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität ein hoher Stellenwert zu; die signifikante Assoziation zwischen schweren Frakturen und schlechter Lebensqualität wird häufig unterschätzt [20].

Bisphosphonate und Denosumab gewinnen mit zunehmendem Alter als Behandlungsoptionen an Bedeutung, da einerseits die HRT in der Regel nicht mehr zum Einsatz kommt und andererseits für die Neueinstellung mit einem SERM über die RUTH- und MORE-Studie hinaus nicht viele Daten existieren. Prinzipiell ist vom Neubeginn eines peroralen östrogenähnlichen Prinzips nach dem Alter von 65–70 Jahren abzuraten. Eine Fortführung ist hingegen möglich, doch muss darüber im Rahmen einer gesamthaften Nutzen-Risiko-Evaluation entschieden werden.

■ Cross-Talks zwischen RANKL-OPG-System und SERMs/Östrogenen/Phytoöstrogenen

Das Verständnis der Knochenbiologie bildet die Basis für das Wissen um die Wirkweise der antiosteoporotischen Pharmakotherapie. Forschungen auf diesem Gebiet demonstrieren wichtige Verbindungen zwischen Östrogenen, SERMs und Phytoöstrogenen und dem RANK-Ligand-OPG-System, das eine zentrale Rolle im Knochenmetabolismus spielt. Osteoblasten aktivieren Prä-Osteoklasten via RANK-Ligand (RANKL), welcher durch Osteoprotegerin (OPG) antagonisiert wird. Darüber hinaus werden RANKL-Effekte auch beim Mammakarzinom postuliert: Der Progesteroneffekt auf die Tumorgenese in der Brust dürfte unter anderem auch über dieses System mediiert sein.

Grundsätzlich gehen sämtliche Komponenten des RANK-RANKL-OPG-Systems von östrogenabhängigen Genen aus, weshalb sich die Annahme aufdrängt, dass Östrogene oder SERMs über eine Modulation dieses Systems antiresorptiv wirken. Tatsächlich belegen Studien eine Assoziation zwischen Hormonregulation und Knochenstoffwechsel. Eghbali-Fatourehchi et al. konnten einen eindeutigen Anstieg der RANKL-Expression bei akutem Östrogenmangel (frühe Menopause) an stromalen Knochenmarkzellen und Immunzellen nachweisen [21]. Wenn eine HRT zur Anwendung kam, sanken die RANKL-

Spiegel auf das prämenopausale Niveau. Daten zu einem entsprechenden Zusammenhang zwischen SERMs und dem RANK-RANKL-OPG-System sind noch ausstehend, wären aber von großem Interesse.

Eine weitere Untersuchung demonstrierte etwa doppelt so hohe OPG-Spiegel bei Probandinnen unter Einnahme der Pille im Vergleich zu Frauen, die keine orale Kontrazeption anwendeten [22]. RANKL wurde gleichzeitig nicht beeinflusst. Sowohl Genistein als auch Raloxifen können äquimolar die OPG-Produktion steigern [23, 24]. Allerdings werden SERMs nicht nur über OPG wirksam, sondern entfalten auch immunmodulatorische Effekte (z. B. dosisabhängige Hemmung der IL-6-Produktion) [24]. Noch unerforscht ist der Einfluss von SERMs auf Osteozyten, die bekanntermaßen von den Sexualhormonen für das Mechanosensing sensibilisiert werden.

■ Osteoklasten: Änderung des therapeutischen Targets

Die neuen Behandlungsansätze zielen nicht mehr auf die Hemmung der Bildung bzw. Zerstörung des Osteoklasten ab, sondern auf die Verminderung seiner Aktivität. Aufgrund der Interaktionen zwischen dieser Zellart und den Osteoblasten sinkt auch die Produktion der Knochenformationsmarker, wenn die Vitalität des Osteoklasten und somit seine Bedeutung als Signalgeber für den Osteoblasten beeinträchtigt ist. Man geht davon aus, dass die unter den hochpotenten Bisphosphonaten beobachteten Phänomene wie Kieferosteonekrose, die nach einigen Berichten auch unter Denosumab angetroffen wird, und subtrochantäre Frakturen die klinische Manifestation dieses Effekts sein könnten.

Dagegen hemmen Antiresorptiva wie der Cathepsin-K-Inhibitor Odanacatib, die über „Uncoupling“ wirksam werden, nur die Aktivität der Osteoklasten. Ob unter einer Odanacatib-Therapie tatsächlich weniger Nebeneffekte am Kiefer und subtrochantär auftreten, müssen klinische Studien erst noch zeigen. Bezüglich des Abfalls der Resorptionsmarker sind neue Antiresorptiva zwar nicht sehr potent, durch das konstant hohe Niveau der Formationsmarker bleibt das anabole Fenster allerdings länger offen.

SERMs beeinflussen die Osteoklasten-Entwicklung, die Osteoklasten-Apoptose dagegen wenig oder gar nicht. Bestimmungen der OPG-Serumspiegel sowie histomorphometrische Messungen unter SERM-Therapie wären in Studien günstig, um die Wirkweise dieser Substanzen im Rahmen des aktuellen zellbiologischen Systems zu etablieren.

■ Zusammenfassung

Im Rahmen des Osteoporose-Managements ist eine Abstimmung der präventiven bzw. therapeutischen Maßnahmen auf die im jeweiligen Lebensabschnitt vorherrschenden Bedürfnisse und Risikofaktoren der Patientin sinnvoll. Auf der Ebene der Pharmakotherapie empfiehlt sich ein sequenzielles Vorgehen, da die einzelnen Wirkprinzipien für unterschiedliche Altersgruppen und klinische Konstellationen geeignet sind; dies

ist auch unter dem Gesichtspunkt des Aufsparens bestimmter Optionen für einen späteren Zeitpunkt relevant. Infrage kommen Hormonersatztherapie, SERMs, Bisphosphonate, Denosumab und Teriparatid bzw. PTH, wobei der SERM Raloxifen aufgrund seines zusätzlichen Benefits im Bereich der Mammarkarzinomprävention eine Sonderstellung einnimmt. Für diese Substanz sprechen auch die hohe Verträglichkeit und die auf die Dauer der Therapie beschränkte Wirksamkeit. Die zusätzlichen präventiven Vorteile von Raloxifen durch die Reduktion des Risikos für ER-positive invasive Mammarkarzinome dürften Ärzten und Patientinnen jedoch im Allgemeinen zu wenig bekannt sein.

Untersuchungen demonstrieren Verbindungen des RANK-RANKL-OPG-Systems mit der Wirkung von Östrogenen, Phytoöstrogenen und SERMs. Die OPG-Produktion wird durch alle 3 Substanzklassen beeinflusst, die RANKL-Expression variiert in Abhängigkeit vom Östrogenspiegel. Ein neues Therapieparadigma ergibt sich aus der Reduktion der Osteoklastenaktivität anstelle der Hemmung der Bildung oder Zerstörung des Osteoklasten selbst. Verbesserungen der Sicherheit durch ein solches Behandlungsprinzip sind denkbar. Weitere Forschungen dürfen mit Spannung erwartet werden.

Literatur:

1. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033.
2. Polatti F, Perotti F, Filippa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221–4.
3. Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception* 2010; 81: 35–40.
4. Meier C, Brauchli YB, Jick SS, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909–16.
5. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: c927.
6. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2009; 15: 605–14.
7. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–8.
8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 65: 645–51.
9. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996; 18: 227–31.
10. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
11. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
12. Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus M (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott/Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 257–9.
13. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
14. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
15. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
16. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
17. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125–34.
18. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
19. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
20. Crans CG, Silverman SL, Genant HK, et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4028–34.
21. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanval A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–30.
22. Hofbauer LC, Schoppert M, Schüller P, et al. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 214–9.
23. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; 84: 725–35.
24. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4206–13.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

CH-4052 Basel

Gartenstrasse 67

E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg,

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1, Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!

Liebe Kollegen!

Nach der Winterpause melden wir uns mit entsprechenden Mitteilungen, wobei gerade das Thema Magnesium wieder von höchstem Interesse ist, da bei Diabetes mellitus und Schmerz ein guter Magnesiumhaushalt von großer Wichtigkeit ist. In diesem Zusammenhang darf ich auf einen Artikel in der Apothekerzeitung der Österreichischen Apothekerkammer hinweisen, wo die Themen Mineralstoffe und Vitamine näher behandelt werden (ÖAZtara 1/2012). Auch beim Thema Kalzium, das wir aufgrund unseres Osteoporoseforums beobachten, dürfte sich die Aufregung zum Thema „Kalzium – vermehrte Myokardinfarkte und Schlaganfälle“ wieder gelegt haben, da außer von einer australischen Gruppe keine stichhaltigen Studien vorliegen, die dies beweisen. Allerdings scheint die tägliche Supplementation mit 500 mg Kalzium bei bestehender oder drohender Osteoporose zusammen mit Vitamin D ausreichend zu sein.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südsteiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

<http://www.lebensstil-medizin.at>

Osteopenie – Osteoporose: Vorsorge mit Rückgrat!

- Bei Vitamin D- und Kalzium-Mangelzustand
- als Zusatz zur spezifischen Osteoporose-Behandlung
- Österreichs Marktführer im Kalzium/Vitamin D-Markt^{*)}



Cal-D-Vita®
Kautabletten

OP II kassenfrei

^{*)} IMS, DPMÖ 2011, A12A, Einheiten und Euro

Fachkurzinformation siehe Seite 59



Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Sekretär: OA Dr. Christian Muschitz,
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien, II. Medizinische Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13, Tel.: 01/59988-2119, Fax: 01/59988-4041
E-Mail: christian.muschitz@bhs.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich freue mich, Ihnen von Neuigkeiten und aktuellen Dingen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel zu berichten:

- **International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2012 and the Annual Autumn Conference of the Austrian Society of Bone and Mineral** including a **Symposium on Calcium Sensing Receptor** on the occasion of the **Awarding of the "2012 International Research Prize"**

Veranstaltungsdatum und -ort: 29. November bis 1. Dezember 2012, Tech Gate Vienna.

Abstract-Deadline: 29. Juni 2012. Details auf unserer Homepage.

Die Herbsttagung der ÖGKM 2012 wird gemeinsam im Rahmen dieser internationalen Konferenz abgehalten.

Die Veranstalter sowie die ÖGKM freuen sich sehr über zahlreiche Einreichungen österreichischer Arbeitsgruppen, welche die Möglichkeiten haben, ihre rezenten Forschungsprojekte auf internationalem Parkett in Österreich zu präsentieren.

- **Herbert-Czitober-Forschungspreis 2012**

Der mit € 3750,- dotierte Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet des Knochen- und Mineralstoffwechsels gelangt zur Ausschreibung.

Die ÖGKM freut sich über zahlreiche Einsendungen! Details auf unserer Homepage.

- **Journalistenpreis 2012**

Auch heuer wird wieder der Journalistenpreis der ÖGKM für den besten Beitrag für hochwertigen Journalismus auf dem Gebiet der Osteologie vergeben. Details auf unserer Homepage.

- **20. Osteoporose-Forum St. Wolfgang 10.–12. Mai 2012**

Eine inzwischen zur fixen Institution gewordene Veranstaltung feiert heuer ein rundes Jubiläum. In bewährter Weise bietet diese Veranstaltung ein komprimiertes Update für alle zu den Themen Osteoporose sowie Kalzium- und Mineralstoffwechsel.

- Der Wahlvorschlag für den Vorstand der ÖGKM wurde auf der Homepage der Gesellschaft publik gemacht. Die Generalversammlung, an der alle ordentlichen Mitglieder der ÖGKM Stimmrecht haben, wird am 11. Mai 2012 in St. Wolfgang abgehalten werden.

Ich wünsche Ihnen allen nach dem langen und kalten Winter einen angenehmen Frühling!

Ihr
Christian Muschitz

<http://www.oegkm.at>

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Das neue Jahr 2012 bietet mehrfach Gelegenheiten, Vorträge und Poster aus der Magnesiumforschung bei internationalen Veranstaltungen zu präsentieren.

Das deutsch-österreichische Magnesium-Symposium findet vom 21. bis 22. September in Herne/Deutschland statt und ist das traditionelle, jährlich wiederkehrende gemeinsame Meeting beider Gesellschaften. Der Internationale Magnesium-Kongress, welcher in dreijährlichem Intervall angesetzt ist, wird dieses Mal in Mérida/Mexiko vom 16. bis 19. Oktober durchgeführt werden. Des Weiteren ist in diesem Jahr auch ein rumänischer Magnesium-Kongress mit internationaler Beteiligung am Programm und wird in Sibiu/Rumänien vom 15. bis 17. November abgewickelt werden.

Die Informationen im Detail sind in Bälde aus dem Internet abzurufen bzw. werden auch in den Mitteilungen der Magnesiumgesellschaft eingebracht werden. Ich wünsche Ihnen schon jetzt viel Freude und viel Erfolg bei Ihrer Teilnahme!

Mit herzlichen Grüßen,

Ao. Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

<http://www.magnesium-research.info>



JUST PERFECT!

Kalzium + Vitamin D3
1x täglich für
die Compliance

NEU!
GREEN BOX

CALCIDURAN®
CALCIDURAN® Vit. D3 500 mg/800 I.E. - Kautabletten

Die erste Fixkombination in der idealen Dosierung. Empfohlene Basistherapie bei Osteoporose!

MEDA
www.meda.at

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Utility of a Simple Yet Unappreciated Enzyme

Parvizi J, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 2242–8.

Abstract

Background: The white blood-cell count and neutrophil differential of the synovial fluid have been reported to have high sensitivity and specificity in the diagnosis of periprosthetic infection following total knee arthroplasty. We hypothesized that neutrophils recruited into an infected joint secrete enzymes that may be used as markers for infection. In this prospective study, we determined the sensitivity and specificity of one of these enzymes, leukocyte esterase, in diagnosing periprosthetic joint infection. **Methods:** Between May 2007 and April 2010, synovial fluid was obtained preoperatively from the knees of patients with a possible joint infection and intraoperatively from the knees of patients undergoing revision knee arthroplasty. The aspirate was tested for the presence of leukocyte esterase with use of a simple colorimetric strip test. The color change (graded as negative, trace, +, or ++), which corresponded to the level of the enzyme, was noted after one or two minutes. **Results:** On the basis of clinical, serological, and operative criteria, thirty of the 108 knees undergoing revision arthroplasty were infected and seventy-eight were uninfected. When only a ++ reading was considered positive, the leukocyte esterase test was 80.6 % sensitive (95 % confidence interval [CI], 61.9 % to 91.9 %) and 100 % specific (95 % CI, 94.5 % to 100.0 %), with a positive predictive value of 100 % (95 % CI, 83.4 % to 100.0 %) and a negative predictive value of 93.3 % (95 % CI, 85.4 % to 97.2 %). The leukocyte esterase level correlated strongly with the percentage of polymorphonuclear leukocytes ($r = 0.7769$) and total white blood-cell count ($r = 0.5024$) in the aspirate as well as with the erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.6188$) and C-reactive protein level ($r = 0.4719$) in the serum. **Conclusions:** The simple colorimetric strip test that detects the presence of leukocyte esterase in synovial fluid appears to be an extremely valuable addition to the physician's armamentarium for the diagnosis of periprosthetic joint infection. The leukocyte esterase reagent strip has the advantages of providing real-time results, being simple and inexpensive, and having the ability to both rule out and confirm periprosthetic joint infection. However, additional multicenter studies are required to substantiate the results of our preliminary investigation before the reagent strip can be used confidently in the clinic or intraoperative setting.

Kommentar

Diese Studie von Dr. Parvizi vom Rothmanninstitut, Philadelphia, beschreibt die Sensitivität und Spezifität eines einfachen Teststreifentests, welcher das Vorhandensein der Leukozyten-esterase in einem Gelenkspunktat misst. Er soll eine kostengünstige und rasche Entscheidungshilfe bei infizierten Gelenks-

endoprothesen darstellen. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen und die Leukozytendifferenzierung wurden schon lange zytologisch zur Diagnose einer periprosthetischen Infektion herangezogen. 2007–2010 wurde von 108 Patienten mit Verdacht auf Protheseninfekt Gelenkflüssigkeit prä- und intraoperativ abpunktiert und auch der Farbteststreifentest angewendet. Die Farbänderung in Korrelation mit dem zytologischen Resultat wurde verglichen und beurteilt. Bei 30 Protheseninfekten ergab sich eine Sensitivität von 80,6 % und eine Spezifität von 100 %.

Relevanz für die Praxis

Der einfache und kostengünstige Farbteststreifentest der Leukozytenesterase im Gelenkspunktat kann eine wertvolle und rasche Entscheidungshilfe bei Protheseninfekten sein. Beweisende große Multicenterstudien sind noch ausständig.

■ Nonoperative Versus Operative Treatment for Thoracolumbar Burst Fractures Without Neurologic Deficit: A Meta-Analysis

Gnanenthiran SR, et al. *Clin Orthop Relat Res* 2012 ; 470 : 567–77.

Abstract

Background: Decision-making regarding nonoperative versus operative treatment of patients with thoracolumbar burst fractures in the absence of neurologic deficits is controversial. Lack of evidence-based practice may result in patients being treated inappropriately and being exposed to unnecessary adverse consequences. **Purpose:** Using meta-analysis, we therefore compared pain (VAS) and function (Roland Morris Disability Questionnaire) in patients with thoracolumbar burst fractures without neurologic deficit treated nonoperatively and operatively. Secondary outcomes included return to work, radiographic progression of kyphosis, radiographic progression of spinal canal stenosis, complications, cost, and length of hospitalization. **Methods:** We searched MEDLINE, EMBASE®, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for “thoracic fractures”, “lumbar fractures”, “non-operative”, “operative” and “controlled clinical trials”. We established five criteria for inclusion. Data extraction and quality assessment were in accordance with Cochrane Collaboration guidelines. The main analyses were performed on individual patient data from randomized controlled trials. Sensitivity analyses were performed on VAS pain, Roland Morris Disability Questionnaire score, kyphosis, and return to work, including data from nonrandomized controlled trials and using fixed effects meta-analysis. We identified four trials, including two randomized controlled trials consisting of 79 patients (41 with operative treatment and 38 with nonoperative treatment). The mean

follow ups ranged from 24 to 118 months. **Results:** We found no between-group differences in baseline pain, kyphosis, and Roland Morris Disability Questionnaire scores. At last followup, there were no between-group differences in pain, Roland Morris Disability Questionnaire scores, and return to work rates. We found an improvement in kyphosis ranging from means of 12.8° to 11° in the operative group, but surgery was associated with higher complication rates and costs. **Conclusions:** Operative management of thoracolumbar burst fractures without neurologic deficit may improve residual kyphosis, but does not appear to improve pain or function at an average of 4 years after injury and is associated with higher complication rates and costs.

Kommentar

Diese australische Metaanalyse untersucht den Erfolg von operativ und konservativ behandelten thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen ohne neurologisches Defizit. Es wurden hierzu der VAS-Score, der Roland Morris Disability Questionnaire, die Arbeitsfähigkeit, der Grad der Kyphose, die Spinalkanalweite, die Komplikationsrate, die Kosten und die Spitalaufenthaltsdauer herangezogen. In der operativen Gruppe konnte eine geringe Verbesserung der Kyphose von ca. 2 % festgestellt werden, die übrigen Parameter zeigten keine Unterschiede. Lediglich die Komplikationsrate sowie die Kosten waren in der operativen Gruppe signifikant höher.

Relevanz für die Praxis

Thorakolumbale Wirbelkörperfrakturen ohne neurologisches Defizit zeigen gleiche Ergebnisse bei operativem und konservativem Vorgehen, wobei der Grad der Kyphose in der operativen Gruppe um 2 Grad besser war. Komplikationen und Kosten waren allerdings in der operativen Gruppe signifikant höher. Die konservative Therapie ist bei thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen ohne neurologisches Defizit der operativen deutlich überlegen.

■ Superiority of the Bryan® Disc Prosthesis for Cervical Myelopathy: A Randomized Study with 3-Year Followup

Cheng L, et al. Clin Orthop Relat Res 2011; 469: 3408–14.

Abstract

Background: The current standard of care for cervical myelopathy is anterior discectomy and fusion (ACDF). Although well tolerated in the short term, this treatment might ultimately result in progressive degeneration of adjacent mo-

tion segments. Artificial disc arthroplasty offers the theoretical advantage of preservation of motion at the operative level with consequent stress reduction at adjacent levels. **Purposes:** We compared function, radiographic measures, and incidence of complications at 3-year followup after cervical disc arthroplasty with the Bryan® prosthesis and ACDF in patients with cervical myelopathy. **Patients and Methods:** Eighty-three patients with cervical myelopathy were randomized to undergo arthroplasty with implantation of a Bryan® cervical disc prosthesis (n = 41) or ACDF (n = 42). Patients were assessed preoperatively to 3 years postoperatively using the modified Odom's criteria, Japanese Orthopaedic Association scale, SF-36, and Neck Disability Index. ROM, stability, and subsidence of the prostheses were evaluated radiographically. **Results:** Patients who received the Bryan® prosthesis scored significantly better in three of the four functional assessment methods used (Japanese Orthopaedic Association scale, SF-36, and Neck Disability Index). ROM was retained by the patients in the Bryan® group but not in the patients in the ACDF group. Patients in the Bryan® group had fewer complications, primarily because dysphagia occurred in only one patient in the Bryan® group but in seven patients in the ACDF group. Other complications included pseudarthrosis in three patients in the ACDF group and one patient had spontaneous fusion, one had deep vein thrombosis, and one had heterotopic ossification in the Bryan® group. **Conclusions:** Bryan® cervical disc arthroplasty appears reliable and effective in the treatment of cervical myelopathy.

Kommentar

In dieser chinesischen Studie wird die operative Behandlung einer zervikalen Myelopathie mit anteriorer Diskektomie und Fusion sowie mit Implantation einer Bryan-Prothese verglichen. Von 83 Patienten erhielten 41 eine Bryan-Prothese und 42 wurden von vorne fusioniert. In 3 von 4 funktionellen Parametern war die Bryan-Prothese der Fusion überlegen, auch die Komplikationen und Dysphagien waren weniger.

Relevanz für die Praxis

Bei der Behandlung der zervikalen Myelopathie schien die Bryan-Prothese der vorderen Fusion überlegen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha

OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital

A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36

E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Balloon Kyphoplasty: Scintigraphy as the Ultimate Decision Maker?

Chatziioannou SN, et al. Acta Orthop Belg 2011; 77: 371–4.

Abstract

Balloon kyphoplasty is still controversial as a treatment for vertebral compression fractures (VCFs) due to osteoporosis. Nevertheless, the authors conducted a prospective study in 60 patients about the effectiveness of scintigraphy, after the conventional roentgenographic examination, as an ultimate decision maker for the identification of the levels to be treated. Seventy-one levels were radiographically and scintigraphically positive, were seen as active, and thus treated. Thirty-seven levels were radiographically negative but positive scintigraphically, were considered as imminent fractures, and thus treated. Ten levels were positive radiographically, but negative scintigraphically, and were not treated as they were considered as healed. The Oswestry Disability Score (100 % = worst possible condition) improved from $38.8\% \pm 39.5\%$ at baseline, to $2.38\% \pm 3.99\%$ on the first postoperative day ($p < 0.001$), to $2.00\% \pm 3.40\%$ at 1 month ($p < 0.001$), and to $1.93\% \pm 3.33\%$ at 6 months ($p < 0.001$). This preliminary study gives a hint that scintigraphy might work as the ultimate decision maker, even when plain radiographs are negative. Further studies will be needed to compare patients with VCFs positive radiographically and scintigraphically, and other patients with VCFs negative radiographically, but positive scintigraphically.

Kommentar

Mit der Ballonkyphoplastie gibt es die Möglichkeit, osteoporotisch eingebrochene Wirbelkörper wieder in die ursprüngliche Form und Höhe zu bringen. Rasche Schmerzreduktion, Minderung der kyphotischen Verkrümmung der Wirbelsäule und mögliche respiratorische Einschränkungen können dadurch behoben bzw. hintangehalten werden. Nach einer Wirbelkörperfraktur ist jedoch der rasche Einsatz der Ballonkyphoplastie gefordert, da sich der frakturierte Wirbelkörper nach längerem Intervall zum Frakturereignis konsolidiert und für eine Ballonkyphoplastie mit Wiederaufrichtung in die ursprüngliche Form nicht mehr infrage kommt. Eine rasche und effiziente Diagnostik nach einem Frakturereignis bzw. nach plötzlichen Wirbelsäulenschmerzen ist dazu erforderlich. Üblicherweise erfolgt die Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRI). Das planare Röntgen der Wirbelkörper, obwohl regelmäßig als erste bildgebende Methode im klinischen Alltag im Einsatz, ist demgegenüber nur eingeschränkt anwendbar. Die vorliegende Studie zeigt, dass mittels Knochenszintigraphie frische Wirbelkörperfrakturen besser erkannt werden konnten als mittels planarer Röntgenuntersuchung, in der 37 von 108 Wirbelkörperfrakturen radiologisch unauffällig waren, jedoch szintigraphisch einen typischen Befund mit einer bandförmigen Mehrspeicherung zeigten. Die Knochenszintigraphie erscheint somit in hohem Ausmaß geeignet, frische Wirbelkörperimpres-

sionsfrakturen, die einer Ballonkyphoplastie zugeführt werden können, zu erkennen. Zusätzlich erlaubt die Knochenszintigraphie auch die Unterscheidung zwischen alten, konsolidierten (keine lokale Mehrspeicherung) und frischen Wirbelkörperfrakturen (fokale bandförmige Mehrspeicherung), wodurch ein differenzierter Einsatz der Ballonkyphoplastie möglich erscheint. Als relevante Limitation der Studie ist aber der fehlende Vergleich zur etablierten Standardmethode bei dieser Fragestellung, der MRI, zu nennen. Aus der Literatur ist dazu eine kleine retrospektive Analyse von Masala et al. [MRI and bone scan imaging in the preoperative evaluation of painful vertebral fractures treated with vertebroplasty and kyphoplasty. In Vivo 2005; 19: 1055–60.] zu nennen, in der sich die beiden Methoden in den ersten 3–4 Monaten nach dem Frakturereignis als gleichwertig darstellten, länger zurückliegende Frakturen konnten mittels Szintigraphie sogar besser evaluiert werden. Ein prospektiver direkter Vergleich zwischen MRI und Knochenszintigraphie in dieser Indikation fehlt jedoch bislang und wäre folglich Thema für weitere Studien.

Relevanz für die Praxis

Neben der MRI können Wirbelkörperimpressionsfrakturen auch mittels Knochenszintigraphie mit hoher Sensitivität erkannt werden. Die Methode erlaubt eine Unterscheidung zwischen alten, konsolidierten Frakturen, die für eine Ballonkyphoplastie nicht mehr infrage kommen, und frischen Frakturen, die eine deutliche fokale Mehrspeicherung aufweisen. In klinisch unklaren Fällen, bei Patienten mit Klaustrophobie oder bei Kontraindikationen zur Durchführung einer MRI (z. B. Schrittmacherträger, metallische Implantate) kann die Knochenszintigraphie als alternative Methode eingesetzt werden, um die Indikation zur Ballonkyphoplastie zu klären.

■ Risk Factors for Prediction of Inadequate Response to Antiresorptives

Díez-Pérez A, et al. J Bone Miner Res 2011 [Epub ahead of print].

Abstract

Some patients sustain fractures while on antiresorptives. Whether this represents an inadequate response (IR) to treatment or a chance event has not been elucidated. We performed a study to identify which patients are more likely to fracture while on treatment. This is a multicentric, cross-sectional study of postmenopausal women on antiresorptives for osteoporosis in 12 Spanish hospitals, classified as adequate responders (AR) if on treatment with antiresorptives for 5 years with no incident fractures or inadequate responders (IR) if an incident fracture occurred between 1

and 5 years on treatment. Poor compliance, secondary osteoporosis, and previous antiosteoporosis treatment other than the assessed were exclusion criteria. Clinical, demographic, analytical, DXA variables and proximal femur structure analysis (ImaTx[TM]) and structural/fractal analyses of distal radius were performed. A total of 179 women (76 IR, age 68.2 [9.0]; 103 AR, age 68.5 [7.9]) were included. History of prior fracture ($p = 0.005$) two or more falls in the previous year ($p = 0.032$) and low lumbar spine BMD ($p = 0.02$) 25 hydroxyvitamin D ($p = 0.017$) and hip ImaTx Fracture Load index ($p = 0.004$) were associated with IR. In the logistic regression models a fracture before treatment (OR 3.60, 95 % CI 1.47; 8.82, $p = 0.005$) and levels of 25 hydroxyvitamin D below 20ng/ml (OR 3.89, 95 % CI 1.55; 9.77, $p = 0.004$) significantly increased risk for IR, while increased ImaTx Fracture Load (OR 0.96, 95 % CI 0.93; 0.99, $p = 0.006$, per every 100 units) was protective although the latter became not significant when all three variables were fitted into the model. Therefore, we can infer that severity of the disease, with microarchitectural and structure deterioration, as shown by previous fracture and hip analysis, and low levels of 25 hydroxyvitamin D carry higher risk of inadequate response to antiresorptives. More potent regimes should be developed and adequate supplementation implemented to solve this problem.

Kommentar

Auch bei korrekter und regelmäßiger Einnahme von Bisphosphonaten können diese nur das Risiko für osteoporotische Frakturen mindern, in den diversen Studien bewegte sich die Senkung des relativen Risikos für osteoporotische Frakturen je nach Bisphosphonat und Frakturort bei etwa 40–70 %. Eine Risikostratifizierung von Osteoporosepatienten, die im Besonderen zu einem Therapieversagen bei Bisphosphonattherapie neigen, stellt aus klinischer Sicht eine Bereicherung in der Patienten-evaluierung vor Therapiebeginn dar. Wie in der Studie gezeigt werden konnte, ist ein erhöhtes Nicht-Ansprechen auf Bisphosphonate mit niedrigem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel (< 20 ng/ml), niedriger BMD an der Lendenwirbelsäule, ≥ 2 Stürzen pro Jahr, schon vor Therapiebeginn stattgehabter osteoporotischer Fraktur und einem verminderten Hüftbelastungs-Index korreliert. Aus klinischer Sicht ist insbesondere die Korrelation mit erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und damit die Unterscheidung zwischen Osteoporose und Osteomalazie (bzw. Mischformen) zu betonen. Vor Beginn einer Bisphosphonattherapie ist eine diesbezügliche diagnostische Unterscheidung unbedingt erforderlich. Viele Studien berücksichtigen jedoch diese Differenzialdiagnose leider „unkritisch“ nicht.

Relevanz für die Praxis

Intensivierte und multimodale Therapieanstrengungen bei Patienten, die diese Risikofaktoren aufweisen, wären folglich anzustreben, um ein Therapieversagen von Bisphosphonaten so gering wie möglich zu halten. Insbesondere eine ausreichende Vitamin-D-Substitution mit Erreichung suffizienter Vitamin-D-Spiegel sollte konsequent vor Beginn einer Bisphosphonattherapie in der Praxis verfolgt werden.

■ Is the Fasting Calcium/Creatinine a Bone Resorption Marker in Patients with Calcium Renal Stones?

Arrabal-Polo MA, et al. Urol Res 2011 [Epub ahead of print].

Abstract

Osteoporosis and osteopenia are an important endocrine-metabolic disease that affect women and men from a certain age and it has a high risk and health cost. The aim of this short communication is to show that fasting calcium/creatinine ratio in patients with calcium stones is a marker of bone resorption. We studied 180 patients with renal stones with calcium composition and the relationship of them between the calcium/creatinine in urine after 8 h of fasting with bone densitometry (T-score) and values of bone resorption marker β -crosslaps (ng/ml). The Pearson correlation test was applied for the analysis of linear correlations between quantitative variables. We have observed a statistically significant positive linear correlation between the fasting calcium/creatinine and serum and β -crosslaps ($R = 0.534$, $p < 0.0001$) and a statistically significant negative linear correlation between fasting calcium/creatinine and T-score of bone densitometry in hip ($R = -0.237$, $p = 0.002$), femoral neck ($R = -0.217$, $p = 0.009$) and lumbar spine ($R = 0.292$, $p = 0.001$). The fasting ratio calcium/creatinine in urine is associated with increased levels of β -crosslaps marker and therefore may be useful as a marker of bone resorption in these patients.

Kommentar

Die Studie konnte bei Patienten mit Nierensteinen Korrelationen zwischen der BMD, der β -Crosslaps und dem Kalzium/Kreatinin-Quotienten erheben. Der Kalzium/Kreatinin-Quotient gibt somit einen Einblick in den Knochenstoffwechsel, auch wenn die Ergebnisse eine breite Streuung im Vergleich zu den Ergebnissen der β -Crosslaps, die weitläufig als Goldstandard für Knochenabbaumarker angesehen werden, aufwiesen. Als Vorteil ist die leichte Verfügbarkeit dieser Bestimmung zu nennen, die dadurch auch abseits von Spezialambulanzen, so z. B. auch im niedergelassenen Bereich, durchführbar ist.

Relevanz für die Praxis

Mit der Bestimmung des Kalzium/Kreatinin-Quotienten kann mit einer einfach durchführbaren und breit verfügbaren Laborbestimmung ein Einblick in den aktuellen Knochenstoffwechsel gewonnen werden. Bei erhöhtem Kalzium/Kreatinin-Quotienten könnten nachfolgend β -Crosslaps bestimmt werden, die als aktueller Goldstandard für Knochenabbau-marker angesehen werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at, peter.mikosch@osteologie.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Maintenance of Antifracture Efficacy over 10 Years with Strontium Ranelate in Postmenopausal Osteoporosis

Reginster JY, et al. *Osteoporos Int* 2011 [Epub ahead of print].

Einleitung

Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, welche auch eine entsprechende Behandlung verlangt. Die aktive Wirksubstanz Strontiumranelat ist zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen zugelassen [1]. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Reduktion der Knochenresorption sowie einer gleichzeitig verstärkten Knochenformation. Dadurch kommt es durch Strontiumranelat zu einer Verbesserung der strukturellen Eigenschaften des Knochens [2].

Strontiumranelat verringert sowohl das Risiko für vertebrale als auch für nicht-vertebrale Frakturen, inklusive Hüfte, bei postmenopausaler Osteoporose. Die Wirkung wurde in den Studien „Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention“ (SOTI) und „Treatment of Peripheral Osteoporosis“ (TROPOS) nachgewiesen. Diese Ergebnisse wurden in Bezug auf die Anti-Frakturwirksamkeit in einer 8-Jahres-Erweiterungsstudie bestätigt [3]. Im vorliegenden Beitrag werden nun die 10-Jahres-Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Strontiumranelat vorgestellt.

Methode

Postmenopausale osteoporotische Frauen, welche an den doppelblinden, placebokontrollierten Studien SOTI und TROPOS teilgenommen hatten, wurden eingeladen, sich an einer 5-jährigen Open-label-Erweiterung zu beteiligen, während der sie 2 g/d Strontiumranelat und zusätzlich Kalzium (< 1000 mg/d) und Vitamin D (400–800 IU/d) erhielten. Insgesamt gelangten 237 Patientinnen aus dem aktiven Arm von SOTI und TROPOS zur Auswertung. BMD und Frakturhäufigkeit wurden aufgezeichnet und der FRAX®-Score berechnet. Die Wirkung von Strontiumranelat auf die Frakturhäufigkeit wurde über einen Vergleich mit dem TROPOS-Placeboarm evaluiert.

Ergebnisse

Die Patientinnen der 10-Jahres-Population hatten Risikofaktoren, welche mit jenen der Gesamtpopulation von SOTI/TROPOS vergleichbar waren. Über 10 Jahre stieg die lumbale BMD kontinuierlich und signifikant ($p = 0,01$) gegenüber dem Vorjahr mit einer relativen Veränderung von $34,5 \pm 20,2$ % gegenüber der Baseline. Die Inzidenz von vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen mit Strontiumranelat war in den Jahren 6–10 hier vergleichbar mit jener der Jahre 0–5. Zudem war sie signifikant niedriger als die beobachtete Inzidenz in der Placebogruppe über 5 Jahre ($p < 0,05$). Das relative Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen lag bei 35 % bzw. 38 %. Strontiumranelat zeigte ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über 10 Jahre.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse zeigen eine stabile Frakturrate und einen kontinuierlichen Anstieg der BMD bei einer Strontiumranelat-Behandlung über 10 Jahre, ungeachtet zunehmenden Alters und verbreiteten Frakturen in der Population. Das wichtigste Resultat der Studie ist die vergleichbare kumulative Inzidenz von vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen in derselben Population über nachfolgende 5 Jahre. Die signifikant geringere Frakturrate als in der Placebogruppe kann als indirekte Evidenz für die nachhaltige fraktursenkende Wirkung von Strontiumranelat bei 10-jähriger Behandlung gelten. Die Ergebnisse unterstützen auch das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Strontiumranelat bei 10-jähriger Behandlung.

Das Management von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose sollte eine Behandlung mit langfristiger und nachhaltig fraktursenkender Wirkung und einem guten langfristigen Sicherheitsprofil beinhalten. Das Wesentliche an dieser Studie ist, dass man die Frakturinzidenz mit den ersten 5 Jahren vergleichen kann. Die signifikant niedrigere Inzidenz in der Protelos-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ist ein indirekter Beweis dafür, dass Protelos antifraktäre Wirksamkeit über einen Zeitraum von 10 Jahren besteht.

Literatur:

1. Fachinformation Protelos.
2. Marie JP. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. *Bone* 2007; 40: 5–8.
3. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059–64.

Osteologie in Österreich

Eine Zusammenstellung der osteologischen Einrichtungen in Spitälern und Ordinationen niedergelassener Fachärzte in Österreich

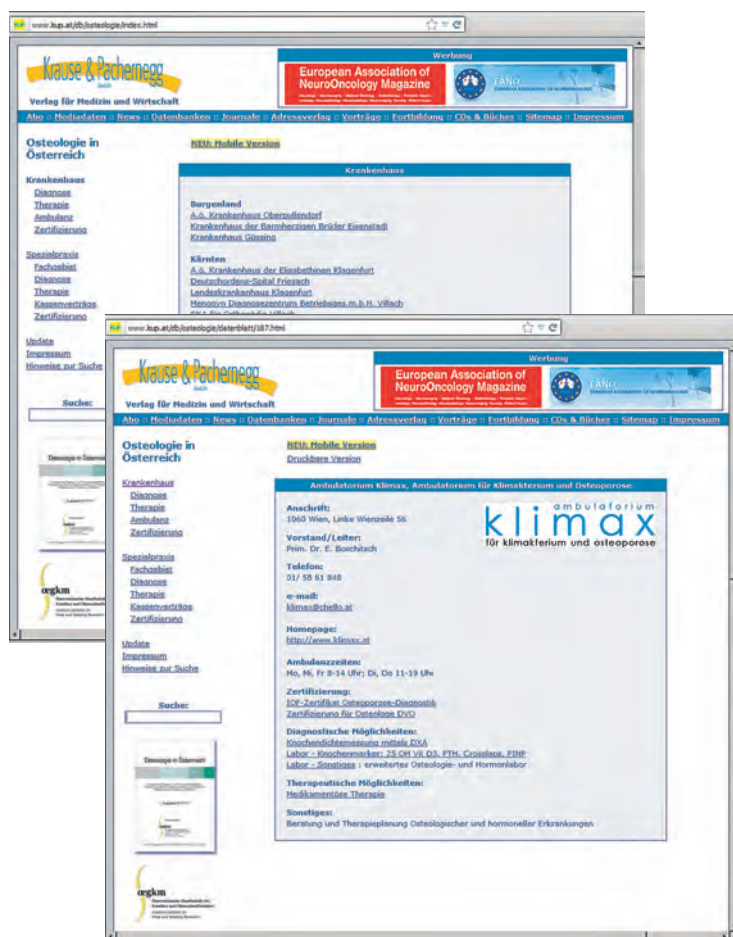


Erhältlich als Buch ...

– auch über die Außendienstmitarbeiter der Firma Servier –



... und als Online-Ausgabe



Krause & Pachernegg
GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft

A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel.: 0043/2231/61258-0; E-Mail: office@kup.at
Online: www.kup.at/db/osteologie/index.html

Für Sie gelesen

■ Teriparatid vs. Risedronat: gleiche Schmerzreduktion, aber bessere Knochenparameter unter Teriparatid

Hadji P, et al. *Osteoporos Int* 2011 [Epub ahead of print].

Einführung

Inzidenz und Prävalenz der Osteoporose nehmen weltweit zu. Patientinnen mit Osteoporose haben einerseits ein erhöhtes Frakturrisiko und andererseits, vor allem wenn bereits Frakturen eingetreten sind, häufig chronische Schmerzen.

Neben antiresorptiven Substanzen, wie z. B. Bisphosphonaten, stehen seit einiger Zeit auch Parathormon-Analoga wie Teriparatid als knochenanabole Substanzen zur Verfügung.

Studienziel und Methoden

Hier handelte es sich um eine 18 Monate dauernde, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie im Doppelblind- und „double-dummy“-Design. Die Teilnehmerinnen waren Frauen ≥ 45 Jahre, die seit mindestens 2 Jahren in der Menopause sein mussten und mindestens eine osteoporotische Fraktur sowie seit mindestens 2 Monaten Rückenschmerzen hatten, die nach Meinung des Prüfarztes auf die osteoporotische Fraktur

zurückzuführen waren. Ausschlusskriterien stellten u. a. signifikante Wirbelsäulen- oder Knochenpathologien anderer Art sowie Störungen des Kalzium- und/oder Vitamin-D-Stoffwechsels dar.

Verglichen wurden das Knochenanabolikum Teriparatid (20 μ g/Tag, s. c.) mit dem Bisphosphonat Risedronat (35 mg/Woche, p. o.), wobei anstelle der jeweils anderen Substanz ein Placebo verabreicht wurde.

Der primäre Endpunkt war der Anteil jener Patientinnen, die eine Reduktion des maximalen Schmerzes von ≥ 30 % auf einer numerischen Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= sehr starker Schmerz) erreichten. Dabei wurde sowohl nach dem stärksten Schmerz innerhalb von 24 Stunden als auch nach der durchschnittlichen Schmerzintensität gefragt. Kontrolluntersuchungen fanden im ersten halben Jahr monatlich, danach alle 3 Monate statt.

Als exploratorische Endpunkte wurden unter anderem die Knochenmineraldichte (BMD) sowie Inzidenz und Schweregrad vertebraler Frakturen untersucht.

Ergebnisse

Nach 6 Monaten hatten 59 % der Patientinnen unter Teriparatid und 57 % unter Risedronat eine Reduktion des Maxi-

malschmerzes um ≥ 30 %. Auch hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes, der Behinderung und der Lebensqualität fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Hingegen nahm unter Teriparatid die BMD an der LWS und am Schenkelhals signifikant stärker zu als unter Risedronat (LWS: $p < 0,001$, Schenkelhals: $p = 0,02$). Weiters war die Rate neuer Wirbelkörperfrakturen (WKF) nach 18 Monaten unter Teriparatid signifikant geringer als unter Risedronat (4 % vs. 9 %; $p = 0,01$), und auch der durchschnittliche Schweregrad neuer WKF erwies sich unter Teriparatid als signifikant geringer ($p = 0,04$).

Bei den Gesamt-Nebenwirkungsraten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

Conclusio

Zwar zeigte sich nach 6 Monaten kein Unterschied hinsichtlich der Rate an Patientinnen, die eine Schmerzreduktion ≥ 30 % erzielten; die Knochenparameter veränderten sich jedoch unter Teriparatid signifikant günstiger als unter Risedronat.

Zusammengefasst von
Dr. Norbert Hasenöhl

ATFRT00165 Jänner 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf der Flappe, Seite 11 und der 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis enthält 20 Mikrogramm Teriparatid. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). Teriparatid rhPTH (1-34), hergestellt in E. coli mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmako-therapeutische Gruppe:** Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung können zur pH-Einstellung verwendet werden. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: März 2010



HUMIRA®.

Vertrauen durch Erfahrung.
Gestern. Heute. Morgen.



Pen
+
Fertigspritze
verfügbar!

HUMIRA®
adalimumab

THE POWER TO FIGHT SPA

Fachkurzinformation siehe Seite 24

**Heute therapieren. Morgen profitieren
bei AS und PsA.**

 **Abbott**
A Promise for Life

Certolizumab (Cimzia®): Früher Therapieerfolg – langfristiges Ansprechen

Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen Certolizumab die Krankheitsaktivität bereits nach 12 Wochen verringert, haben gute Chancen auf eine stabile Gelenksituation nach einem Jahr.

Die Wirkung von Certolizumab (Cimzia®) auf die Krankheitsaktivität in Woche 12 ermöglicht einen Rückschluss auf die strukturelle Gelenkschädigung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis in Woche 52. Dies ist das Ergebnis einer Post-hoc-Analyse [1] der RAPID-1-Studie [2], die im Rahmen der Jahrestagung des American College of Rheumatology 2011 in Chicago präsentiert wurde.

Therapieansprechen nach 12 Wochen evaluieren

Es ist also bereits nach 12-wöchiger Therapiedauer möglich, den Langzeiterfolg einer erfolgreichen Behandlung mit Certolizumab abzuschätzen. Zur Evaluierung des Ansprechens eignen sich, wie die Analyse zeigt, die „Routine Assessment of Patient Index Data 3“- (RAPID-3-) Kriterien ebenso wie die „European League Against Rheumatism“- (EULAR-) Kriterien.

Der RAPID-3-Score kann in der Praxis besonders schnell erhoben werden. Er setzt sich aus 3 von den Patienten berichteten Faktoren zusammen: körperliche Funktion, Schmerz und globales Patientenurteil. Im Gegensatz dazu werden anhand der EULAR-Kriterien Nonresponder, moderate Responder und gute Responder in Abhängigkeit von der Veränderung und vom Ausmaß der Krankheitsaktivität, basierend auf dem DAS28, unterschieden. Dieser berücksichtigt die Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Entzündungsparameter so-

wie die Beurteilung des Gesundheitsstatus durch den Patienten [3].

Der RAPID-3-Score korreliert bei mit Certolizumab behandelten Patienten mit dem DAS28.

Frühzeitige Verbesserung erhöht langfristige Therapiechancen

Frühere Post-hoc-Analysen haben gezeigt, dass Patienten, die auf eine 12-wöchige Therapie mit Certolizumab nicht im Sinne einer DAS-Verbesserung um $\geq 1,2$ Punkte ansprechen, nach einem Jahr das Therapieziel der niedrigen Krankheitsaktivität nicht erreichen [4]. Die aktuelle Post-hoc-Analyse beantwortete nun die Frage, inwieweit das Ansprechen auf Certolizumab (200 mg alle 2 Wochen) in Kombination mit Methotrexat (MTX) zu Woche 12 mit der Gelenkdestruktion nach Woche 52 korreliert. Die Gelenkzerstörung wurde anhand des „modified Total Sharp-Score“ (mTSS) beurteilt.

79,7 % der Patienten mit einem guten oder moderaten RAPID-3-Ansprechen in Woche 12 zeigten in Woche 52 keine mTSS-Progression. In der Gruppe der Patienten mit schlechtem RAPID-3-Ansprechen waren es 70,1 %. Die anhand der EULAR-Kriterien erhobenen Raten waren vergleichbar (78,5 % vs. 68,4 %).

Gelenkdestruktion durch Kombinationstherapie stärker gehemmt

Durch eine Kombinationstherapie mit Certolizumab und MTX konnte die radiologische Progression stärker gehemmt werden als durch eine MTX-Monotherapie, und zwar unabhängig vom Therapieansprechen in Woche 12. Dies spricht bei Patienten unter MTX-Therapie für eine Überprüfung des RAPID-3-Respons in Woche 12, um die Behandlung entsprechend anpassen zu können.

Die Analyse belegt das gute Ansprechen auf eine Certolizumab-Therapie. In Wo-

che 12 wies die Mehrzahl der Patienten der Certolizumab-Gruppe einen guten oder zumindest moderaten RAPID-3- oder EULAR-Respons auf (66,8 % bzw. 77,6 %). In der MTX/Placebo-Gruppe waren es deutlich weniger (23,5 % bzw. 29,1 %).

Bei Patienten mit schlechtem Therapieansprechen in Woche 12 verlief die Gelenkdestruktion deutlich progredienter als bei Patienten mit gutem bzw. moderatem Respons. Der Unterschied vom Ausgangswert war bei Patienten unter MTX-Monotherapie ausgeprägter als in der Certolizumab/MTX-Kombinationstherapie.

In RAPID-1 traten unter Certolizumab nur selten Nebenwirkungen an der Applikationsstelle auf. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren nicht häufig. Die Rate schwerer Nebenwirkungen entsprach der Inzidenz in vorangegangenen Untersuchungen.

Literatur:

1. Keystone E, Davies O, Luijckens K. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) at week 12 predicts progression of joint damage at year 1 in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl): S170.
2. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319–29.
3. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl 39): S93–S99.
4. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, et al. Rapid improvement in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011; 38: 990–6.

Weitere Informationen:

UCB Pharma GmbH
Rainer Mahlberg
A-1110 Wien, Geiselbergstraße 17–19
E-Mail: rainer.mahlberg@ucb.com

Osteoporose, oftmals auch als Knochenschwund bezeichnet, spielt mittlerweile in einer immer älter werdenden Gesellschaft, als äußerst häufige Alterserkrankung des Knochens, eine beträchtliche Rolle. Kennzeichnend für die Skeletterkrankung ist eine Störung des Verhältnisses Osteoblasten zu Osteoklasten mit dem Resultat eines übermäßig beschleunigten Abbaus der Knochensubstanz und der Verschlechterung der Struktur. Nicht nur nimmt die Knochendichte und -festigkeit ab, sondern auch die Stabilität der so wichtigen Knochenbälkchen, der Trabekel, unterliegt einem Ausdünnungsvorgang und wird zunehmend schlechter. So wird die Mikroarchitektur des menschlichen Skelettes zunehmend gestört, es kommt vermehrt und vor allem sehr leicht zu Frakturen. Cal-D-Vita® bietet mit einer optimal abgestimmten Kalzium- und Vitamin-D-Dosierung eine effektive Zusatzbehandlung.

Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung

In sämtlichen Lebensabschnitten sorgt eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D zusammen mit regelmäßiger körperlicher Belastung für die Gesundheit unserer Knochen. Laut aktuellem österreichischem Ernährungsbericht ist aber speziell die Zufuhr dieser Substanzen quer durch die Bevölkerung defizitär. Obwohl die regelmäßige Einnahme ausreichender Mengen an Kalzium und Vitamin D bekanntermaßen großen Einfluss auf die Knochenmasse hat,

alarmieren Ergebnisse des Ernährungsberichts, der in jeder untersuchten Altersklasse teilweise extreme Defizite bei der Zufuhr von Kalzium und Vitamin D aufzeigt. Besonders dramatisch gestaltet sich die Situation bei jenen, die diese Vitalstoffe dringend brauchen: Frauen und Männer > 65.

Cal-D-Vita® enthält in der Tagesdosis von 2 Kautabletten 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D und entspricht damit exakt der in der Chapuy-Studie [1] nach EBM-Kriterien geprüften Substitution. Die einfache Einnahme und nicht zuletzt der angenehme Geschmack der Kautablette unterstützen darüber hinaus die wichtige Patienten-Compliance.

Anwendung

Cal-D-Vita®-Kautabletten werden für die Zusatzbehandlung einer bestehenden Osteoporose angewendet. Zudem wird Cal-D-Vita® zur Korrektur von kombinierten Vitamin-D- und Kalziummangelzuständen bei älteren Patienten eingesetzt.

Dosierung

Die übliche Dosierung der Cal-D-Vita®-Kautabletten ist abhängig vom Kalzium- und Vitamin-D-Mangelzustand, beschränkt sich jedoch auf 1 bis maximal 2 Kautabletten täglich. Cal-D-Vita® ist nur für Erwachsene zugelassen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Kautablette vollständig zerkaut oder gelutscht werden soll und nicht unzerkaut geschluckt werden darf.

FACTBOX Cal-D-Vita®

- Cal-D-Vita® bei Vitamin-D- und Kalzium-Mangelzustand
- Cal-D-Vita® als wichtiger Zusatz zur Osteoporosetherapie bzw. schon bei Osteopenie
- Gesteigerte Compliance durch unkomplizierte Einnahme und angenehmen Geschmack
- Dosierung: 1–2 Kautabletten je nach Belieben vollständig zerkauen oder lutschen
- Die Tagesdosis von 2 Kautabletten entspricht 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D
- Österreichs Marktführer am Kalzium-/Vitamin-D-Markt (IMS DPMÖ 2011 A12A, Einheiten und Euro)

Fazit

Regelmäßige und konsequente Einnahme sowie ein rechtzeitiger Therapiebeginn mit Cal-D-Vita® können dem osteoporosebedingten Knochenabbau entgegenwirken.

Literatur:

1. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Bayer HealthCare/Consumer Care

Marianne Howegger

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

Tel.: +43 1 71146-2743

E-Mail: marianne.howegger@bayer.com

Fachkurzinformation zu Seite 47:

CAL-D-VITA® – Kautabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Kautablette enthält Kalzium 600 mg als Calciumcarbonat 1500 mg, Colecalciferol (Vitamin D3) 400 I.E. (äquivalent zu 10 Mikrogramm) Sonstige Bestandteile: Aspartam (E951) 6 mg, Saccharose 3 mg. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat, Aspartam (E951), Wasserfreie Citronensäure, Aromastoff (Orangenaroma), α -Tocopherol, Nahrungsfette, Fischgelatine, Maisstärke, Saccharose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mineralstoffe. **ATC-Code:** A12AX. **Anwendungsgebiete:** Korrektur von kombinierten Vitamin-D- und Kalziummangelzuständen bei älteren Patienten. Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierung als Zusatz zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung bei Patienten, bei denen ein kombinierter Vitamin-D- und Kalziummangel diagnostiziert wurde oder ein hohes Risiko für solche Mangelzustände besteht. **Gegenanzeigen:** Hyperkalzämie, schwere Hyperkalzurie, Nierensteine, Langzeitimmobilisation in Kombination mit Hyperkalzurie und/oder Hyperkalzämie, Hypervitaminose D, Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6–10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Oktober 2007

Enbrel® – Neue Darreichungsform für Kinder und Jugendliche

Enbrel® (Etanercept), das TNF-alpha-Rezeptor-Fusionsprotein nach körpereigenem Vorbild mit der kurzen Halbwertszeit von weniger als 3 Tagen, hat seit Kurzem eine neue Darreichungsform für Kinder ab 2 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) und für Kinder ab 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis.

Die neue 10-mg-Durchstechflasche für Kinder und Jugendliche bietet eine einfache Handhabung und eine optimale Dosierung. Die neue Enbrel®-Darreichungsform ersetzt die bisher für Kinder und Jugendliche verwendete 25-mg-Durchstechflasche.

Das neue 10-mg/ml-Pulver und -Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel und ist zum einmaligen Gebrauch gedacht, somit muss die eventuell verbleibende Lösung nicht für weitere Anwendungen aufbewahrt werden und es werden keine zusätzlichen Spritzen und Nadeln benötigt.

Die Dosierung für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen bei JIA ab 2

Jahren von 0,4 mg/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich (bis zu einer Maximaldosis von 25 mg) und für die Behandlung bei Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren von 0,8 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (bis zu einer Maximaldosis bis 50 mg) bleibt gleich. Kinder mit einem Gewicht bis zu 25 kg Körpergewicht bei JIA und bis zu 12,5 kg Körpergewicht bei Plaque-Psoriasis sollten mit der 10-mg-Durchstechflasche therapiert werden. Kinder, die dieses Körpergewicht überschreiten, können mit der Enbrel®-25-mg-Durchstechflasche für alle Altersgruppen behandelt werden.

Die Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren kann den Krankheitsverlauf bei Kindern mit JIA und Plaque-Psoriasis entscheidend verbessern. Enbrel® (Etanercept) hemmt selektiv den Tumornekrosefaktor und vermindert dadurch den chronischen Entzündungsprozess. Sein Einsatz kommt in Betracht, wenn bei Kindern mit JIA Methotrexat nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird bzw. wenn Kinder mit schwerer Plaque-Psoriasis unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie ansprechen oder diese nicht vertragen.



Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Mag. Nina Brunhumer
Brand Manager Rheuma
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1
Tel.: 01/521 15 138
Mobile: 0676/892 96 276
E-Mail: nina.brunhumer@pfizer.com

ENB-014-12/1/25.01.2012

Fachkurzinformation zu Seite 13 und zur 3. Umschlagseite:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. Liste der sonstigen Bestandteile: *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Die Lösung enthält 9 mg Benzylalkohol pro ml als Konservierungsmittel. Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol. *Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze:* Rheumatoide Arthritis, Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. Zusätzlich für *Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Enbrel darf nicht bei Früh- oder Neugeborenen angewendet werden, weil das Lösungsmittel Benzylalkohol enthält. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: November 2011

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.,
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P.b.b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

JAHRELANG. JAHREGUT. Erfolg in Serie.

„Es ist von grundlegender Bedeutung,
jedes Jahr mehr zu lernen als im Jahr
davor.“

Peter Ustinov (1921–2004)

Auch wir haben gelernt.
**Aus 2.845.000 Patientenjahren
Therapieerfahrung.¹**

Enbrel®. Jahrelang. Jahregut.

¹ Data on file.



Working together for a healthier world



ENBREL® SPEZIELL

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien
Fachkurzinformation siehe Seite 60

ENB-011-12/1/18 2012

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹

VERLASSEN SIE SICH AUF DIE
OSTEOANABOLE WIRKUNG VON
FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE
FRAKTUREN UND ERHÖHEN DIE
LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³



REFERENZEN: 1 Jiang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2 Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19.
3 Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.


FORSTEO®
Teriparatid Injektion