

Journal für

23. Jahrgang 2016, Nummer 1, ISSN 2412-8260

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

www.kup.at/
mineralstoffwechsel

1/2016

Osteologie • Rheumatologie • Orthopädie



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Der entzündliche Rückenschmerz – M. Bechterew und axiale Spondyloarthritis

J. Grisar

Das Ehlers-Danlos-Syndrom mit Schwerpunkt auf dem hypermobilen Typ und dessen Begleiterkrankungen – eine Literaturübersicht

K. U. Sturm

Rubriken

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Pharma-News

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

ENBREL® ist mehr als Etanercept

Klinische
Erfahrung
seit über
20
Jahren²

**Rheumatoide
Arthritis¹**
**Juvenile Idiopathische
Arthritis (ab 2 Jahren)¹**
Morbus Bechterew¹
**Nicht-röntgenologische
axiale Spondyloarthritis¹**
Psoriasis-Arthritis¹
**Plaque Psoriasis
(ab 6 Jahren)¹**

Ungekühlte
Lagerung bis zu
4 Wochen
bei Raumtemperatur
möglich¹

Flexibilität
durch
Halbwertszeit
von ca.
3 Tagen¹

**Keine
neutralisierenden
Antikörper
nachgewiesen¹**



REFERENZEN

¹ ENBREL® in der aktuell gültigen Fachinformation
² Pfizer Data on file

Inhalt

Editorial	5
H. Resch	
Der entzündliche Rückenschmerz – M. Bechterew und axiale Spondyloarthritiden	6
J. Grisar	
Das Ehlers-Danlos-Syndrom mit Schwerpunkt auf dem hypermobilen Typ und dessen Begleiterkrankungen – eine Literaturübersicht	10
K. U. Sturm	
Rubriken	
Mitteilungen der Gesellschaften	19
News-Screen	
Orthopädie	21
E. Pieler-Bruha	
News-Screen	
Osteologie	23
P. Mikosch	
News-Screen	
Rheumatologie	25
R. Lunzer	
Pharma-News	29
Impressum	31

Editorial Board

Herausgeber: H. Resch, Wien

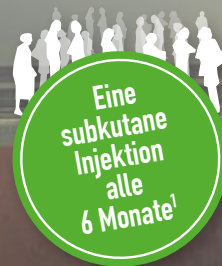
Editorial Board:

M. Aringer, Dresden
P. Bernecker, Wien
H.-P. Brezinschek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien

H. P. Dimai, Graz
F. H. Fischl, Wien
M. Herold, Innsbruck
O. Hoffmann, Wien
B. Leeb, Stockerau

E. Mur, Innsbruck
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
J. Wendlova, Bratislava
B. Zirm, Bad Radkersburg



PROLIA® - STARKER FRAKTURSCHUTZ MIT DEM PLUS AN KORTIKALER WIRKSAMKEIT^{2,3}

Gelbe Box
(RE1)

Damit aus einem leichten Sturz kein schwerer Fall wird

AMGEN®

FKI & Referenzen siehe Seite: 30
AT-P-162-1215-121189

 **prolia®**
denosumab

STÄRKT DIE KNOCHEN FÜR DEN FALL

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Gleich in der ersten Ausgabe darf ich Ihnen eine aktuelle Fortbildungsveranstaltung vorstellen: die „**Rheuma Days**“ am 12. März 2016 in der Therme Wien-Med.

Bereits zum 6. Mal findet unter wissenschaftlicher Leitung von Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb und Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch diese Veranstaltung statt mit dem Ziel, den lebendigen wissenschaftlichen Austausch anzuregen und den Teilnehmerinnen und Teilnehmern ein thematisches Update im breiten Fach der Rheumatologie zu bieten.

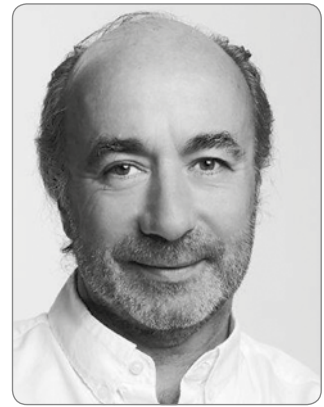
Als Schwerpunkt der Rheuma Days 2016 wurde daher das Thema „Alles rund um die Hand“ gewählt. Konkret wird es um Symptome, Diagnose und Therapien gehen sowie um die entsprechende Bildgebung der Hände bei rheumatischen Erkrankungen. Entzündliche Gelenkerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und reaktive Arthritis, aber auch deren Sonderformen Arthropathie bei Hämochromatose und Arthritis Psoriatica sowie das breite Feld der degenerativen Erkrankungen werden inhaltlich behandelt. Um das Thema auch interdisziplinär abzudecken, wird sich ein Vortrag mit der Rolle der Handchirurgie in der Behandlung der chronischen Polyarthritiden beschäftigen.

In dieser Ausgabe finden Sie einen Beitrag zu M. Bechterew und axialen Spondyloarthritis von **J. Grisar** sowie eine umfassende Übersicht über das Ehlers-Danlos-Syndrom von **K. Sturm**. Ergänzend und aktuell wie immer die News-Screens der Fachbereiche Orthopädie, Osteologie und Rheumatologie, in denen rezente interessante Studien von Fachleuten des jeweiligen Themenbereichs kurz zusammengefasst werden.

Ich möchte Sie auch heuer wieder auf das Osteoporose-Forum in St. Wolfgang hinweisen: vom 21. bis 23. April 2016. Nähere Informationen finden Sie unter: <http://www.oegkm.at/download/osteo2016-save-the-date.pdf>

Mit herzlichen Grüßen

Heinrich Resch, Herausgeber



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch

Der entzündliche Rückenschmerz – M. Bechterew und axiale Spondyloarthritiden

J. Grisar

Kurzfassung: Die axialen Spondyloarthritiden betreffen primär die Wirbelsäule und werden in eine nicht-radiographische Form und eine ankylosierende Form unterteilt. Da Rückenschmerzen eine Volkskrankheit sind, vergeht leider häufig eine lange Zeit, bis die Krankheit diagnostiziert wird. Die heute zur Verfügung stehende Technik, insbesondere das MRT, kann aber – wenn richtig und früh genug eingesetzt – diese deutlich reduzieren. Auch die Erstellung einer genauen Anamnese ist essenziell. Unmittelbar nach Diagnosestellung sollte von einem Rheumatologen eine adäquate Therapie, die sowohl eine medikamentöse

Säule als auch physiotherapeutische Maßnahmen umfasst, eingeleitet werden.

Schlüsselwörter: axiale Spondyloarthritis, entzündlicher Rückenschmerz, HLA-B27, Sakroiliitis

Abstract: Inflammatory Back Pain and Axial Spondyloarthropathies. The manifestation of axial spondyloarthropathies is mainly in the spine and there exist a non-radiographic and an ankylosing form of the disease. Since back pain affects a large proportion of the general population, it of-

ten takes years until the disease is diagnosed. The latency can be significantly reduced if the adequate technique, mainly MRT, is used. Moreover, it is essential to perform a detailed anamnesis. When the diagnosis is confirmed, an adequate therapy, comprising the adequate drugs and physiotherapy, should be initiated by a rheumatologist. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (1): 6–8.**

Key words: axial spondyloarthropathy, inflammatory back pain, HLA-B27, sacroiliitis

● Vom Morbus Bechterew zur SpA

Der früher häufig verwendete Begriff M. Bechterew ist heutzutage eigentlich überholt. Ankylosierende Spondylitis (AS), bei der es zu einer Versteifung der Wirbelsäule durch Spondylophyten (Bambusstabwirbelsäule) kommt, bezeichnet eigentlich ein Spätstadium der heutzutage axiale Spondyloarthritis (SpA) genannten Erkrankung.

Im Jahre 1973 wurde für die ankylosierende Spondyloarthritis, als erste Erkrankung überhaupt, eine Assoziation mit einem genetischen Merkmal, nämlich HLA-B27, beschrieben [1]. HLA-B27 ist ein „Major histocompatibility complex“- (MHC) Molekül. Die immunologische Funktion von HLA-B27 ist es, Peptide von im Zytosol degradierten Peptiden zu binden und diese an der Zelloberfläche CD8-positiver T-Zellen zu präsentieren.

In den folgenden Jahren gab es mehrere Ansätze, diese meist von Patient zu Patient sehr heterogen verlaufende Erkrankung näher zu klassifizieren. So wurden Klassifikationskriterien entworfen und immer wieder überarbeitet [2–4]. Nachdem Rückenschmerzen eine wahre Volkskrankheit sind, gibt es auch schon lange Bestrebungen, Instrumente zur Erleichterung der Diagnose zu definieren. Die Latenzzeit vom Beschwerdebeginn bis zur Diagnose ist nach wie vor leider noch viel zu lange. Sie sollte, ähnlich wie uns das bei der chronischen Polyarthritiden schon großteils gelungen ist, idealerweise möglichst früh erfol-

Tabelle 1: Einteilung der SpA in prädominant periphere und prädominant axiale SpAs. Erstellt nach Daten aus [4].

Prädominant periphere SpA	Prädominant axiale SpA
– Ankylosierende Spondylitis – Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis	– Reaktive Arthritis – Psoriasisarthritis – Arthritis bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung – Undifferenzierte SpA

gen. Insbesondere ist dies auch deshalb von hoher Wichtigkeit, da wir diese Erkrankung heute im Gegensatz zu früher sehr gut behandeln können.

In diesem Artikel soll in weiterer Folge ein Update über die axiale SpA mit besonderem Augenmerk auf Klinik, Diagnose und Therapie gegeben werden.

Die „Assessment of Ankylosing Spondylitis“- (ASAS) Gruppe hat der relativ inhomogenen Gruppe der Spondyloarthritiden eine neue Klassifikation gegeben (Tab. 1) [4]. Innerhalb dieser Gruppen gibt es fließende Übergänge zwischen den verschiedenen Formen, was im klinischen Alltag immer beachtet werden sollte. Das bereits erwähnte genetische Merkmal HLA-B27 zeigt eine gewisse Assoziation zu all diesen Erkrankungen, ist allerdings bei den axialen Spondyloarthritiden mit 85–90 % am höchsten.

Die Prävalenz wird in etwa auf 0,6 % geschätzt, was die axiale SpA zur zweithäufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankung nach der chronischen Polyarthritiden macht [5].

● Stadien und Verlauf

Der Beginn der meist schleichend auftretenden Beschwerden bei einer axialen SpA ist fast immer vor dem 40. Lebens-

Eingelangt am 2. März 2015; angenommen am 8. März 2015; Pre-Publishing Online am 16. November 2015

Aus der 2. Medizinischen Abteilung mit Rheumatologie und Gastroenterologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien und Karl-Landsteiner-Institut für Rheumatologie und Gastroenterologie, Wien

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar, 2. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie und Gastroenterologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien und Karl-Landsteiner-Institut für Rheumatologie und Gastroenterologie, A-1060 Wien, Stumpergasse 13; E-Mail: Johannes.Grisar@bhs.at

Tabelle 2: Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. Von den 5 Kriterien müssen zumindest 4 erfüllt sein. Erstellt nach Daten aus [10].

- Alter bei Beginn < 40 Jahre
- Langsamer Beginn
- Besserung bei Bewegung
- Keine Besserung in Ruhe
- Nächtliche Schmerzen (mit Besserung nach dem Aufstehen)

jahr und kann von wechselnder Intensität sein. Die Patienten klagen nicht selten über ein Schmerzmaximum in den frühen Morgenstunden, welches sich bei Bewegung rasch bessert.

Im Verlauf einer axialen SpA kommt es im Anfangsstadium der Erkrankung fast immer zu einer Entzündung der Sakroiliakalgelenke, also zu einer so genannten Sakroiliitis. Die Wirbelsäule kann prinzipiell in jedem Stadium ebenso mitbetroffen sein, ist es jedoch häufiger in späteren Stadien. In weiterer Folge kommt es bei einem Teil der Patienten (siehe unten) zu einer auch im Nativröntgen fassbaren Entzündung der Sakroiliakalgelenke und in weiterer Folge abermals bei einem gewissen Teil dieser Patienten zur Ankylosierung der Sakroiliakalgelenke.

Die initiale Sakroiliitis bereitet oft massive Schmerzen, ist aber im Nativröntgen nicht zu diagnostizieren. Dieses frühe Stadium wird als nicht-radiographische (nr) SpA bezeichnet. Was sich durch Studienergebnisse der letzten Jahre immer mehr zeigte, war die Tatsache, dass ein Teil der Patienten sehr lange (teilweise über Jahrzehnte) in diesem Stadium verharrt [6–8]. Im klinischen Alltag bedeutet dies, dass ein pathophysiologisches Korrelat für die Schmerzen – auch bei jahrelang bestehender Erkrankung – nur in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden kann. Allerdings, und das ist besonders erwähnenswert, ist das subjektive Schmerzempfinden der Patienten, welches mittels bestimmter Skalen und Aktivitätsscores erhoben wird, bei diesen Patienten genauso hoch wie bei längerem Krankheitsverlauf und nativradiologisch sichtbaren Veränderungen [9]. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit einer möglichst raschen Diagnosestellung, damit die Patienten suffizient behandelt werden und ein weiteres Fortschreiten der Entzündung gehemmt werden kann.

Ein im klinischen Alltag sehr bewährtes Instrument mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer axialen SpA ist der so genannte entzündliche Rückenschmerz (Tab. 2) [10]. Liegt dieser vor, ist eine weitere Abklärung in Richtung SpA unerlässlich und sollte unbedingt von einem Rheumatologen durchgeführt werden. Andererseits muss aber auch betont werden, dass das Fehlen eines entzündlichen Rückenschmerzes eine SpA keinesfalls ausschließt.

● Genaue Anamnese unerlässlich

Die Abklärung einer SpA umfasst viele Parameter. Unerlässlich ist das Erheben einer detaillierten Anamnese, in der nach den unterschiedlichen SpA-Parametern, aber auch nach einer positiven Familienanamnese gefragt wird. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Erheben der Wirkung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs), da diese häufig eine effiziente

Tabelle 3: ASAS-Klassifikationskriterien nach Rudwaleit et al. [4] für die axiale SpA und die dazugehörigen SpA-Parameter. Man unterscheidet einen bildgebenden Arm (links) und einen klinischen Arm (rechts). Voraussetzung ist ein > 3 Monate währender Rückenschmerz, der vor dem 45. Lebensjahr begonnen hat. Erstellt nach Daten aus [4].

Sakroiliitis in der Bildgebung (plus mindestens 1 SpA-Parameter)	HLA-B27-positiv (plus mindestens 2 SpA-Parameter)
--	---

SpA-Parameter:

- Entzündlicher Rückenschmerz
- Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- M. Crohn/Colitis ulcerosa
- Gutes Ansprechen auf NSAR
- Positive Familienanamnese für SpA
- HLA-B27
- Erhöhtes CRP

Wirkung bei SpA-Patienten haben. Unklare, auf eine Psoriasis hindeutende Läsionen sollten gegebenenfalls auch von einem Hautarzt begutachtet werden. Weiters muss auf jeden Fall ein Labor erhoben werden, das die Entzündungsparameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) sowie ein Blutbild, Leber- und Nierenwerte und unbedingt das bereits erwähnte HLA-B27 umfasst.

Was die Bildgebung betrifft, so sollte auf jeden Fall initial ein Röntgen der Iliosakralgelenke sowie der gesamten Wirbelsäule durchgeführt werden. Besteht der Verdacht auf eine periphere Gelenkbeteiligung, sollte unbedingt auch die jeweilige Gelenksregion nativradiologisch beurteilt werden. Ist das Nativröntgen der Iliosakralgelenke unauffällig und besteht der Verdacht auf eine nr-axiale SpA, so sollte jedenfalls eine MRT der Iliosakralgelenke durchgeführt werden [11]. Dies gilt auch für inkonklusive Nativröntgen, da die Iliosakralgelenke gelegentlich durch Darmgasüberlagerungen schlecht beurteilbar sind.

Für die rezente Klassifikation der axialen SpA wurden bestimmte Kriterien, die in Tabelle 3 dargestellt sind, definiert: Prinzipiell unterscheidet man zwischen einem bildgebenden und einem klinischen Arm, wobei im bildgebenden Arm eine Sakroiliitis entweder im Nativröntgen oder im MRT vorliegen muss. Im klinischen Arm sind ein positives HLA-B27 und zumindest 2 positive SpA-Parameter Voraussetzung. Diese sind wohlgeordnet lediglich Klassifikations- und keine Diagnosekriterien.

● Therapeutische Strategien

Die Therapie der axialen SpA besteht aus einer nichtpharmakologischen und einer pharmakologischen Säule [12, 13]. Die nichtpharmakologische Säule besteht initial aus einer ausführlichen Aufklärung über die Erkrankung des Patienten sowie einer Schulung und in weiterer Folge aus physiotherapeutischen Maßnahmen. Ebenso berichten viele Patienten über einen sehr positiven Effekt nach Kuraufenthalten, wie z. B. in den Radonbädern in Bad Hofgastein [14].

In der medikamentösen Säule stehen an erster Stelle NSAIDs, die hier neben ihrem analgetischen Effekt v. a. auch die antiphlogistische Komponente ausspielen. Eine besondere Präferenz für ein bestimmtes Präparat gibt es nicht; es gilt allerdings, dass ein NSAID zumindest 2 Wochen in der zugelassenen Höchstdosis verabreicht werden sollte, um seine Wirkung zu überprüfen. Die Krankheitsaktivität wird mittels des BASDAI (Bath Ankylosing Disease Activity Index), einem international validierten Score, überprüft und sollte bei suffizienter Therapie unter 4,0 liegen.

Wenn 2 verschiedene NSAIDs in über jeweils mindestens 2 Wochen verabreichter Therapie in Höchstdosis keine suffiziente Besserung erbringen, ist nach Überprüfung durch einen Rheumatologen die Indikation zur Umstellung auf einen TNF-Blocker gegeben.

Vor Beginn einer solchen Anti-TNF-Therapie müssen verschiedene Kriterien wie das eventuelle Vorliegen einer HIV- oder Hepatitis-Infektion oder einer latenten Tuberkulose mittels Quantiferontest auf jeden Fall überprüft und ausgeschlossen werden. In Grenzfällen, bei denen eine latente Tuberkulose vorliegt und eine Anti-TNF-Therapie unumgänglich ist, muss eine begleitende antituberkulostatische Therapie für einen gewissen Zeitraum verabreicht werden.

Bei der axialen SpA ist im Gegensatz zur chronischen Polyarthritis kein besserer Effekt durch die Kombination mit Methotrexat zu erwarten. Zur Therapie der axialen SpA sind insgesamt 5 verschiedene TNF-Blocker zugelassen, von denen 4 (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab) subkutan und einer (Remicade) intravenös verabreicht werden. Regelmäßige rheumatologische Kontrollen, egal ob unter einer NSAID- oder Anti-TNF-Therapie, sind bei SpA-Patienten auf jeden Fall notwendig.

Zusammenfassend lässt sich anmerken, dass die axiale SpA heutzutage eine gut definierte und therapierbare Erkrankung ist. Unser Ziel muss es daher künftig sein, die Erkrankung möglichst früh zu diagnostizieren!

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Relevanz für die Praxis

- Die axiale SpA betrifft v. a. jüngere Patienten und hat eine Prävalenz von ca. 0,5 %.
- Das Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes sollte immer von einer weiteren Abklärung in Richtung einer SpA gefolgt sein.
- Bei unauffälligem Nativröntgen und Verdacht auf eine SpA sollte eine MRT der Sakroiliakalgelenke durchgeführt werden.
- Nach Diagnosestellung sollte eine Therapie mit NSAR eingeleitet werden. Führen diese zu keiner zufriedenstellenden Reduktion der Krankheitsaktivität, sind TNF-Blocker indiziert.

Literatur

1. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1: 904–7.
2. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 354–63.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–8.
4. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770–6.
5. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1299–306.
6. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1369–74.
7. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3413–8.
8. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010; 37: 1195–9.
9. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol* 2009; 36: 997–1002.
10. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 784–8.
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 2): ii1–44.
12. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 6–16.
13. Braun J, Kiltz U, Baraliakos X, et al. Optimisation of rheumatology assessments – the actual situation in axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S-96–104.
14. Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, et al. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases – review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatol Int* 2005; 25: 205–10.

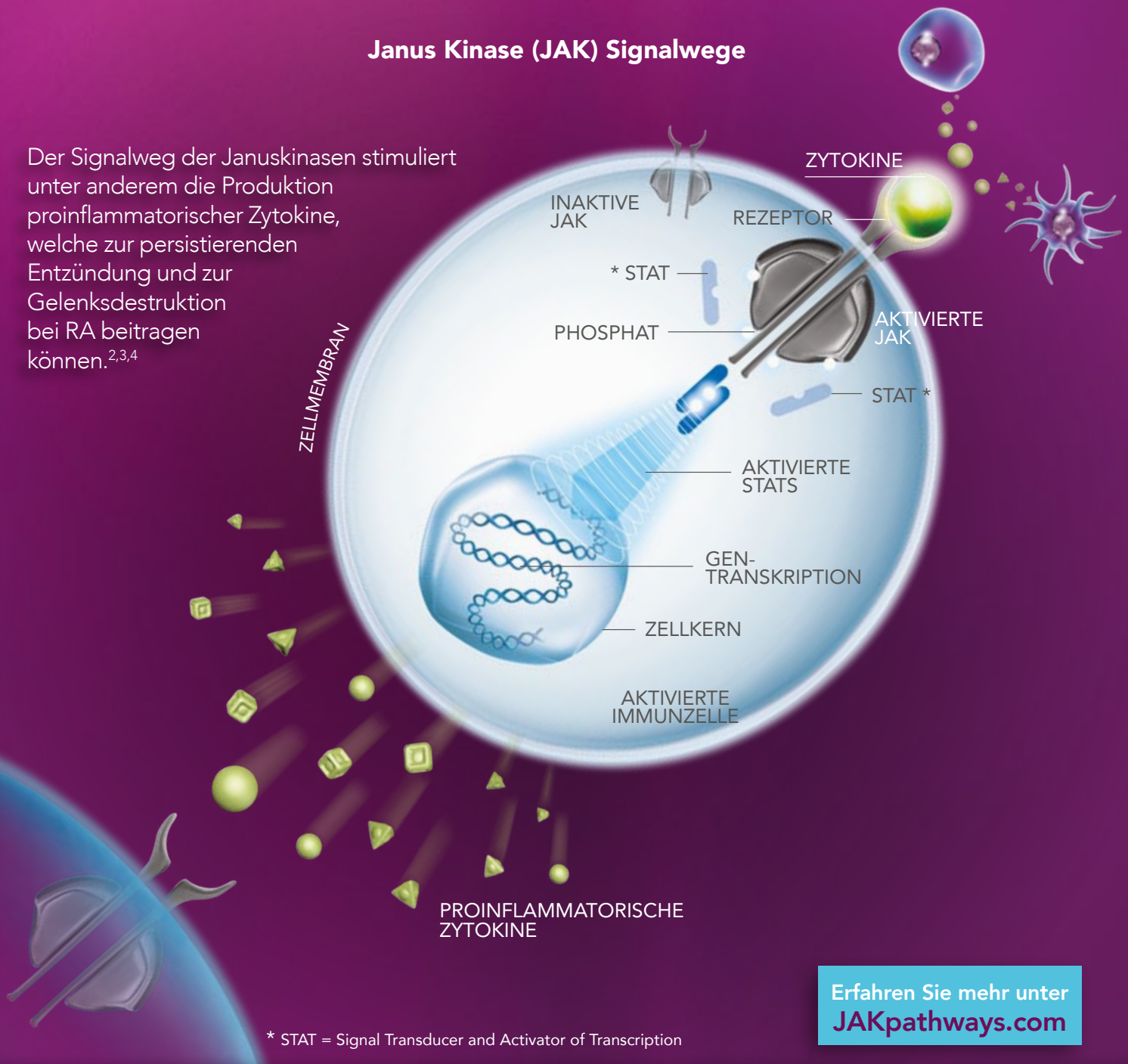
Unterschiedliche Signalwege sind in der Zytokin-Signaltransduktion bei rheumatoider Arthritis (RA) beteiligt¹



Eine wichtige intrazelluläre Drehscheibe ist der **JAK-Signalweg**^{2,3}

Janus Kinase (JAK) Signalwege

Der Signalweg der Januskinasen stimuliert unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine, welche zur persistierenden Entzündung und zur Gelenksdestruktion bei RA beitragen können.^{2,3,4}



* STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription

Erfahren Sie mehr unter
JAKpathways.com

Referenzen: 1. Mavers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular Signal Pathways: Potential for Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11(5): 378–385. 2. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signalling. *Immunol Rev* 2009; 228(1): 273–287. 3. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl J Med* 2011; 365(23): 2205–2219. 4. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429–442.



Das Ehlers-Danlos-Syndrom mit Schwerpunkt auf dem hypermobilen Typ und dessen Begleiterkrankungen – eine Literaturübersicht

K. U. Sturm

Kurzfassung: Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) beschreibt eine Gruppe seltener, hereditärer, multisystemischer Bindegeweberkrankungen, die Gelenke, Sehnen, Muskeln, Organe, Haut und Gefäße betreffen können. Durch die Vielfalt der Symptome und die unterschiedliche Krankheitsausprägung, selbst bei gleichem EDS-Typ, ist die Diagnostik deutlich erschwert. Derzeit differenziert man laut Villefranche-Nosologie 6 Haupttypen und einige sehr seltene Typen, die sich durch ihre genetischen Ursachen und Verlaufsformen unterscheiden. Der am häufigsten vorkommende Typ ist der hypermobile Typ, welcher gleichzeitig auch gehäuft in Kombination mit anderen Erkrankungen wie dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS), Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), Osteoporose, Polyneuropathie, Myopathie, Mitralklappeninsuffizienz, Blutungsneigung und vielen anderen Begleiterkrankungen vorkommt. Gerade aufgrund dieser Komorbiditäten ist die Behandlung des EDS extrem schwierig und stellt die verschiedensten Fachärzte vor große Herausforderungen. Die Therapie

beschränkt sich auf eine symptomatische Stufentherapie aus konservativer physikalischer Therapie, einer medikamentösen Schmerztherapie und als letzte Instanz einer operativen Intervention. Die Krankheitsausprägung kann von leichter Hypermobilität bis zu schwerer körperlicher Behinderung reichen.

Schlüsselwörter: Ehlers-Danlos-Syndrom, EDS, POTS, zervikale Instabilitäten, Dysautonomie, Mastzellaktivierungssyndrom, Hypermobilität, Genetik

Abstract: The Ehlers-Danlos Syndrome with Main Focus on the Hypermobile Type and Comorbidities – A Literature Review. The Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) encompasses a group of rare, hereditary, multisystemic connective tissue disorders which can affect joints, tendons, muscles, inner organs, skin, and blood vessels. Due to the variety of symptoms and different disease phenotypes, even within the same type of EDS, diagnosis is significantly more challenging. At the moment we differentiate 6 main types and some

very rare types, which are distinguished by their genetic causes and symptoms, as described in the Villefranche nosology. The most common type is the hypermobile type, which occurs frequently in combination with other diseases like postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), mast cell activation syndrome (MCAS), osteoporosis, polyneuropathy, myopathy, mitral valve regurgitation, bleeding disorders and more. Precisely because of these comorbidities, treatment of EDS is extremely difficult and provides major challenges for a variety of specialists. Therapy is mainly limited to symptomatic treatment consisting of non-invasive physical therapy, pain medication, and surgical intervention as a last resort. The disease severity can range from mild hypermobility to major physical disability. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (1): 10–8.**

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, EDS, POTS, cervical instabilities, dysautonomia, mast cell activation syndrome, hypermobility, genetics

● Einleitung

Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) beschreibt eine Gruppe genetisch bedingter Bindegeweberkrankungen, die laut Villefranche-Nosologie nach Erscheinungsbild und genetischen Eigenschaften in 6 Hauptgruppen eingeteilt werden können [1]. Durch die sich entwickelnde Forschung und die neu entdeckten Gene gibt es derzeit mehrere Vorschläge für eine Änderung der Klassifikation, wie von De Paepe et al. 2012 [2] oder Van Damme et al. 2015 [3] publiziert.

Alle EDS-Typen haben eine Haut- und Gelenksbeteiligung in unterschiedlichem Ausmaß gemeinsam. Da Bindegewebe in sämtlichen Organen sowie in der Haut, in Bändern, Sehnen und Blutgefäßen vorkommt, stellt das Ehlers-Danlos-Syndrom Fachärzte aller Art vor große Herausforderungen [2].

Mit einem Auftreten von 1:5000–1:25.000 oder weniger, je nach Typ, zählt EDS nach wie vor zu den seltenen Erkrankun-

kungen, obwohl davon ausgegangen wird, dass EDS sehr viel häufiger vorkommt, jedoch oft falsch diagnostiziert wird [4, 5].

● Geschichte

Das Ehlers-Danlos-Syndrom wurde erstmalig von Hippokrates 400 vor Christus als Ursache für Hämatome und Blutungen erkannt [6]. Der holländische Chirurg Job Janzoon von Meerkerin berichtete 1657 über einen spanischen Knaben, Georg Albes, mit abnormer Hautelastizität. Eine bessere und umfangreichere Beschreibung fand 1892 durch einen russischen Dermatologen, A. N. Chernogubov, statt. Dieser sprach von einem 17-jährigen Knaben mit Hüft- und Ellbogendislokationen, dünner, dehnbarer Haut und schmerzhaften, stark hypermobilen Gelenken und somit zum ersten Mal von einer Assoziation zwischen hypermobilen Gelenken und Hautabnormalitäten. Namensgeber wurden jedoch Edvard Ehlers, durch die Beschreibung eines 21-jährigen Mannes mit Subluxationen der Knie, Hämatomen, dehnbarer Haut und hypermobilen Fingern im Jahre 1901, und Henri-Alexandre Danlos 1908 mit dem Vorschlag, die Hautsymptomatik als Hauptsymptom festzulegen. 1936 schlug Frederick Parkes-Weber den Namen „Ehlers-Danlos-Syndrom“ vor.

Eingelangt am 28. Mai 2015; angenommen nach Revision am 20. Oktober 2015; Pre-Publication Online am 16. November 2015

Korrespondenzadresse: Karina U. Sturm, D-92318 Neumarkt, Am Sand 13; E-Mail: ks1306@web.de; www.instabile-halswirbelsaeule.de

Tabelle 1: Übersicht über die Haupttypen laut Villefranche-Nosologie. Mod. nach [1].

EDS-Typ	Erbgang	Genetik	Klinik im Detail
Die klassischen Typen (früher Typ I und Typ II)	Autosomal dominant [1]	Gen: COL5A1 oder COL5A2 kodieren für Prokollagen Typ V und COL1A1 kodiert für Prokollagen Typ I [2]	Haut: Breite, atrophische Narben, starke Hautdehnbarkeit Gelenke: Hypermobil, aber weniger ausgeprägt als beim EDS vom hypermobilen Typ; molluskoide Pseudotumoren, subkutane Spheroide, leichte Gewebsbrüchigkeit Skelettsystem: Muskelhypotonie, Subluxationen Hämatologisch: Blutungsneigung Chirurgische Komplikationen: Postoperative Hernien [1]
Der hypermobile Typ (früher Typ III)	Autosomal dominant (in seltenen Fällen auch autosomal rezessiv) [7]	Bisher konnte nur bei unter 10 % der Betroffenen eine Mutation im TNXB-Gen festgestellt werden, die entweder zu einem Mangel des Proteins Tenascin X oder zu einer Haploinsuffizienz führt. Die Pathomechanismen sind kaum erforscht [7].	Muskeln und Skelettsystem: Osteoporose, Arthritis, starke Hypermobilität, chronischer Schmerz verschiedener Formen, Temperomandibuläre Dysfunktion Hämatologisch: Hämatomneigung und teilweise leicht verlängerte Blutungszeit, Mastzellaktivierungssyndrom Gastrointestinal: Funktionelle Darmerkrankungen Kardiovaskulär: Autonome Dysfunktion (am häufigsten POTS), Aortenwurzelerweiterungen seltener und meist ohne Risiko von Dissektionen, Mitralklappeninsuffizienz Haut: Seidig, weich, sonst geringe Hautbeteiligung [7, 9]
Der vaskuläre Typ (früher Typ IV)	Autosomal dominant [1]	COL3A1, das das Protein Prokollagen Typ III kodiert [2]	Gefäße: Lebensbedrohliche Komplikationen wie Organrupturen und Aneurysmen kommen häufig vor. Insgesamt ist die Gefäßproblematik hier am stärksten ausgeprägt; Sinusfisteln Skelettsystem: Akrogerie, Hypermobilität der kleinen Gelenke, Klumpfuß, charakteristische Gesichtsmerkmale Haut: Stark durchscheinend Pneumothorax [1, 8]
Der kyphoskoliotische Typ (früher Typ VI)	Autosomal rezessiv [1]	Gen: PLOD1 führt zu einem Enzymmangel der Lysylhydroxylase [2]	Skelettsystem: Starke Muskelhypotonie bei Geburt, Skoliose bei Geburt und auch weiterhin progressiv, marfanoider Habitus, Osteopenie, Hypermobilität der Gelenke Augen: Sklerale Brüchigkeit und Rupturen des Augapfels, Mikrokornea Gefäßsystem: Arterielle Rupturen Haut: Gewebsbrüchigkeit und atrophische Narben Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Arthrochaliasie-Typ (früher Typ VII)	Autosomal dominant [1]	Mutation auf dem Exon 6 des COL1A1 oder COL1A2 führt zu einer Störung des Prokollagens Typ I [2]	Skelettsystem: Starke Gelenkshypermobilität mit häufigen Subluxationen, kongenitale beidseitige Hüftdislokationen, Muskelhypotonie, Kyphoskoliose, milde Osteopenie Haut: atrophische Narben und Hautbrüchigkeit Hämatologisch: Blutungsneigung [1, 8]
Der Dermatosparaxis-Typ (früher Typ VIII)	Autosomal dominant [1]	Mangel an Prokollagen-I-N-Proteinase Gen: ADAMTS2 [2]	Haut: Starke Hautbrüchigkeit, schlaffe, redundante, weiche, teigige Haut Hämatologisch: Blutungsneigung Skelett: Kurze Statur Augen: Blaue Sklera Große Hernien [1, 8]

Erst 60 Jahre später wurde eine Klassifikation zu den verschiedenen EDS-Typen erstellt [1]. 1986 definierte man in der Berlin-Nosologie 10 verschiedene Typen, die dann durch weiterführende Erkenntnisse in der Molekularbiologie 1997 durch die Villefranche-Klassifikation ersetzt wurde. Diese besteht auch weiterhin fort.

In diesem Artikel möchte ich einen Überblick über alle unterschiedlichen Typen geben (Tab. 1), jedoch mit Schwerpunkt auf dem häufigsten, dem hypermobilen Typ, und später auf die mit EDS vorkommenden Begleiterkrankungen eingehen.

De Paepe et al. [2] beziehen in der vorgeschlagenen neuen Klassifikation außerdem noch einen rezessiv-dominant vererbten Tenascin-Mangel als klassischen Typ mit ein. Des Weiteren werden seltene Typen wie Cardiac-valvular, Vascular-like, Musculocontractural, Spondylocheiroidysplastic, Brittle cornea-Syndrom und ein EDS/Osteogenesis-imperfecta-Overlap beschrieben.

Diagnostiziert werden die verschiedenen Typen über eine Familienanamnese, die Anwendung des Beighton-Scores oder der Brighton-Kriterien. Besteht nach klinischer Untersuchung der Verdacht auf EDS und sind andere genetische Bindegeweberkrankungen ausgeschlossen, findet anschließend eine genetische Analyse statt (Abb. 1) [1].

Die Brighton-Kriterien bestehen aus Major- und Minor-Kriterien. Ein Beighton-Score von $> 5/9$ und Arthralgien, die > 3 Monate in > 4 Gelenken vorkommen, zählen zu den Major-Kriterien. Die Minor-Kriterien setzen sich zusammen aus einem Beighton-Score von 1, 2 oder $3/9$, falls der Patient > 50 Jahre alt ist, Arthralgien, die > 3 Monate in 1–3 Gelenken auftreten, oder Rückenschmerzen, die > 3 Monate anhalten. Hinzu kommen zu den Minor-Kriterien Spondylose oder Spondylolisthesis, Dislokationen oder Subluxationen in mehreren Gelenken, Weichteilrheuma, ein marfanoider Habitus, abnormale Haut in Form von Dehnungsstreifen, Hautüberdehnbarkeit, dünne Haut und papyrusartige Narben,

Abbildung 1: Diagnostik-Schritte.

Ein großer Teil ist angewiesen auf die Unterstützung der Familie und muss das Arbeitspensum reduzieren oder ganz aufhören zu arbeiten. Somit werden viele Betroffene stark abhängig vom sozialen System, in dem die Krankheit nur wenig bekannt oder gar als solche anerkannt ist [10].

Eine weitere Studie behandelte die Auswirkungen, die eine ständige Verletzung der Würde auf die jeweiligen Patienten hatte. Betroffene, die sich über Jahre hinweg ignoriert, schlecht behandelt und nicht respektiert fühlten, verloren das Vertrauen in die Ärzte und suchten daraufhin keine medizinische Behandlung mehr auf. Sie riskierten lieber eine Verschlechterung ihrer Gesundheit als eine weitere Kränkung. Die Studie stellte fest, dass diese Verletzungen der Würde oft jahrelang nicht vergessen wurden [11].

hängende Augenlider oder Myopie, Krampfadern, Hernien oder Uterus-/Rektumprolaps. Der Beighton-Score besteht aus einem 9-Punkte-System. Es gibt jeweils einen Punkt für die Überstreckbarkeit beider kleiner Finger, beider Knie und beider Ellbogen über 90 Grad, für das Anlegen beider Daumen an das Handgelenk und für das Berühren des Bodens mit den Händen bei durchgestreckten Knien.

Der hypermobile Typ stellt eine Ausnahme dar, da es nur bei einem kleinen Teil zu einer Mutation im Tenascin-XB- (TNXB) Gen kommt, weshalb hier vorgeschlagen wird, andere diagnostische Kriterien, wie z. B. die gehäuft mit dem hypermobilen Typ auftretenden Erkrankungen, mit einzubeziehen [7].

● Psychosoziale Aspekte

Eurodis hat eine umfangreiche Studie zu den psychosozialen Aspekten vieler Betroffener durchgeführt und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass es durch die Symptomvielfalt und aufgrund der geringen Erfahrung des medizinischen Personals mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom häufig zu falschen Diagnosen und dadurch zu einer sehr späten korrekten Diagnose kommt [10].

Es vergehen im Schnitt bei über der Hälfte der Patienten 14 Jahre bis zur Diagnosestellung. Dabei werden mindestens 5 Ärzte aufgesucht. Häufig wird Patienten fälschlicherweise eine psychische Erkrankung als ursächlich für ihre Beschwerden diagnostiziert, was dazu führen kann, dass Patienten nochmals 22 Jahre länger auf ihre korrekte Diagnose warten müssen [10]. Viele Betroffene haben die Erfahrung machen müssen, dass sie über Jahre hinweg falsche Therapien erhielten.

Durch die vielen verschiedenen Ausprägungen des EDS und die unterschiedlichen Organbeteiligungen werden Fachärzte aller Richtungen benötigt – ein multidisziplinäres Team, das kaum gewährleistet werden kann.

● Das Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ (Abb. 2, 3)

EDS vom hypermobilen Typ wird als am wenigsten schwer ausgeprägt bezeichnet, obwohl es auch hier zu massiven Folgeschäden kommen kann, die die Patienten nicht nur schwer einschränken, sondern teilweise auch lebensbedrohlich verlaufen können. Als genetische Ursache konnte bisher nur ein Gen identifiziert werden, welches auch nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen nachgewiesen werden kann [7].

Das TNXB-Gen liegt auf dem Chromosom 6 und kodiert für ein extrazelluläres Matrixprotein, Tenascin X (TNX). TNX stabilisiert den Raum zwischen Kollagenfibrillen und elastischen Fasern, außerdem reguliert TNX als extrazelluläres Matrixprotein die Zell-zu-Zell-Adhäsion. Derzeit sind weder die genaue Funktion noch der Pathomechanismus von Tenascin X in EDS-Patienten geklärt [12].

Ein Zusammenhang mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom wurde erstmals von Burch et al. 1996 beschrieben [13]. Man fand bei einem Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH) eine 30-kb-Deletion in der Übergangsregion des CAH-auslösenden Gens CYP21 und des TNXB-Gens, was ein homozygotes Hybridgen zur Folge hatte. Dieses Hybridgen führte zu einem kompletten Mangel an Tenascin und somit zu dem ersten beschriebenen Tenascin-Mangel-EDS-Phänotyp (Abb. 4).

Schalkwijk et al. untersuchten 2001 das Serum von EDS-Patienten mit klassischem, hypermobilem und vaskulärem Typ [14]. Des Weiteren wurden Patienten mit Psoriasis und rheumatoider Arthritis sowie gesunde Probanden auf Tenascin X und Tenascin C hin gescreent. Ein kompletter Mangel von Tenascin X wurde in 5 EDS-Patienten gefunden. Er fand bei allen 5 Patienten Mutationen im TNXB-Gen, während bei keinem der Eltern der Betroffenen ein EDS-Phänotyp vorlag. Schalkwijk et al. stellten fest, dass Tenascin X eine ursächliche Rol-

le bei EDS spielt und auch rezessiv vererbte Formen vorliegen können [14].

Mao et al. [15] publizierten 2002 in *Nature Genetics* eine Studie über TNXB-Knockout-Mäuse. Die TNXB^{-/-}-Mäuse zeigten dieselben Hautzeichen wie EDS-Patienten. Diese Studie zeigte, dass Tenascin X eine ursächliche Rolle bei EDS spielt und ein Regulator für die Kollagenablagerung ist [15].

Eine heterozygote 30-kb-Deletion wurde 2003 von Zweers et al. [16] als ursächlich für eine Haploinsuffizienz von Tenascin beschrieben, welche diese dem hypermobilen Typ zuordneten.

Ebenfalls publizierten Zweers et al. 2005 [17] einen Vergleich von 3 unterschiedlichen Missense-Mutationen im TNXB-Gen, die nicht zu einem Tenascin-Mangel führten. Berichtet wird über eine Leu403Ile-Mutation, die wahrscheinlich nicht pathogen ist, was sich auch mit dem negativem EDS-Phänotyp der Probandin deckt, eine Arg29Trp-Mutation, die putativ pathogen ist, und eine Val1195Met-Mutation, die ebenfalls als pathogen beschrieben wird [17].

Basierend auf der von Zweers et al. [17] beschriebenen Missense-Mutation Val1195Met im TNXB-Gen führten Zhuang et al. [18] computerbasierte „Molecular-Dynamics“- (MD) Simulationen durch und stellten fest, dass im Computermodell der Aminosäureaustausch zu einer Änderung der Flexibilität dieser Domäne führt und dies deswegen vermutlich eine pathogene Mutation darstellt.

Außerdem wurde Tenascin-X-Mangel mit schweren myopathischen Verlaufsformen [19], neuromuskulären Symptomen [20] und einem Erscheinungsbild wie bei einer kongenitalen Ullrich-Muskeldystrophie [21] in Zusammenhang gebracht.

Obwohl der Mechanismus des Tenascin X im menschlichen Gewebe bisher kaum geklärt ist, konnte trotzdem in ausreichend vielen Studien ein klarer Zusammenhang zwischen Tenascin-X-Mangel bzw. Haploinsuffizienz und EDS hergestellt werden. Inwieweit TNXB-Mutationen ohne daraus folgenden Tenascin-X-Mangel zu einer Funktionsstörung im Tenascin X und somit zu einem EDS-Phänotyp führen, muss noch geklärt werden.

Tenascin X stellt auch für andere, nicht mit EDS korrelierende Forschungsgebiete ein interessantes Thema dar. Yuan et al. [22] beschreiben Tenascin X als Mesothelioma-Marker, Lévy et al. [23] als Marker für Neurofibromatosis. Eine japanische Forschungsgruppe identifizierte eine bestimmte TNXB-Mutation, die bei japanischen Lupus-Patienten auftrat [24].

Da die Mutationen des TNXB-Gens selten vorkommen und nicht eindeutig sind, wird EDS vom hypermobilen Typ hauptsächlich anhand klinischer Merkmale diagnostiziert, anhand der oben

erwähnten Brighton-Kriterien. Da leider häufig die mit EDS vorkommenden Erkrankungen nicht mit in das Gesamtbild einbezogen werden, kommt es hier zu vielen Fehldiagnosen.



Deutliche Überstreckbarkeit beider Ellenbogen



Überstreckbarkeit beider Kniegelenke



Generelle Hypermobilität

Abbildung 2: Patientin mit Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ. Es besteht eine weniger deutliche Knieüberstreckbarkeit mit jedoch sehr instabilen Kniegelenken, einer deutlichen Überstreckbarkeit der Ellbogen beiderseits und einer generellen Hypermobilität aller Gelenke. Die Patientin leidet außerdem an einigen Komorbiditäten wie dem Mastzellaktivierungssyndrom, einer Dysautonomie, einer muskulären Schwäche und einer ausgeprägten zervikalen Instabilität.

Erwachsenenalter:
Stärker werdende Schmerzen in fast allen Gelenken.
Akute Verschlechterung mit 24 Jahren in Form neurologischer Ausfälle ausgelöst durch multiple Halswirbelsäuleninstabilitäten.
Über die nächsten Jahre zunehmend Instabilitäten in ISG, Knien, Hüften, Schultern und Kiefer mit zunehmenden Schmerzen und weiterhin progressiver neurologischer Problematik.

EDS-Diagnose durch genetische Sicherung einer TNXB-Mutation erfolgte 4 Jahre nach akuter Verschlechterung.

Aktuell: Im Verlauf stellte sich ein Komplex aus EDS vom hypermobilen Typ mit Mastzellaktivierungserkrankung und autonomer Dysfunktion heraus.

Jugend:
Vermehrt Schmerzen in mehreren Gelenken (u. a. Handgelenke, Knie, Leisten, Rippen), Verschlechterung der Darmproblematik, dauerhafte Spannungskopfschmerzen, plötzliche Verstauchung des Mittelfußknochen mehrmals.

Kindheit:
Ständiges Nasenbluten, „Wachstumsschmerzen“, Reizdarm, erhöhtes Schlafbedürfnis, Tollpatschigkeit, subluxierbare Hüftgelenke, immer kalte Beine, als Säugling tragen einer Spreizhose.

Abbildung 3: Case-History.

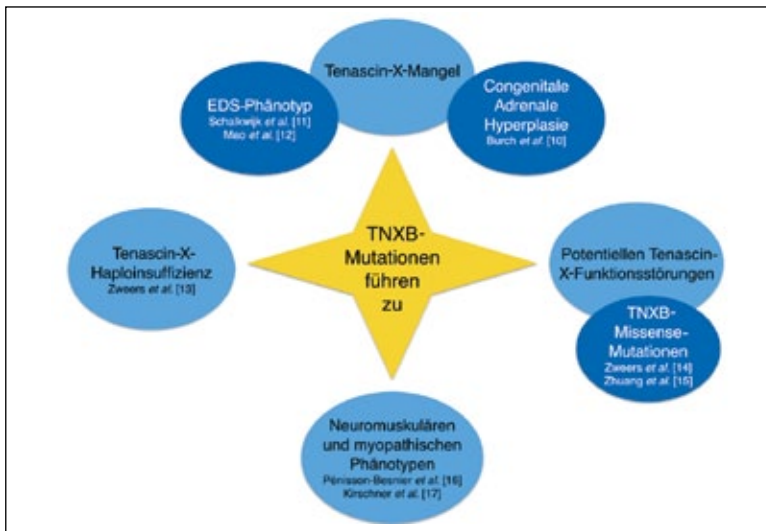


Abbildung 4: TNXB-Mutationen.

Basierend auf der Erfahrung des jeweiligen Spezialisten weichen die Diagnosekriterien jeweils leicht ab [7].

Die bei Ehlers-Danlos-Syndrom vorkommenden Krankheiten erwecken derzeit großes Forschungsinteresse. Viele dieser Erkrankungen treten gehäuft mit dem hypermobilen Typ auf.

Vor einiger Zeit konnte Osteoporose in Zusammenhang mit EDS-Patienten gebracht werden. In 2 kleinen Studien von Coelho et al. [25] und Theodoru et al. [26] konnte ein vermehrtes Vorkommen von Osteoporose in EDS vom klassischen und hypermobilen Typ nachgewiesen werden. Deodhar [27] beschreibt in einem Artikel des „Ehlers-Danlos Support UK“ ebenfalls mehrere Patienten mit EDS und Osteoporose, welche er auf die falsche Einlagerung von Kalzium in den Knochen zurückführt, die von einer EDS-bedingten Abnormalität des Kollagengerüsts herrührt.

Außerdem kommt es am Skelettsystem durch die Hypermobilität und der daraus resultierenden mechanischen Überlastung zu verfrühter Osteoarthritis [7]. Chronische Schmerzen und massive Müdigkeit entstehen ebenfalls durch die Hypermobilität der Gelenke. Castori et al. [28] beschreiben in einem Review die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen bei EDS auftretenden Schmerzen und der Müdigkeit. 2012 wird in einer weiteren Publikation von Castori et al. [29] hauptsächlich auf die Therapie von Schmerzen und Müdigkeit eingegangen.

Chiari-Malformationen stellen für sich eine eigene seltene Erkrankung dar, bei der Anteile des Gehirns durch das Hinterhauptsloch in den Spinalkanal verrutschen. In einer großen Studie konnte man feststellen, dass bei ca. 13 % der Chiari-Patienten eine genetische Bindegewbserkrankung vorlag. Dies wurde bestärkt durch das Entstehen von kranio-zervikalen Instabilitäten im Anschluss an eine Chiari-Dekompressions-Operation. Kranio-zervikale und zervikale Instabilitäten kommen ebenfalls gehäuft bei Bindegewbserkrankungen vor, was sich relativ einfach aus der Tatsache erklärt, dass die Halswirbelsäule ein sehr empfindlicher und mobiler Teil der Wirbelsäule ist und auch hier die Bänder durch die zugrunde liegende Bindegewbserkrankung schneller überdehnen als bei

gesunden Menschen mit normalem Bindegewebe [30].

2015 beschreiben Castori et al. [31] in einem Review zum Thema Kopf- und Nackenschmerzen die möglichen Auslöser für zervikale Schmerzen. Unter anderem werden zervikale Instabilitäten sowie Chiari-Malformationen mit zervikalen Schmerzen und neurologischen Ausfällen in Verbindung gebracht.

Eine erhöhte Blutungsneigung ist eine weitere Erkrankung, die durch das EDS ausgelöst wird. Auch Thrombozyten haben ein zartes Kollagengerüst, welches im Aufbau gestört sein und somit die Funktion der Thrombozyten beeinflussen kann. Es kommt schnell zu Hämatomen, außerdem kann die Blutungszeit leicht verlängert sein. Hämatologisch sehen diese Störungen aus wie Von-Willebrand, jedoch ohne Veränderung des Von-Willebrand-Faktors oder der Thrombozytenzahl. Auch hier ist die Ursache weitestgehend ungeklärt [7, 32].

Gastrointestinale Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom spielen bei vielen EDS-Patienten eine Rolle. Es gibt Studien, die das Reizdarmsyndrom als Folge von Dysautonomien sehen, andere ordnen die Darmprobleme in den Bereich des Mastzellaktivierungssyndroms. Das Reizdarmsyndrom bei EDS kann aber auch eine eigenständige Erkrankung sein. Tatsache ist jedoch, dass gastrointestinale Beschwerden bei EDS-Betroffenen häufiger auftreten als bei sonst Gesunden [33, 34].

Eine klare Beziehung konnte zwischen dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) und EDS hauptsächlich vom hypermobilen Typ hergestellt werden. Das POTS ist eine Form der Dysautonomie, bei der es zu einem Herzfrequenzanstieg von mindestens 30 Schlägen pro Minute oder einer Herzfrequenz von über 120 Schlägen bei Wechsel von einer liegenden in eine aufrechte Körperposition kommt. Der Pathomechanismus ist auch hier noch sehr vage erforscht, jedoch befassen sich einige Gruppen mit dieser Kombination an Erkrankungen. Beim POTS kann es zu Präsynkopen bis mehrfachen Synkopen täglich kommen. Man stellte fest, dass bei EDS-Patienten isoliert nur die Herzfrequenz betroffen ist, der Blutdruck bleibt meist im unteren Bereich stabil. Einen sehr informativen Leitfaden publizierte Rowe (Johns Hopkins) [35] zur Diagnostik und Therapie von POTS. De Wandele et al. veröffentlichten hierzu 2 Studien [36, 37] mit dem Ergebnis, dass Dysautonomie bei EDS vom hypermobilen Typ aus kardiovaskulären und Sudomotor-Dysfunktionen besteht und Neuropathie, Bindegewebslaxizität und Medikamente eine wahrscheinliche Rolle als Auslöser spielen.

Am Gefäßsystem kann es zu Aortenwurzelerweiterungen sowie Mitralklappeninsuffizienz und Mitralklappenprolaps kommen [38, 39].

Betroffene des hypermobilen Typs des EDS leiden ebenfalls häufig an einem Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). Leider bleibt die Forschung einen klaren Zusammenhang schul-

dig. Das MCAS ist deutlich abzugrenzen von der Mastozytose. Beim Mastzellaktivierungssyndrom kommt es durch unterschiedliche Trigger zur Ausschüttung von mastzellspezifischen Mediatoren, die allergieähnliche Symptome auslösen und bis zum anaphylaktischen Schock führen können. Das MCAS stellt eine eigenständige Multisystemerkrankung dar, bei der es zu neurologischer, gastrointestinaler, Haut- oder Atemwegsbeteiligung kommen kann. Derzeit gibt es einige Forscher, die sich mit dem Zusammenhang zwischen MCAS, POTS und EDS beschäftigen, da diese Erkrankungen häufig gemeinsam vorkommen [9, 40, 41].

Wie im Zusammenhang mit den genetischen Ursachen für das EDS vom hypermobilen Typ beschrieben, kommt es bei Tenascin-Mangel vermehrt zu Myopathien, Muskelschwäche und neurologischer Beteiligung [20]. Auch bei anderen EDS-Typen treten diese Beschwerden auf. Castori et al. [42] beschreiben in einem Review Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schlaganfälle, Gehirn- und Wirbelsäulenabnormalitäten, Epilepsie und Neuropathien als regelmäßige Ausprägungsformen von EDS, weshalb auch Neurologen auf bisher undiagnostizierte EDS-Betroffene stoßen könnten. Auch der kyphoskoliotische Typ kann mit massiver neurologischer und muskulärer Beteiligung verlaufen, wie Voermans et al. an einem Beispiel beschreiben [43]. Voermans et al. [44] unterstützen die bereits aufgestellte Vermutung, dass bei Tenascin-X-Mangel eine nicht nur klinische, sondern auch biochemische Überschneidung zwischen EDS und von Kollagen VI verursachten Myopathien vorliegt.

● Differenzierung EDS und benigne Hypermobilität

Die Diagnostik des EDS stellt Ärzte vor große Herausforderungen, denn vor allem Frauen im jungen Alter leiden häufig an einer benignen Hypermobilität [45]. Dies ist deutlich abzugrenzen von den Beschwerden eines Ehlers-Danlos-Syndroms. Leider bietet der Beighton-Score nur eine Beurteilung einzelner weniger Gelenke des Körpers und gerade Ellbogen und Knie sind auch bei gesunden Menschen manchmal überbeweglich. Das bedeutet, dass die betreuenden Ärzte sich alle Gelenke des Körpers genau ansehen müssen, um evtl. Hypermobilitäten an nicht im Beighton-Score enthaltenen Gelenken zu erkennen. In gesunden Menschen erstreckt sich die Überbeweglichkeit nur selten über einige wenige Gelenke hinaus, bei EDS-Betroffenen sind häufig sehr viel mehr Gelenke betroffen. Auch die bereits erwähnten mit EDS vorkommenden Beschwerden sollten in das Gesamtbild mit aufgenommen werden [45]. Menschen mit einer benignen Hypermobilität leiden in der Regel nicht an dieser Fülle von anderen Organbeteiligungen. Am Ende lässt eine vollständige Organanamnese schon deutlich zwischen benigner Hypermobilität und EDS abgrenzen. Dies erfordert jedoch ein großes Maß an Erfahrung und eine sehr genaue Anamnese des Patienten. Auch die bisher noch fehlende genetische Grundlage vor allem beim hypermobilen Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms erschwert die Differenzierung zu anderen Bindegewbserkrankungen und zu nicht pathologischen Befunden noch weiter [46].

Im Gegensatz dazu verlieren ältere Betroffene ihre Hypermobilität, leiden aber dennoch an all den anderen Organmani-

festationen. Diese werden durch die aktuellen Kriterien wiederum nicht beachtet [29]. In diesem Fall stellen sich die Brighton-Kriterien als nützlich dar [46].

In den letzten Jahren wurde viel darüber diskutiert, ob das „joint hypermobility syndrome“ nicht gleichzustellen ist mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom vom hypermobilen Typ [47]. Mittlerweile tendieren die Meinungen eher dahin, dass diese beiden Entitäten ein und dieselbe Erkrankung darstellen, jedoch deutlich abzugrenzen sind gegenüber anderen Bindegewbserkrankungen sowie den anderen EDS-Typen. Auch hier fällt es schwer, dies zu beweisen oder zu widerlegen, bis die genetischen Ursachen vollends geklärt sind.

Auch wird spekuliert, ob es überhaupt eine benigne Hypermobilität gibt oder ob dies eine weniger stark ausgeprägte Manifestation einer angeborenen Bindegewbserkrankung ist. Oft lassen sich die Konsequenzen dieser Überbeweglichkeit erst im Laufe des Lebens wirklich beurteilen [46].

Zusammenfassend ist es extrem schwierig, eine leichte Überbeweglichkeit im Kindesalter oder bei jungen Frauen von einer pathologischen Hypermobilität abzugrenzen, gerade weil wissenschaftlich schwer zu klären ist, ob es etwas wie eine benigne Hypermobilität überhaupt gibt und, im nächsten Schritt, ob dieses Hypermobilitätssyndrom (oder auch „joint hypermobility syndrome“) nicht die gleiche Erkrankung wie das EDS vom hypermobilen Typ darstellt. Prinzipiell kann aber von einer vererbten Bindegewbserkrankung ausgegangen werden, wenn eine Überbeweglichkeit zu weiteren Manifestationen an anderen Organen führt [46].

● Therapie

Therapien, die für EDS-Patienten empfohlen werden, sind unter anderem alle, die mit geringer Belastung auf die Gelenke einhergehen, wie z. B. Radfahren, Schwimmen, Pilates, isometrische Übungen und ein gezieltes Core-Muskeltraining zur Stabilisierung der instabilen Gelenke [48, 49].

Orthesen werden genutzt, um eine passive Stabilisierung herbeizuführen und Luxationen zu vermeiden. Rollstühle und Gehhilfen werden ebenfalls manchmal nötig [7].

Vor allem beim vaskulären Typ wird darauf geachtet, Aneurysmen rechtzeitig zu erkennen oder vorbeugend zu behandeln.

Eine Anpassung des Haushalts z. B. durch Wassermatratzen, höhenverstellbare Armaturen, Duschhocker usw. können dabei helfen, im täglichen Leben besser zurechtzukommen [7].

Schmerztherapie sowie eine medikamentöse Behandlung der mit EDS vorkommenden Erkrankungen werden eingesetzt [7].

Leider führt häufig kein Weg an einer Operation vorbei. Für EDS-Patienten sind chirurgische Eingriffe mit einem erhöhten Risiko sowie einer geringeren Erfolgschance verbunden, weshalb empfohlen wird, dass sich Betroffene in speziellen Zentren, die über EDS-Erfahrung verfügen, operieren lassen sol-



Abbildung 5: OP-Komplikationen und Risiken.

len [50]. Ein multidisziplinäres Team sowie das gesamte prä-, peri- und postoperative Personal sollten im Hinblick auf die möglichen Komplikationen und die besondere Behandlung dieser Patientengruppe geschult sein [50, 51].

Mögliche Risiken, die während der Operation entstehen, sind laut Wiesmann et al. [50] zum Beispiel Subluxationen, Plexus- oder Kompressionsneuropathie, die durch falsche Lagerung entstehen, Liquor-Leaks durch die Wundverschlussverzögerung bei Epiduralanästhesie, spontaner Pneumothorax, unvorhergesehene Reaktionen auf die Anästhesie, ein komplizierter Zugang, Hämatome und Blutungen und natürlich zusätzliche Risiken, die sich durch die mit EDS vorkommenden Krankheiten wie z. B. dem MCAS ergeben (Abb. 5).

● Paganini

Paganini, ein italienischer Musiker, der auch „the demon violinist“ [52] genannt wurde und wohl einer der berühmtesten Geiger seiner Zeit war, litt mutmaßlich an einem Ehlers-Danlos-Syndrom. Durch seine Statur und die Hypermobilität seiner Finger wurde erstmals von Bennati ein Marfan-Syndrom vermutet [53]. Dies wurde jedoch durch eine DNA-Analyse der Nachkommen nicht bestätigt. Alte Bilder und Beschreibungen lassen Rückschlüsse darauf zu, dass Paganini an einem EDS litt, und es wird spekuliert, ob dieses auch die Grundlage für seine außergewöhnlichen technischen Möglichkeiten bot.

Auch im Fall von Vincent van Gogh wurde davon ausgegangen, dass seine psychische Erkrankung zu seiner Kreativität maßgeblich beitrug. Unter welchem Leiden er nun genau litt, ist umstritten, jedoch wurde mehrfach versucht, in Studien einen Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und gesteigerter Kreativität herzustellen [54, 55].

Paganini und Van Gogh hatten zwei völlig unterschiedliche Erkrankungen, die ihnen womöglich in einem bestimmten Bereich ihres Lebens einen Vorteil gegenüber anderen Gesunden gaben, jedoch können wir wohl im Falle des tragischen und frühen Todes von van Gogh ganz klar davon ausgehen, dass seine Erkrankung gravierendere Nachteile mit sich brachte.

Paganinis außergewöhnliches Talent könnte mutmaßlich dem EDS zuzuschreiben sein, jedoch gibt es keine Dokumentation darüber, inwiefern seine Erkrankung ihn in seinem Leben anderweitig einschränkte.

● Diskussion

Dieser Artikel zeigt deutlich, dass EDS mehr ist als nur Hypermobilität. EDS ist eine Multisystemerkrankung, die mit psychischen und körperlichen Einschränkungen einhergeht und an der die Forschung noch lange Zeit zu arbeiten hat. Durch die vielen verschiedenen Symptome und die starken Unterschiede in der Ausprägung, selbst bei gleichem EDS-Typ, wird eine dringende Anpassung der Diagnosekriterien langfristig unabkömmlich. Eine internationale Vereinheitlichung der Nomenklatur sowie ein Therapiekonzept sollten in der Zukunft nicht mehr fehlen. Es sollten interdisziplinäre

Zentren entstehen, in denen die Patienten die Fachversorgung bekommen, die sie derzeit nicht haben. Fehldiagnosen könnten dann leicht vermieden werden durch vollständige Abklärung des Gesamtbildes funktioneller Beeinträchtigungen, bevor psychosomatische Ursachen für körperliche Beschwerden gesucht werden.

Des Weiteren sollten Fachärzte auf ihre meist langjährig chronisch Kranken eingehen und deren Wissen in Bezug auf ihre Erkrankung mit in die Behandlung einbeziehen. Es wäre wünschenswert, wenn das EDS langfristig anerkannt und bekannt wäre, um den Patienten einen langen Leidensweg auf nicht nur körperlicher, sondern auch auf psychischer Ebene zu ersparen. Dafür von immens großer Bedeutung ist eine Anerkennung des EDS als Multisystemerkrankung, die zu schweren Behinderungen und soziopsychologischen Problemen führen kann.

In Bezug auf die Grundlagenforschung zu Mutationen kommt dem hypermobilen Typ ein besonderer Stellenwert zu. Ohne alle genetischen Faktoren zu kennen wird es sehr schwer, neue Therapieoptionen zu finden. Bisher beschäftigte sich der Großteil der an TNXB-Mutationen arbeitenden Forscher mit dem daraus resultierenden Tenascin-X-Mangel bzw. der Haploinsuffizienz. Derzeit ist praktisch völlig unbekannt, welche pathologische Ursache TNXB-Missense-Mutationen haben. Dieses Gebiet könnte grundlegenden Aufschluss über die Pathologie des EDS vom hypermobilen Typ geben. Außerdem ist in den Augen der Autorin ein genetisches Screening aller hypermobilen EDS-Patienten auf EDS-auslösende Mutationen unabdingbar. Derzeit werden nicht alle genetischen Untersuchungen von den Kassen übernommen. Ohne genetische Untersuchung können jedoch nie die zugrunde liegenden Mutationen aufgeklärt werden. Das TNXB-Gen ist nur bei < 10 % der EDS Patienten als Ursache bekannt. Somit bleiben die genetischen Ursachen für die restlichen 90 % weiter zu klären. Insgesamt muss sich die Forschung intensiver mit der Lösung der Struktur des Tenascin-X-Proteins sowie mit der daraus resultierenden Funktion im Organismus beschäftigen. Bis zu diesem Zeitpunkt ist Tenascin X das Protein mit der am wenigsten bekannten Funktionsweise aus der Tenascin-Familie,

obwohl es nicht nur für die EDS-Forschung, sondern auch für die Krebsforschung von Bedeutung zu sein scheint.

Die mit EDS vorkommenden Erkrankungen stellen die Mediziner nicht nur therapeutisch, sondern auch diagnostisch vor eine Herausforderung. Da die meisten dieser Erkrankungen gehäuft mit EDS vom hypermobilen Typ auftreten, sollte bei dieser Patientengruppe sofort an mögliche Folgeerkrankungen gedacht werden. Langfristig sinkt die Lebensqualität durch Summierung mehrerer Erkrankungen deutlich und auch die therapeutische Intervention wird schwieriger. Das gehäufte Vorkommen des Krankheitskomplexes EDS hypermobiler Typ + Mastzellaktivierungssyndrom + POTS sollte dringend einen hohen Stellenwert in der EDS-Forschung einnehmen – genauso wie Langzeitstudien zu Operationen an der Halswirbelsäule in Bezug auf Chiari- und zervikale Instabilitäten sehr wichtig wären, um die Behandlungsoptionen für EDS-Patienten im eigenen Land zu verbessern. Es ist nicht geklärt, weshalb diese Erkrankungen gehäuft mit dem hypermobilen Typ vorliegen, und es ist auch nicht klar, weshalb auch in der Gruppe des EDS vom hypermobilen Typ einige Patienten scheinbar alle Folgeerkrankungen bekommen, wohingegen andere kaum Probleme in ihrem Alltag haben. Die Symptomausprägung variiert von kaum eingeschränkter Lebensweise bis hin zu vollständiger Behinderung und Abhängigkeit vom sozialen System. Es müssen dringend die Verbindungen der mit EDS vorkommenden Erkrankungen geklärt werden, aber auch hier bedarf es einer grundsätzlichen Aufdeckung der genetischen Ursachen.

Eine Verfeinerung der Kriterien zur Diagnostik ist des Weiteren sehr wichtig in Bezug auf die Abgrenzbarkeit der benignen Hypermobilität zum Ehlers-Danlos-Syndrom, vor allem vom hypermobilen Typ. Gerade bei diesem Typ fehlt eine molekulargenetische Basis und viele Patienten werden falsch negativ diagnostiziert. Der Beighton-Score lässt leider nur eine Beurteilung einzelner weniger Gelenke zu, die auch bei Gesunden hypermobil sein können. Auch deshalb ist die Einbeziehung der Komorbiditäten umso wichtiger; diese treten bei vielen EDS-Patienten zusammen mit der Hypermobilität auf und lassen eine genaue Differenzierung zu nichtpathologischen Befunden zu.

Es mag umstritten sein, ob das „joint hypermobility syndrome“ ein und dieselbe Erkrankung wie das EDS vom hypermobilen Typ darstellt, was bedeuten würde, dass EDS-HT bei Weitem nicht zu den seltenen Erkrankungen gehört, dennoch ist es meiner Meinung nach nicht hilfreich, eine Hypermobilität, die zu Beschwerden führt, zu verharmlosen. Auch gibt es leichte Verläufe des Ehlers-Danlos-Syndroms, die wohl kaum von einer normalen Hypermobilität zu unterscheiden sind. Insofern macht diese strikt abgegrenzte Einteilung langfristig keinen Sinn und hilft dem Patienten nicht weiter.

Die Therapieoptionen bei EDS sind ausschließlich symptomatisch und unterliegen im Wesentlichen einer Stufenbehandlung mit dem Versuch einer konservativen Stabilisierung, einer präventiven Behandlung und bei Scheitern dieser Therapien einer operativen Intervention. Eine Standardschmerztherapie wie bei anderen chronischen Schmerzerkrankungen kommt ebenfalls zum Einsatz. Eine ursächliche Behandlung ist derzeit nicht möglich.

Im Hinblick auf operative Behandlungen muss das erhöhte Risiko von Komplikationen mit in die Behandlung einbezogen werden. Dies verlangt nach einem Zentrum mit fachübergreifenden erfahrenen Spezialisten, da EDS-Patienten eine andere Behandlung benötigen als gesunde Menschen. Es muss mit sehr vielen anderen Komplikationen gerechnet werden, vor allem bei Vorliegen von anderen mit EDS vorkommenden Erkrankungen. Ein optimaler Erfolg bei bereits herabgesetzten Erfolgchancen kann somit nur durch ein informiertes, erfahrenes, multidisziplinäres Team erreicht werden.

Oft werden chronische Erkrankungen herangezogen, um besondere, charakteristische Eigenschaften historischer Persönlichkeiten zu erklären. Es wird vermutet, Paganini könnte bei seinem virtuoson Violinenspiel Vorteile aus EDS-bedingter Hypermobilität gewonnen haben, genauso wie bei Van Gogh die evtl. psychisch bedingte außerordentliche Kreativität maßgeblich die Malerei beeinflusste. Chronische Erkrankungen können sicherlich einzelne Eigenschaften stärken, die bei bestimmten Tätigkeiten von Nutzen sind. Es sei aber darauf hingewiesen, dass dies ein zweischneidiges Schwert von besonderer Schärfe ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass über die letzten Jahre einige deutliche Schritte zur Aufklärung der bei EDS zugrunde liegenden Mechanismen in die Wege geleitet wurden. Jedoch ist das EDS eines der komplexesten und schwierigsten Krankheitsbilder, das die behandelnden Ärzte regelmäßig vor große Herausforderungen stellt und sicher mitunter auch frustrierend sein kann. EDS-Patienten sind bislang unheilbar krank und teilweise schwer eingeschränkt, sie brauchen überdurchschnittlich viel Aufmerksamkeit, verfügen dafür aber über eine hohe Compliance, was es für alle betreuenden Ärzte sehr schwer macht, mit dieser Vielfalt an Informationen umzugehen. Eine bessere Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt, ebenso zwischen Ärzten verschiedener Fachrichtung, wäre wünschenswert und hilfreich im Hinblick auf die langfristig gute Therapie des Ehlers-Danlos-Syndroms.

● Relevanz für die Praxis

Dieser Artikel fasst nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten des Ehlers-Danlos-Syndroms zusammen, sondern konzentriert sich hauptsächlich auf die mit dem EDS vorkommenden Begleiterkrankungen und dem gegenwärtigen Stand der Forschung dazu. Des Weiteren gibt dieser Artikel einen Überblick über wissenschaftliche Publikationen von Beginn der EDS-Klassifizierung bis hin zum aktuellen Wissensstand, mit Hauptaugenmerk auf dem hypermobilen Typ. Er gibt eine Zusammenfassung über die relevanten Ergebnisse der Forschung am Tenascin-XB-Gen sowie einen Einblick in die psychische Belastung dieser chronischen Erkrankung aus Patientensicht, welche für die behandelnden Ärzte zu einem besseren Verständnis dieser Multisystemerkrankung beitragen soll.

● Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31–7.
2. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1–11.
3. Van Damme T, Syx D, Coucke P, et al. Genetics of the Ehlers-Danlos syndrome: more than collagen disorders. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3: 379–92.
4. Information Sheet "What is Ehlers-Danlos Syndrome". Ehlers-Danlos Support UK, 2014.
5. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006; 24: 521–33.
6. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol* 2008; 141: 32–5.
7. Levy HP. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds). *Gene Reviews* [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 2004 (update 2012); 1993–2015.
8. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, et al. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 6–22.
9. Cheung I, Vadas P. A new disease cluster: mast cell activation syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and Ehlers-Danlos syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (2 Suppl): AB65.
10. Eurodis Care Study. Ehlers-Danlos Syndrome. Sections of this chapter were written with the collaboration of the Association Française des Syndromes d'Ehlers Danlos and Associazione Italiana per la Sindrome di Ehlers-Danlos (A.I.S.E.D.). http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/DIS_Ehlers_Danlos_Syndrome.pdf [gesehen: 05/2015].
11. Berglund B, Mattiasson A-C, Randers I. Dignity not fully upheld when seeking health care: Experiences expressed by individuals suffering from Ehlers-Danlos syndrome. *Disabil Rehabil* 2010; 32: 1–7.
12. Valcourt U, Alcaraz LB, Exposito JY, et al. Tenascin-X: beyond the architectural function. *Cell Adh Migr* 2015; 9: 154–65.
13. Burch GH, Gong Y, Curry C, et al. Human tenascin-X deficiency causes an Ehlers-Danlos-like phenotype. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (Suppl): A16, 1996.
14. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167–75.
15. Mao JR, Taylor G, Dean WB, et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nat Genet* 2002; 30: 421–5.
16. Zweers MC, Bristow J, Steijlen PM, et al. Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 214–7.
17. Zweers MC, Dean WB, van Kuppevelt TH, et al. Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. *Clin Genet* 2005; 67: 330–4.
18. Zhuang S, Linhananta A, Li H. Phenotypic effects of Ehlers-Danlos syndrome-associated mutation on the FnIII domain of tenascin-X. *Protein Sci* 2010; 19: 2231–9.
19. Pénisson-Besnier I, Allamand V, Beurrier P, et al. Compound heterozygous mutations of the TNXB gene cause primary myopathy. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 664–9.
20. Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, et al. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Neurol* 2009; 65: 687–97.
21. Kirschner J, Hausser I, Zou Y, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy: connective tissue abnormalities in the skin support overlap with Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2005; 132A: 296–301.
22. Yuan Y, Nymoen DA, Stavnes HT, et al. Tenascin-X is a novel diagnostic marker of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1673–82.
23. Lévy P, Ripoche H, Laurendeau I, et al. Microarray-based identification of tenascin C and tenascin XB, genes possibly involved in tumorigenesis associated with neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 398–407.
24. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, et al. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Hum Genet* 2008; 53: 64–73.
25. Coelho PC, Santos RA, Gomes JA. Osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 212–3.
26. Theodorou SJ, Theodorou DJ, Kakitsubata Y, et al. Low bone mass in Ehlers-Danlos syndrome. *Intern Med* 2012; 51: 3225–6.
27. Deodhar A. Osteoporosis and Ehlers-Danlos Syndrome. EDS UK Info Sheets. <http://www.ehlers-danlos.org/about-eds/medical-information/osteoporosis> [gesehen: 05/2015].
28. Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Re-writing the natural history of pain and related symptoms in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2989–3004.
29. Castori M, Morlino S, Celletti C, et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (aka Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A* 2012; 158: 2055–70.
30. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al. Syndrome of occipitoatlantoaxial hypermobility, cranial settling, and chiari malformation type I in patients with hereditary disorders of connective tissue. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 601–9.
31. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, et al. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 84–96.
32. de Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 491–500.
33. Levy HP, Mayoral W, Collier K, et al. Gastroesophageal reflux and irritable bowel syndrome in classical and hypermobile Ehlers Danlos syndrome (EDS). *Am J Hum Genet* 1999; 65: A69.
34. Fikree A, Grahame R, Aktar R, et al. A prospective evaluation of undiagnosed joint hypermobility syndrome in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1680–7.e2.
35. Rowe PC. General information brochure on orthostatic intolerance and its treatment. Dysautonomia International, 2014. <http://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOISummary.pdf> [gesehen: 05/2015].
36. de Wande I, Rombaut L, Leybaert L, et al. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 93–100.
37. de Wande I, Calders P, Peersman W, et al. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 353–61.
38. McDonnell NB, Gorman BL, Mandel KW, et al. Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 129–36.
39. Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2002; 4: 112–7.
40. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, et al. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 10.
41. Maitland A. Mast Cell Activation Syndrome. EDNE, Annual Conference 2014.
42. Castori M, Voermans NC. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran J Neurol* 2014; 13: 190–208.
43. Voermans NC, Bönnemann CG, Lammens M, et al. Myopathy and polyneuropathy in an adolescent with the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2311–6.
44. Voermans NC, Jenniskens GJ, Hamel BC, et al. Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency: Muscle weakness and contractures support overlap with collagen VI myopathies. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2215–9.
45. Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2406–8.
46. Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, et al. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome). *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2368–70.
47. Castori M, Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015; 169C: 1–5.
48. Zonarach K. Aquatic Exercise: Benefits and Principles for the EDS Population. EDNE, Annual Conference 2012.
49. Seamon C. Pilates: What Can It Offer the EDS Patient. EDNE, Annual Conference 2012.
50. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, et al. Recommendations for anesthesia and peri-operative management in patients with Danlos syndrome(s). *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 109.
51. Veenhuizen M, Cornelissens L, Blackmon M. Nursing care for patients with the Ehlers-Danlos and other hypermobility syndromes. *J Nurs Educ Pract* 2014; 4: 52.
52. Wolf P. Creativity and chronic disease. Niccolo Paganini (1782–1840). *West J Med* 2001; 175: 345.
53. Smith RD, Worthington JW. Paganini. The riddle and connective tissue. *JAMA* 1967; 199: 820–4.
54. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 519–26.
55. Wolf P. Creativity and chronic disease. Vincent van Gogh (1853–1890). *West J Med* 2001; 175: 348.

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!

Das Magnesiumforum wird im Laufe des Jahres, März bis September, eine Feldstudie durchführen, bei der bei einer dreiwöchigen Kur, am Anfang und Ende der Kur, die Stressparameter gemessen werden. Es wird dabei sowohl der oxidative Stress als auch der Magnesiumspiegel kontrolliert. Wir möchten dabei beweisen, dass eine dreiwöchige Kur das Stresspotenzial senkt, wobei wahrscheinlich auch Magnesium eine Rolle spielen dürfte.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

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

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE – OSTEOPOROSE



CALCIDURAN®
ALS KAU- UND FILMTABLETTE:
DAS PERFEKTE DUO!

800 I.E.
VIT. D₃
500 MG
KALZIUM



ÖGKM OSTEO-GUIDE

Die App ist nur für
medizinisches
Personal verfügbar
und passwortgeschützt.

Passwort: „Osteoporose“



**GRÜNE
BOX**

Fachkurzinformation siehe Seite 29

OP II KASSENFREI

MEDA
www.meda.at

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Schatzmeisterin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl
Schriftführerin: Assoz. Prof. PD Dr. med. Karin Amrein, MSc
Klinische Abteilung für Endokrinologie & Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, Tel.: 0316/385-12383, Fax: 0316/385-13428
E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

- Relevante Veranstaltungen in den nächsten Monaten:
 - OSTEOLOGIE 2016, 3.–5. März 2016 in Essen
 - WCO-IOF-ESCEO Málaga 2016, 14.–17. März 2016
 - Jahrestagung der Endocrine Society, ENDO16, 1.–4. April 2016, Boston
 - 24. Osteoporoseforum St. Wolfgang, 21.–23. April 2016
 - ECTS-Jahrestagung, 14.–17. Mai 2016, Rom
 - ÖGES-Jahrestagung/DACH-Tagung, 26.–28. Mai 2016, München
 - 18th European Congress of Endocrinology, 28.–31. Mai 2016, München
- Forschungspreise 2016:
 - Ausschreibung folgt
- Eine elektronische Version des OSTEO CHECK (Tool zur Unterstützung zur Abklärung einer möglichen Osteoporose) ist auf unserer Homepage unter „Aktuelles“ frei verfügbar.
- Das Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) wurde kürzlich publiziert [Svejda B, Muschitz C, et al. Stomatologie 2015; 112: 241–6].
- Kongressunterstützung – NEU: Travel Award:
 - Einreichungen für ÖGKM-Mitglieder sind für 2016 möglich.
 - Voraussetzung: ÖGKM-Mitgliedschaft und aktive Kongressteilnahme (Poster, Vortrag).
 - Details der Unterstützten (Name, Kongress) werden künftig auf unserer Homepage www.oegkm.at veröffentlicht.

Karin Amrein

<http://www.oegkm.at>

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

● Serum Levels of the Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 Vary Based on Diagnoses in Individuals with Lumbar Intervertebral Disc Diseases

Weber KT, et al. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 3.

Abstract

Background: Many intervertebral disc diseases cause low back pain (LBP). Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases (MMPs) participate in disc pathology. In this study, we examined levels of serum cytokines and MMPs in human subjects with diagnoses of disc herniation (DH), spinal stenosis (SS), or degenerative disc disease (DDD) relative to levels in control subjects. Comparison between subjects with DH and those with other diagnoses (Other Dx, grouped from SS and DDD) was performed to elaborate a pathological mechanism based on circulating cytokine levels. **Methods:** Study participants were recruited from a spine neurosurgery practice (n = 80), a back pain management practice (n = 27), or a control cohort (n = 26). Serum samples were collected before treatment and were assayed by multiplex assays for levels of interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, interferon- γ , tumor necrosis factor α , MMP-1, MMP-3, and MMP-9. Inflammatory and degradative mediator levels were compared for subjects with LBP and control subjects, by diagnosis and by treatment groups, controlling for effects of sex, age, and reported history of osteoarthritis. Spearman's correlation coefficient was used to examine relationships with age, body mass index (BMI), symptom duration, and smoking history. **Results:** Serum levels of IL-6 were significantly higher in subjects with LBP compared with control subjects. Participants with LBP due to Other Dx had significantly higher levels of IL-6 than DH and controls. Serum levels of MMP-1 were significantly lower in LBP subjects, specifically those with DH, than in control subjects. Positive correlations were found between IL-6 levels and BMI, symptom duration, and age. MMP-1 levels were positively correlated with age. **Conclusions:** The findings of the present clinical study are the results of the first examination of circulating cytokine levels in DDD and SS and provide evidence for a more extensive role of IL-6 in disc diseases, where patients with DDD or SS have higher serum cytokine levels than those with DH or control subjects. These findings suggest that LBP subjects have low-grade systemic inflammation, and biochemical profiling of circulating cytokines may assist in refining personalized diagnoses of disc diseases.

Kommentar

In dieser Studie wurde die Rolle von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere von Interleukin-6 (IL-6) und Matrixmetalloproteinase (MMP) 1, beim Vorliegen von Rückenschmerzen, Bandscheibendegenerationen, Bandscheibenvorfällen, spinaler Stenose und anderen Diagnosen untersucht. Am höchsten waren die Blutwerte von IL-6 bei unspezifischen Rückenschmerzpatienten korrelierend mit dem BMI und die

MMP-1-Werte waren in dieser Gruppe am niedrigsten, mit dem Alter korrelierend.

● Relevanz für die Praxis

Die Serumblutwerte von IL-6 waren bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen und bei adipösen Patienten signifikant höher als in den Kontrollgruppen. Dies könnte in Zukunft neue Diagnose- oder Therapieansätze bei Rückenschmerzen eröffnen. Weitere Studien diesbezüglich sind wünschenswert.

● Manuelle Medizin in der Behandlung von Rückenschmerzen. Eine kritische Bestandsaufnahme

Niemier K, et al. *Manuelle Medizin* 2015; 53: 424–46.

Abstract

Hintergrund: Rückenschmerzen sind häufig und manualmedizinische Verfahren spielen oft in der Behandlung eine wichtige Rolle. Vor dem Hintergrund der evidenzbasierten Medizin stellt sich die Frage nach der Effektivität angewandter Behandlungsverfahren. **Methode:** Der aktuelle Wissenstand wurde auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche in PubMed beleuchtet. **Ergebnisse:** Zum Thema wurden 94 relevante klinische Studien gefunden. Physiologische Grundlagen für die Anwendung manualmedizinischer Verfahren sind in der Literatur beschrieben. Die kurzfristige Effektivität manualmedizinischer Anwendungen lässt sich bei akuten und chronischen Rückenschmerzen nachweisen. Insbesondere bei chronischen Rückenschmerzen sind komplexere manualmedizinische Behandlungsansätze den monomodalen überlegen. Wichtige Faktoren mit Einfluss auf das Behandlungsergebnis sind die Reaktion auf die initiale manualmedizinische Behandlung, die Schmerzausbreitung, psychosoziale Faktoren sowie die initiale Schmerzstärke und Behinderung. **Diskussion:** Die Anwendung manualmedizinischer Verfahren beruht auf einer physiologischen Grundlage und zeigt positive klinisch relevante Effekte. Bei komplexeren Schmerzbildern sind vielschichtiger Befundlagen zu erwarten, die entsprechend diagnostiziert und therapiert werden sollten. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zur therapeutischen Subgruppenbildung und einzelnen manualmedizinischen Verfahren wären sinnvoll.

Kommentar

In diesem Review manualmedizinischer Verfahren in der Behandlung von Rückenschmerzen wurden 94 Studien zu diesem Thema gefunden. 54 davon befassten sich mit dem Outcome nach manualmedizinischen Interventionen, 9 mit der Effektivität, 12 mit beeinflussenden Kofaktoren und 19 mit möglichen Wirkmechanismen. Insgesamt zeigte sich ein positiver

Effekt von manualmedizinischen Behandlungen auf chronische und akute Rückenschmerzen. Bei chronifizierungsgefährdeten Rückenschmerzen sollte durch eine multimodale Diagnostik ein komplexes manualmedizinisches Konzept erarbeitet werden. Bei akuten Rückenschmerzen reichen wenige manualmedizinische Behandlungen aus, um eine Schmerzlinderung zu erzielen.

● Relevanz für die Praxis

In der derzeitigen Literatur existieren 94 Studien, die sich mit der Wirksamkeit manualmedizinischer Verfahren zur Behandlung von akuten und chronischen Rückenschmerzen auseinandersetzen. Dieser Review ergab einen signifikant positiven Effekt der Manuellen Medizin bei akuten und chronischen Rückenschmerzen. Leider wird in Österreich in der Ausbildung zum Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie kein Wert auf das Erlernen dieser komplikationsarmen Techniken zur Behandlung von Rückenschmerzen gelegt.

● Modic Changes of the Lumbar Spine: Prevalence, Risk Factors, and Association with Disc Degeneration and Low Back Pain in a Large-Scale Population-Based Cohort

Mok FP, et al. *Spine J* 2016; 16: 32–41.

Abstract

Background Context: Modic changes (MC) are bone marrow lesions on magnetic resonance imaging (MRI), suggestive of being associated with low back pain (LBP). Data on determinants of MC and their association with disc degeneration and other spinal phenotypes, as well as that of LBP, rely mostly on small-scale patient populations and remain controversial. **Purpose:** This study addressed the potential determinants of MC and their association with disc degeneration and LBP among Southern Chinese. **Study Design/Setting:** A cross-sectional, population-based study was carried out. **Patient Sample:** This study consisted of 2,449 Southern Chinese volunteers. **Methods:** Sagittal T2-weighted MRIs of the lumbar spine were assessed for the presence of MC and other spinal phenotypes (eg, disc degeneration, disc displacement, Schmorl nodes) in all individuals. Subjects' demographics, occupation, lifestyle, and clinical profiles were assessed. **Results:** The overall prevalence of MC was 5.8 % (n = 141), which increased with advancing age. Modic changes predominantly occurred at the lowest two lumbar levels (83 %). In the multivariate analyses, only the presence of disc displace-

ment and a higher disc degeneration score were associated with MC at the upper lumbar levels (L1/L2–L3/L4) ($p < .01$). The presence of MC at the lowest two lumbar levels (L4/L5–L5/S1) were associated with age, the presence of Schmorl nodes, disc degeneration or displacement, and historical lumbar injury ($p < .01$). Subjects who were both smokers and overweight or obese had increased likelihood of MC in the lower spine (OR: 2.18; 95 % CI: 1.10–4.30). The presence of MC at the lower lumbar levels were associated with historical LBP (OR: 1.93; 95 % CI: 1.05–3.54) and with severity and duration of symptoms ($p < .05$). **Conclusions:** Based on one of the largest MRI studies to assess lumbar MC, we noted that MC were associated with both disc degeneration and the presence and severity of LBP. Determinants and association of MC with disc degeneration and clinical symptoms in the upper versus the lower lumbar spine were different. Our study further stresses the significance of MC as important imaging phenotypes associated with LBP.

Kommentar

In Südchina wurde eine große MRT-Studie zum Nachweis von Modic-Veränderungen an der Wirbelsäule bei 2449 freiwilligen Chinesen durchgeführt. Die Korrelation von Modic-Veränderungen und Rückenschmerzen, Lebensstil, Körpergewicht, Alter und Bandscheibenveränderungen wurde untersucht. Es fanden sich bei 141 Probanden Modic-Veränderungen, davon traten 83 % in den letzten 2 Wirbelsäulensegmenten auf. Nur 0,6 % fanden sich bei L1/2, 7,8 % bei L2/3 und 9 % bei L3/4. Die Modic-Veränderungen korrelierten mit Bandscheibendegenerationen und Rückenschmerzen. Ein vermehrtes Auftreten fiel bei Rauchern und Übergewicht auf.

● Relevanz für die Praxis

In dieser chinesischen Populationsstudie mit 2449 Freiwilligen wurden bei 141 (5,8 %) Modic-Veränderungen an der Lendenwirbelsäule gefunden, welche mit Bandscheibendegenerationen und Rückenschmerzen korrelierten, ebenso wie mit Übergewicht und Nikotinabusus. Warum nur sagittale T2-gewichtete MRT-Bilder gemacht wurden, wobei die schmerzhaftesten Modic-Veränderungen (Modic 1) nur in STIR-Sequenzen aufscheinen, ist zu hinterfragen.

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

● Determinants of Vitamin D Supplementation Prescription in Nursing Homes: A Survey Among General Practitioners

Buckinx F, et al. *Osteoporos Int* 2016 [Epub ahead of print].

Abstract

A total of 119 GPs participated to a survey aimed to assess the profile and determinants of vitamin D supplementation prescription in nursing homes. Among the respondent GPs, 65 (54.6 %) systematically prescribe vitamin D to their institutionalized patients and the 54 (45.4 %) others prescribe only sometimes. **Introduction:** The aim of this study is to assess the profile and determinants of vitamin D supplementation prescription in nursing homes. **Methods:** General practitioners (GPs) having at least one patient in a nursing home in Liège, Belgium, were asked to complete the survey. **Results:** A total of 119 GPs participated in the survey. Among the respondent GPs, 65 (54.6 %) systematically prescribe vitamin D to their institutionalized patients and the 54 (45.4 %) others prescribe only sometimes. The main reasons for prescribing vitamin D cited by GPs who do so systematically are as follows: because they believe nursing home residents are mostly deficient in vitamin D status (92.1 %), because they believe that vitamin D supplementation prevents osteoporotic fractures (77.8 %), and because vitamin D supplementation is recommended by various scientific societies (38.1 %). GPs who only prescribe vitamin D supplementation in some patients mainly do so following a diagnosis of osteoporosis (82.4 %), on the basis the 25(OH)D level (78.4 %), in the case of history of fracture (54.9 %) or after a recent fracture (43.4 %). Surprisingly, 16 physicians (31.4 %) only prescribe vitamin D when they think of it. Interestingly, while 40.7 % of GPs always prescribe the same dose of vitamin D, the remaining 59.3 % prescribe a dose that will mainly depend on the results of the 25(OH)D level (94.0 %), the patient's bone health (49.3 %), or history of fracture (43.3 %). **Conclusions:** More than half of GPs systematically prescribe vitamin D to their patients living in nursing homes. The other GPs usually prescribe vitamin D following the result of the vitamin D status or after a diagnosis.

Kommentar

Ein Vitamin-D-Mangel ist gerade bei Patienten in Pflegeheimen ein häufiges und mittlerweile gut dokumentiertes Problem. Die vorliegende Studie untersuchte die Verschreibungsgewohnheiten von Vitamin D praktischer Ärzte, die Patienten in Pflegeheimen betreuen. Dabei konnte festgestellt werden, dass trotz des bekannten Problems eines Vitamin-D-Mangels, der in der Regel in > 90 % der Patienten von Pflegeheimen vorliegt, lediglich 54,6 % systematisch und regelmäßig Vitamin D verordneten, die restlichen praktischen Ärzte hingegen nur unregelmäßig. Nicht alle praktischen Ärzte verordneten Vitamin präventiv und vorausschauend in der Annahme eines wahrscheinlichen Vitamin-D-Mangels, einige verordneten Vitamin D nur bei festgestellter Diagnose Osteoporose, nach

osteoporotischen Frakturen oder laborchemisch verifiziertem Vitamin-D-Mangel. Auch die Verschreibungen zu Vitamin-D-Dosierungen zeigte Variationen – fixes Dosierungsschema bei allen Patienten versus Dosierung angepasst an Vitamin-D-Spiegel, Knochenstatus oder anamnestisch erhebbare Frakturen. Insgesamt zeigt die Studie, dass trotz des mittlerweile weit verbreiteten Wissens um Vitamin-D-Mangel bei Patienten in Pflegeeinrichtungen nicht alle Patienten eine Vitamin-D-Verschreibung erhalten, die Dosierung teils unterschiedlich ausfällt bzw. diese nach sehr unterschiedlichen Gesichtspunkten verordnet wird.

● Relevanz für die Praxis

Auch wenn mittlerweile häufig an einen Vitamin-D-Mangelzustand bei Pflegepatienten gedacht und dieser auch von den betreuenden Ärzten behandelt wird, so scheinen offensichtlich doch noch unterschiedliche Meinungen darüber vorzuliegen, wie im Detail Vitamin D substituiert werden soll. Von den Fachgesellschaften wären Empfehlungen zu den Vorgehensweisen für ein klares therapeutisches Management von Vitamin-D-Mangel hilfreich.

● Changes in Bone Mineral Density and Bone Turnover in Patients on 'Drug Holiday' Following Bisphosphonate Therapy: Real-Life Clinic Setting

Roberts J, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: Treatment discontinuation after long-term bisphosphonate (BP), termed a 'drug holiday' has been proposed to reduce the risk of BP-associated complications. The duration of treatment cessation remains unclear. Changes in bone mineral density (BMD), bone turnover markers (BTMs) and their relationship with FRAX was assessed to help determine the optimum length of a 'drug holiday'. **Methods:** A retrospective analysis of 134 patients (13M, 121F) aged (mean [SD]) 68.4 (8.2) years who discontinued BPs after treatment for 5.9 [3.0] years for osteoporosis was undertaken. BMD at the lumbar spine (LS), total hip (TH), and femoral neck (FN) and biochemical parameters including serum 25 (OH) vitamin D, bone turnover markers (plasma CTX, P1NP) and FRAX scores were determined at discontinuation, 12–18 months and 24–30 months off treatment. **Results:** BMD decreased significantly at the LS (% change mean [SD]: -0.94 [3.6], $p = 0.008$), TH (-1.4 [2.4], $p < 0.001$) and FN (-1.8 [4.4], $p < 0.001$) after treatment discontinuation for 12–18 months. In the sub-group who remained off treatment for 24–30 months, a progressive decline in BMD was seen at the TH and FN with total % decrease of -2.52 [3.5] and -2.7 [4.76], $p < 0.001$ respectively. CTX and P1NP increased significantly at 12–18 months after discontinuation, (% change CTX:

95 [88], $p < 0.001$, P1NP: 88 [73], $p < 0.001$). FRAX scores were significant predictors of % change in BMD at the FN ($p < 0.05$), independently of bone turnover and vitamin D status. In summary, our data show that following a 'drug holiday', the use of DEXA scans, BTMs and FRAX may help guide when to resume treatment.

Kommentar

Auf der Basis der vorliegenden Studie kann nach 12–18 Monaten Therapiepause mit Bisphosphonaten von einem signifikanten Verlust an Knochendichte bzw. Anstieg der Knochenstoffwechselmarker CTX und P1NP ausgegangen werden. Somit stellt eine Verlaufskontrolle mit Untersuchung der Knochendichte und von Knochenabbau markern nach 12–18 Monaten eine notwendige Verlaufskontrolle dar, bei der eine Reevaluierung betreffend Fortsetzung der Therapiepause mit Bisphosphonaten oder die Wiederaufnahme einer antiresorptiven Medikation gestellt werden muss.

● Relevanz für die Praxis

Nach 12–18 Monaten Pausierung von Bisphosphonaten ist eine Verlaufskontrolle zur Evaluierung des weiteren therapeutischen Vorgehens erforderlich. Neben der klinischen Evaluierung sind dabei eine Osteodensitometrie und die Bestimmung von Knochenstoffwechselparametern angezeigt. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt, kann die Entscheidungsfindung auch durch eine Reevaluierung des FRAX unterstützt werden.

● Continuous and Long-Term Treatment Is More Important Than Dosage for the Protective Effect of Thiazide Use on Bone Metabolism and Fracture Risk

Kruse C, et al. *Intern Med* 2016; 279: 110–22.

Abstract

Data from observational studies have suggested that thiazide diuretics protect against fractures. Few studies have investigated time frames from initiation of treatment to fracture occurrence. To evaluate the time to spinal, hip, femur, wrist and upper extremity fracture occurrence before and after thiazide exposure. A matched retrospective cohort study of patient information from national Danish patient databases was conducted. Patients with reimbursed prescriptions for noncompounded thiazide diuretics with potassium supplementation (Anatomical Therapeutic Chemical classification system code C03AB) between 1996

and 2011 were matched with nonexposed control subjects by date of birth and gender. Weekly odds ratios (ORs) of fracture occurrence and total incidence rates (IRs) and incidence rate ratios (IRRs) of fracture risk were calculated for the periods before treatment initiation, weeks 1–42 and weeks 43–780. A total of 1 602 141 'thiazide exposure periods' (46 8271 individuals) and 1 530 233 'nonexposure periods' (655 399 individuals) were included in the analysis. Thiazide use was associated with factors of increased de novo fracture risk. Weekly adjusted fracture risk between exposure and nonexposure was increased prior to commencing thiazide therapy, further increasing from weeks 1–42 weeks and then decreasing gradually from weeks 43–780. There was a decreasing trend in total age-adjusted risk during these periods: IRR [95 % confidence interval 1.44 [1.42; 1.47], 1.27 [1.24; 1.29] and 1.14 [1.11; 1.18], respectively. Prescription patterns showed several treatment breaks amongst thiazide users. It appears that thiazides reduce the background risk of fracture that is increased prior to commencing therapy. Long duration and continuity of thiazide exposure seems to be important to obtain this protective effect on fracture risk, but we have found in this study that this approach is not always used in clinical practice.

Kommentar

Die Kalziumrückresorption in den Nieren wird durch Thiaziddiuretika erhöht. Mit der vorliegenden Studie konnte eine Frakturrisikoreduktion bei langfristiger Thiazidanwendung aufgezeigt werden. Aus dieser Perspektive ergibt sich somit für Thiazide, neben der Therapie der Hypertonie, ein zusätzlicher positiver therapeutischer Effekt auf den Knochen – gerade bei den oftmals älteren Patienten mit Hypertonie ein nicht unwesentlicher Punkt mit positivem Einfluss auf die Kalziumbilanz.

● Relevanz für die Praxis

Thiaziddiuretika werden regelmäßig bei der Behandlung von arterieller Hypertonie eingesetzt. Im klinischen Alltag sollte neben dem diuretischen und antihypertensiven Effekt des Medikaments auch an die kalziumsparenden Effekte und damit, wie in der Studie aufgezeigt, auf eine Frakturrisikoreduktion bei langfristiger Thiazidanwendung gedacht werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch
Abteilung für Innere Medizin
A.ö. Krankenhaus Oberpullendorf
A-7350 Oberpullendorf, Spitalstraße 32
E-Mail: peter.mikosch@krages.at

● Inefficacy of Ultrasound-Guided Local Injections of Autologous Conditioned Plasma for Recent Epicondylitis: Results of a Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial with One-Year Follow-Up

Montalvan B, et al. *Rheumatology* 2016; 55: 268–78.

Abstract

Objectives: The aim was to assess the efficacy of two intra-tendinous injections of platelet-rich plasma (PRP) on epicondylitis of recent evolution (43 months). **Methods:** Our study was a double-blind placebo-controlled randomized trial. Two US-guided injections of either PRP (autologous conditioned plasma) or saline solution were performed with an interval of 4 weeks. The exclusion criterion was previous CS infiltration. Patients were monitored by an independent evaluator blinded to treatment at baseline and 1, 3, 6 and 12 months of follow-up. The primary evaluation criterion was the relative improvement from baseline to 6 months in pain score on visual analog scale (0–10). Secondary criteria were the Roles-Maudsley score and the assessment of pain on isometric contraction of extensor carpi radialis brevis and extensor digitorum communis. **Result:** Twenty-five patients were randomly assigned to each group. Three patients in each arm dropped out before 6 months. In both groups, the pain score [mean (S.D.)] decreased significantly between two consecutive visits from 6.8 (0.8) (PRP) and 7 (1) (saline) at baseline to 2.5 (1.6) and 1.6 (1.5) (PRP) and to 2.1 (1.6) and 1.8 (2.1) (saline) at 6 and 12 months, respectively. At 6 months, no statistically significant difference was found between groups for relative improvement in pain score [autologous conditioned plasma: 63.2 (22.4 %); saline: 69.7 (25.1 %); $P = 0.24$]. No significant difference was found for the secondary criteria. **Conclusion:** Two US-guided PRP injections for epicondylitis of recent evolution were not more efficacious than saline injections, until 6- and 12-months follow-up.

Kommentar

Rezidivierende Enthesiopathien stellen sicher eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Vonseiten der (Sport-) Orthopädie werden immer wieder Fälle von deutlicher Besserung nach Injektion von autologem Thrombozytenkonzentrat (PRP) gezeigt.

Diese Arbeit mit PRP bei Epicondylitis, sogar mit ultraschallgezielter Punktionstechnik, entsprechend doppelverblindet und placebokontrolliert, zeigt kein Ansprechen innerhalb von 12 Monaten gegenüber einer NaCl-Injektion! Patienten mit entzündlicher Arthritis waren sogar ausgeschlossen.

● Treatment of Osteoarthritis of the Knee with a Combination of Autologous Conditioned Serum and Physiotherapy: A Two-Year Observational Study

Baselga García-Escudero J, et al. *PLoS One* 2015; 10: e0145551.

Abstract

Background: Autologous conditioned serum (ACS) is an autologous blood product that has shown efficacy against knee osteoarthritis (OA) in randomized controlled trials. However, there are few reports of its effectiveness in everyday practice. Here, we report clinical efficacy results from a two-year prospective observational study of patients with highly symptomatic knee OA who received ACS in conjunction with physiotherapy. **Methods:** 118 patients with unilateral knee OA (Kellgren-Lawrence grades I–IV), who were candidates for surgery but instead chose conservative treatment, were treated with a combination of four intra-articular injections of ACS (2 mL each) once weekly over four weeks and subsequent physiotherapy applied 4 weeks after ACS injection. Main endpoints of the study were pain (Numeric Rating Scale [NRS]) assessed at 0, 3, 6, 12 and 24 months, and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) global score, assessed at 0 and 24 months. The effect size (Cohen's d) was calculated for pain and WOMAC outcomes, with effect sizes > 0.8 considered large. **Results:** By 3 months, there were significant improvements in pain (NRS) from baseline (-63.0% , $p < 0.001$), which were maintained over 24 months. Mean WOMAC global score was reduced at 24 months compared to baseline (-56.9% , $p < 0.001$), as were WOMAC subscores of pain (-86.0% , $p < 0.001$) and function (-51.3% , $p < 0.001$). Effect sizes for pain (> 5) and WOMAC improvement (8.0–13.6) were very large. Only one patient received total knee joint replacement during the study. Clinical improvement did not correlate with gender, age, Kellgren-Lawrence grade, or body mass index. **Conclusions:** Treatment with ACS and physiotherapy produced a rapid decline in pain, which was sustained for the entire two years of the study. This was accompanied by a large improvement in WOMAC scores at two years. These results confirm that ACS combined with physiotherapy is an effective treatment for OA of the knee.

Kommentar

Diese autologe intraartikuläre Applikation (Autologous Conditioned Serum/Fa. Orthogen, Düsseldorf) bei Gonarthrose zeigt eine 60%ige Besserung innerhalb von 3 Monaten, anhaltend bis zu 24 Monate, in Kombination mit einer gezielten Physiotherapie. Dies wurde als Anwendungsbeobachtung (AWB) untersucht, somit ohne Placebogruppe.

Anmerkung

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DRGh) steht mit der Fa. Orthogen im Rechtsstreit. Offizieller Text: „Die DGRh möchte betonen, dass sie weiterhin der Meinung ist, dass der Nutzen der Orthokin-Therapie nicht nachgewiesen ist und

diese Therapie nicht zu rechtfertigende Risiken birgt. Die DGRh rät auch weiterhin von der Anwendung von ‚Orthokin‘ für die intraartikuläre Injektion zur Behandlung von Gelenkerkrankungen ab und wird hierzu demnächst eine aktualisierte Stellungnahme zu Orthokin veröffentlichen.“

● Two-Year Radiographic and Clinical Outcomes from the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study in Patients with Rheumatoid Arthritis

Keystone EC, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 327–34.

Abstract

Objective: To evaluate radiographic and clinical outcomes up to 24 months in patients with RA enrolled in the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome study. **Methods:** In this open-label non-inferiority trial, patients with inadequate response to MTX received etanercept plus MTX for 6 months and then were randomized to either etanercept monotherapy or continued etanercept plus MTX until 24 months. Radiographic data were analysed using the modified total Sharp score (mTSS), joint space narrowing and erosion scores. Secondary outcomes included the 28-joint DAS with ESR (DAS28-ESR), Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index, HAQ Disability Index (HAQ-DI) and safety. **Results:** Two hundred five of 258 patients enrolled were randomized (98 etanercept, 107 etanercept plus MTX). At month 24, the mean increase from baseline to month 24 for the etanercept and etanercept plus MTX arms, respectively, for the mTSS were 0.4 (S.D. 1.9) and 0.0 (S.D. 1.4); for joint space narrowing, 0.1 (S.D. 0.6) and 0.0 (S.D. 0.7) and for erosion, 0.3 (S.D. 1.5) and 0.0 (S.D. 1.0). At month 24, the mean increase from month 6 mean scores/count increases for DAS28-ESR were 0.56 (S.D. 1.26) and 0.08 (S.D. 1.50); for Simplified Disease Activity Index, 4.7 (S.D. 13.1) and 0.9 (S.D. 12.5); for Clinical Disease Activity Index, 4.1 (S.D. 12.3) and 1.0 (S.D. 12.3) and for HAQ-DI, 0.20 (S.D. 0.45) and 0.02 (S.D. 0.54). Patients with DAS28-ESR low disease activity (LDA)/remission at month 6 had numerically better outcomes at month 24 than patients with moderate to high disease activity at month 6. In patients with LDA/remission at month 6, outcomes were similar at month 24 between etanercept monotherapy and etanercept plus MTX, whereas patients with moderate to high disease activity at month 6 had numerically better outcomes with etanercept plus MTX than etanercept at month 24. There were no new safety signals and serious adverse events were not different between groups. **Conclusion:** These results support the possibility of discontinuing MTX in patients who have tolerability issues with MTX if they achieve LDA/remission.

Kommentar

Schöne Arbeit aus Kanada, die unsere derzeitige Vorgehensweise unterstützt. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die unter einer Etanercept (Enbrel®)/MTX-Kombinationstherapie MTX nicht tolerieren, kann Enbrel® als Monotherapie fortgeführt werden, wenn sich die Patienten in einer geringen Krankheitsaktivität befinden.

Anzumerken ist aber schon, dass die niedrige Krankheitsaktivität erreicht werden muss!

● Effects of Colchicine on Risk of Cardiovascular Events and Mortality Among Patients with Gout: A Cohort Study Using Electronic Medical Records Linked with Medicare Claims

Solomon D, et al. *Ann Rheum Dis* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Colchicine may have beneficial effects on cardiovascular (CV) disease, but there are sparse data on its CV effect among patients with gout. We examined the potential association between colchicine and CV risk and all-cause mortality in gout. **Methods:** The analyses used data from an electronic medical record (EMR) database linked with Medicare claims (2006–2011). To be eligible for the study cohort, subjects must have had a diagnosis of gout in the EMR and Medicare claims. New users of colchicine were identified and followed up from the first colchicine dispensing date. Non-users had no evidence of colchicine prescriptions during the study period and were matched to users on the start of follow-up, age and gender. Both groups were followed for the primary outcome, a composite of myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack. We calculated HRs in Cox regression, adjusting for potential confounders. **Results:** We matched 501 users with an equal number of non-users with a median follow-up of 16.5 months. During follow-up, 28 primary CV events were observed among users and 82 among non-users. Incidence rates per 1000 person-years were 35.6 for users and 81.8 for non-users. After full adjustment, colchicine use was associated with a 49 % lower risk (HR 0.51, 95 % CI 0.30 to 0.88) in the primary CV outcome as well as a 73 % reduction in all-cause mortality (HR 0.55, 95 % CI 0.35 to 0.85, $p = 0.007$). **Conclusions:** Colchicine use was associated with a reduced risk of a CV event among patients with gout.

Kommentar

„Ohne Gicht geht's nicht“ – Da kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Hyperurikämie (Hinweis: 21 % der österreichischen Männer weisen bereits eine Hyperurikämie auf!) und bei Patienten mit Gicht deutlich häufiger sind, rücken die Therapieoptionen immer mehr in den Fokus. Bei 501 Gicht-Patienten aus Boston (USA) traten innerhalb von 16,5 Monaten 110 kardiovaskuläre Ereignisse auf, aber in der Gruppe mit Colchicin „nur“ 28 CV-Ereignisse gegenüber 82 CV-Ereignissen bei den Patienten ohne Colchicin.

● Is Anti-TNF Tapering Possible in Patients with Axial Spondyloarthritis? A Systematic Literature Review

Victoria Navarro-Compán V, et al. *American Congress of Rheumatology (ACR)* 2015; Abstr.: 2862.

Abstract

Background/Purpose: Anti-TNF therapy is successful for achieving low disease activity (LDA) or clinical remission in patients with axial spondyloarthritis (axSpA). Nevertheless, this therapy has not clearly shown to slow or inhibit radiographic progression in these patients. Based on this, it is unclear what

therapeutic attitude should be adopted once remission has been achieved in patients with axSpA. The aim of this study was to evaluate if anti-TNF tapering is efficacious for maintaining remission or LDA in patients with axSpA. **Methods:** A systematic literature review until August 2014 was performed using Medline, EMBASE and Cochrane databases. The research question was formulated according to the PICOS method: Population (axSpA patients); Intervention (anti-TNF dose tapering); Comparator (continue with standard dose of anti-TNF); Outcome (flare or change on disease activity); and Study design (longitudinal studies with at least 6 months of follow up after dose adjustment). Data was extracted independently by two reviewers using a form developed for this purpose. **Results:** In total, 8 studies from 763 citations were included. All studies included patients with ankylosing spondylitis from single centers and no study included patients with non-radiographic axSpA. The study design was observational (n = 6) and interventional (n = 2). In these studies, patients receiving standard doses of anti-TNF therapy who were in remission (BASDAI < 2 and normal CRP) or with LDA (BASDAI < 4 and normal CRP) reduced anti-TNF therapy dose according to an established protocol (n = 5) or to the physicians criterion (n = 3). Total number of patients on low-dose regimen ranged between 8 and 109 patients and the follow-up period after anti-TNF tapering between 6–21 months. Administered anti-TNF therapy was etanercept (n = 5), infliximab (n = 1) and adalimumab/etanercept/infliximab (n = 2). Data extracted for each study are shown on the table. The percentage of patients maintaining LDA or remission after reducing anti-TNF dose was reported in 5 out of the 7 studies. These were 67 %, 75 %, 53–81 %, 86 % and 100 %. The remaining three studies reported mean change in disease activity measures after

reducing anti-TNF therapy. Mean BASDAI in these studies before reducing anti-TNF dose was 2.3, 1.6 and 2.1 and at the end of the study was 0.6, 1.4 and 3.2, respectively. Mean CRP (mg/L) before reducing anti-TNF dose was 0.1, 1.0 and 8 and at the end of the study was 0.1, 1.3 and 8, respectively. Anti-TNF tapering was most frequently done increasing the interval between drug administrations than decreasing the dose of the injection/infusion. **Conclusion:** Published data indicates that anti-TNF therapy tapering is successful in maintaining remission or LDA during at least one year in a high number (> 50 %) of patients with AS. Further data are required to identify which patients with axSpA are included within this group.

Kommentar

Über die Intervallverlängerung/Dosisreduktion bei niedriger Krankheitsaktivität wird nicht nur aufgrund der Kosten diskutiert. Diese spanische Arbeit wurde am ACR in San Francisco im Spätherbst vorgestellt, wo die Kollegen 8 Studien aus 763 Referenzen ausgewählt hatten.

Anzumerken ist auch, dass es sich dabei um axiale SpA-Patienten handelte, also nicht um Patientengruppen mit früher nicht-radiologisch ersichtlicher AS („nr-axSpA“). Zusammenfassend waren 50 % der Patienten bis zu 21 Monate konstant bei einer geringen Krankheitsaktivität („low disease activity“ [LDA]). Erwähnenswert ist auch, dass dies öfters durch eine Intervallverlängerung und nicht durch eine Veränderung der Dosis zu erlangen war.

JETZT WEITERE INFOS ZU
FORSTEO® ANFORDERN:
knochenaufbau@lilly.com

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

● Baricitinib, Methotrexate, or Baricitinib Plus Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Who Had Received Limited or No Treatment with Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): Phase 3 Trial Results

Fleischmann R, et al. American Congress of Rheumatology (ACR) 2015; Abstr.: 1045.

Abstract

Background/Purpose: In 2 completed phase 3 studies, bari-citinib (bari) improved disease activity with a satisfactory safety profile in patients (pts) with moderately-to-severely active RA who were inadequate responders to either conventional syn-thetic or biologic DMARDs. This abstract reports results from a phase 3 study of bari administered as monotherapy or in com-bination with methotrexate (MTX) to pts with early active RA who had limited or no prior treatment with DMARDs. MTX monotherapy was the active comparator. **Methods:** Pts with active RA (TJC & SJC ≥ 6 , hsCRP ≥ 3.6 mg/L) and no previous DMARD treatment other than ≤ 3 doses of MTX were rando-mized 4:3:4 to MTX, bari 4 mg once daily (QD; bari monothera-py), or bari 4 mg QD + MTX for up to 52 wks. MTX dose, with or without bari, was up-titrated from 10 to 20 mg once week-ly over 8 weeks (wks). Rescue was not allowed prior to Wk 24, the time point for primary and all major secondary efficacy end-points. The primary objective evaluated non-inferiority of bari 4 mg monotherapy to MTX on ACR20 at Wk 24 (using a 12 % margin). **Results:** Of 584 randomized pts, 87 %, 91 %, and 89 % of pts completed Wk 24 in the MTX, bari 4 mg monotherapy, and bari 4 mg + MTX groups, respectively. ACR20 response at Wk 24 was higher with bari 4 mg monotherapy vs. MTX (77 % vs. 62 %, $p \leq .01$). Compared to MTX, bari 4 mg monothera-py produced significantly greater improvements in multiple sec-ondary measures of disease activity [...], many as early as Wk 1. MTX in combination with bari 4 mg did not appear to in-crease the benefit observed with bari 4 mg monotherapy. Clini-cal remission was seen in a significantly higher proportions of pts treated with bari 4 mg alone or in combination with MTX compared to MTX alone [...]. Rates of treatment-emergent ad-verse events (TEAEs) and serious adverse events (SAEs) were similar across groups [...]. Through 24 wks, 2 (1.0 %), 6 (3.8 %) and 14 (6.5 %) pts discontinued the study because of an adverse event in the MTX, bari 4 mg monotherapy, and bari 4 mg + MTX groups, respectively. No GI perforations occurred during the study. Laboratory abnormalities were generally less frequent in the bari 4 mg group compared to either the MTX or bari 4 mg + MTX groups [...]. **Conclusion:** In pts with early RA, all treat-ment groups experienced improvements in disease activity with bari 4 mg monotherapy producing significantly larger and more rapid improvements and higher rates of clinical remission com-pared to MTX monotherapy, with a satisfactory safety profile. MTX addition to bari 4 mg did not increase the benefit observed with bari monotherapy, while it appeared to increase the fre-quency of laboratory abnormalities.

Kommentar

(Anmerkung: Dies ist der „most viewed abstract“ beim ACR 2015.)

Große Studie von Lilly zu den JAK-Inhibitoren 1+2 (Januski-nase) Baricitinib mit doch 584 RA-Patienten (MTX Mono vs. MTX + Baricitinib vs. Baricitinib Mono).

Um es abzukürzen: hervorragende ACR-70-Ansprechraten – 42 % mit Baricitinib-Monotherapie (Baricitinib + MTX ACR 70: 46 %/MTX-Monotherapie ACR 70: 25 %). Aber erst die Kombi-nationstherapie Baricitinib + MTX zeigte keine radiologische Pro-gression! Anzumerken ist die Subgruppen-Analyse: Wenn sich in der Monotherapie mit Baricitinib ein normales CRP findet, zeigt sich auch keine radiologische Progression. Somit kommt heuer noch ein neues orales (!) DMARD hinzu – interessant!

● Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol

Clowse ME, et al. J Rheumatol 2015; 42: 2270–8.

Abstract

Objective: To provide information on pregnancy outcomes in women receiving certolizumab pegol (CZP). **Methods:** The UCB Pharma safety database was searched for pregnancies through to September 1, 2014. Reports for maternal and paternal CZP expo-sure were included and outcomes examined, and data on CZP ex-posure, pregnancy, comorbidities, and infant events were extract-ed by 2 independent reviewers. Concomitant medications and disease activity were reviewed for clinical trial patients. **Results:** Of 625 reported pregnancies, 372 (59.5 %) had known outcomes. Paternal exposure pregnancies (n = 33) reported 27 live births, 4 miscarriages, 1 induced abortion, and 1 stillbirth. Maternal ex-posure pregnancies (n = 339) reported 254 live births, 52 miscar-riages, 32 induced abortions, and 1 stillbirth. Almost all reported pregnancies had exposure to CZP in the first trimester, when or-ganogenesis takes place, and a third of them continued the drug into the second and/or third trimesters. The most frequent indi-cations for maternal CZP use were Crohn disease (192/339) and rheumatic diseases (118/339). Twelve cases of congenital malfor-mation and a single neonatal death were reported. **Conclusion:** Analysis of pregnancy outcomes after exposure to CZP supports previous reports, suggesting a lack of harmful effect of maternal CZP exposure on pregnancy outcomes. However, additional data from a larger number of outcomes after exposure and studies in-cluding an unexposed comparison group are required to fully evaluate CZP safety and tolerability in pregnancy.

Kommentar

Auch wenn die Autoren ausdrücklich darauf hinweisen, dass noch weitere Daten mit größeren Fallzahlen notwendig sind, um die Sicherheit und Tolerabilität von TNF- α -Blockern – in diesem Fall Certolizumab (Cimzia®) – bei Schwangerschaften zu gewährleisten, sind doch 253 Schwangerschaften ohne sicheres Signal eine Option, um jungen weiblichen Patienten eine gewisse Sicherheit mitgeben zu können, dass sie bis zu Ein-treten der Gravidität Cimzia® weiterführen können. Dies wird zwar sicher nicht im Beipackzettel so zu finden sein, aber oft ist die TNF- α -Therapie ohne einen Relaps der entzündlichen Ak-tivität nicht ausreichend lange vorher zu beenden, und diese ist ja bekannterweise äußerst kontraproduktiv für eine Gravidität. Cimzia® hat den weiteren Vorteil, nicht plazentagängig zu sein.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

International Research Prize 2015

Die Österreichische Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (OEGKM) vergab am 4. Dezember 2015 den renommierten „International Research Prize“ an Prof. Rajesh V. Thakker von der Universität Oxford.

Der von Meda Pharma mit 7500 € dotierte Award wurde im Rahmen der International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2015 und der jährlichen Herbsttagung der OEGKM in Wien überreicht. In seinen Forschungen gelang es Thakker, die molekulare Pathologie der Signalübertragung des „Calcium-sensing“-Rezeptors (CaSR) aufzuklären. Die Arbeiten seiner Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass „Loss-of-function“-CaSR-Mutationen bei rund 65 % der Patienten mit familiärer hyperkalziurischer Hyperkalziämie (FFH) und dass „Gain-of-function“-CaSR-Mutationen bei rund 70 % der Patienten mit autosomal dominanter Hypokalziämie auftreten. Dabei konnten die molekularen, zellulären und (patho-) physiologischen Mechanismen wie etwa die Signalübertragung oder die Endozytose, die an der Regulation der Homöostase des extrazellulären Kalziums durch die Nebenschilddrüse, die Knochen und die Niere beteiligt sind, aufgeklärt werden. Die klinische Anwendung dieser Erkenntnisse

hat die Diagnose und Therapie von Erkrankungen des Skeletts, der Nieren sowie von endokrinen Störungen wesentlich beeinflusst. Thakkers fundamentaler Beitrag zur Erforschung des Metabolismus des extrazellulären Kalziums hat seinen Niederschlag in mehr als 345 Publikationen in renommierten, internationalen Journalen, darunter *New England Journal of Medicine*, *Nature Genetics* oder *Lancet*, gefunden (Rajesh V. Thakker – ausgewählte relevante Publikationen: [1–3]).

Der heuer zum 10. Mal verliehene „International Research Prize“ ist einer von drei Forschungspreisen, die Meda Pharma für Arbeiten stiftet, die einen bedeutenden Beitrag für die Wissenschaft leisten. Dies ist der auf diesem Gebiet einzige internationale Forschungspreis, der in Österreich verliehen wird. Die Vergabe findet seit 1998 im Abstand von 3 Jahren statt. Eine unabhängige internationale Fachjury trifft die Entscheidung über die Vergabe. Die Arbeiten werden hierfür von den Bewerbern eingereicht

und anschließend von der Kommission begutachtet und bewertet. Prämiert werden neue, einzigartige Ergebnisse aus den Forschungsbereichen Molekular-, Zellular- sowie Materialwissenschaften; (Patho-) Physiologie oder klinische Aspekte aus dem Bereich Knochen- und Mineralmetabolismus.

Ziel von Meda ist, in der Basistherapie bei Osteopenie/Osteoporose Präparate anzubieten, die auf bester Evidenz basieren und sowohl in der Ärzteschaft als auch bei den Patienten auf breite Akzeptanz stoßen. Mit dem „International Research Prize“ möchte das Unternehmen einen wichtigen und motivierenden Beitrag sowohl für die angewandte als auch die Grundlagenforschung leisten.

Literatur:

1. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2476–86.
2. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013; 45: 93–7.
3. Gorvin CM, Wilmer MJ, Piret SE, et al. Receptor-mediated endocytosis and endosomal acidification is impaired in proximal tubule epithelial cells of Dent's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 7014–9.

Weitere Informationen:

Meda Pharma GmbH
DI Werner Sunk
A-1110 Wien, Guglgasse 15/II. Stock
Tel.: 01/863 90 3322
E-Mail: werner.sunk@meda.at

CAL_2016_001_V2

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19

Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E. – Kautabletten/Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E. – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Film- bzw. Kautablette enthält Calciumcarbonat entsprechend 500 mg Calcium und 800 I.E. (20 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D3). **Sonstige Bestandteile:** Kautablette: 200 mg Glukose, 1,8 mg Saccharose. Filmtablette: 1,8 mg Saccharose. Liste der sonstigen Bestandteile: Kautablette: sprühetrocknete Glukose, Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac- α -Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Silicumdioxid, kristallines Natriumascorbat. Filmtablette: Tablettkern: Maltodextrin, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses wasserfreies Silicumdioxid, Magnesiumstearat. Colecalciferol-Konzentrat: All-rac- α -Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat (E1450), Silicumdioxid, Natriumascorbat. Film: Hypromellose, Macrogol, Paraffin. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzen 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. **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. Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0) 1 86 390 3364 bzw. +43 (0) 664 620 7963 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 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 Etanercept, 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 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, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Axiale Spondyloarthritis: Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: juvenile idiopathische Arthritis, 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. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** 04/2015. **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.**

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 und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia 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. **Stand der Information:** Juni 2015. **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. Prolia®, veröffentlichte Fachinformation.
 2. Cummings SR et al. N Engl J Med 2009 Aug 20; 361 (8): 756–65.
 3. Boyd S et al. Bone 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T.
- * Signifikante Frakturdektion an allen gemessenen Stellen.

1. Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis von 80 Mikrolitern 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. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. 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 extraverbraler 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). **4.3 Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisesig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke **7. 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:** Februar 2013

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

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

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbmung, Mitterbergstraße 26

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer 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 benützt 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.



XI. Sailersymposium Grazer Gerinnungstage für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin



mit Workshops

der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark

in Zusammenarbeit mit der

Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



16. und 17. Juni 2016

Hörsaalzentrum der Medizinischen Universität Graz

Kongressorganisation:

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gary
Ass. Dr. Peter Rief

Klinische Abteilung für Angiologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz

Fachausstellung/Sponsorbetreuung/ Programmdruck:

M|A|W Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6/3, 1010 Wien
Tel.: (+43/1) 536 63-48, Fax: (+43/1) 535 60 16
E-Mail: maw@media.co.at

Anmeldung: www.azmedinfo.co.at/sailersymposium2016



Vertrauen Sie auf das Original: Spinomed®

Spinomed Rückenorthesen sind die einzigen Osteoporose-Orthesen mit wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit.*

- Bis zu 72 % gestärkte Rückenmuskulatur
- Bis zu 56 % gekräftigte Bauchmuskulatur
- Um 11 % geminderter Kyphosewinkel
- Bis zu 47 % gelinderte Schmerzen



In Österreich ist die Spinomed II Orthese unter der Pos. Nr. 31013.016 tariflich gelistet.

*Pfeifer, M. et al., in: Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90, S. 805-815 und 2004, 83, S. 177-186