

Interessantes zum Morbus Bechterew beim Rheumatologenkongress in Dresden

von Prof. Dr. Ernst Feldtkeller, München, und Dr. Eckhard Pfeiffer, Traunstein, Mitglieder der Redaktion

Mit der Wiedererrichtung der Frauenkirche (der hohen Kuppel aus hellem unverwittertem Sandstein oben im Bild) hat Dresden seine barocke Altstadt silhouette am Elbufer wieder vollständig zurück gewonnen. Spender aus ganz Deutschland und dem Ausland haben dazu beigetragen. Die UNESCO hat dieses Jahr die Altstadt als Weltkulturerbe anerkannt. Nur 10 Minuten Fußweg von der Semper-Oper entfernt liegt das neue Kongresszentrum, in dem der diesjährige Kongress der *Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie* (DGRh) stattfand.

Mehr als 250 Vorträge standen auf dem Programm des von 1500 Teilnehmern besuchten Kongresses, und 250 Poster luden zu Diskussionen mit den Verfassern ein. Glücklicherweise, wer sich nur mit einer Krankheit beschäftigen musste und sich die entsprechenden Vorträge aus dem Programm herauspicken konnte. Doch auch in diesem Fall musste man manchmal im richtigen Moment von einem Saal in einen anderen hinüberwechseln, um nichts Wichtiges zu verpassen.

Diagnostik

Bei der Diagnose des Morbus Bechterew spielt der Nachweis, dass die Rückenschmerzen entzündlicher Natur sind, eine besondere Rolle (*Bechterew-Brief* Nr. 92 S. 14, *MBJ* 98 S. 12). Für diesen Nachweis wurden 1977 bestimmte Kriterien eingeführt (*Bechterew-Brief* Nr. 87 S. 4, Nr. 96 S. 20, *MBJ* Nr. 102 S. 5, *DVMB-Schriftenreihe* Heft 13). Ein Team von Wissenschaftlern aus Berlin unter Federführung von Dr. Martin RUDWALEIT entwickelte nun einen neuen Satz von Kriterien, mit dem Rückenschmerzen entzündlicher Natur noch sicherer von nichtentzündlichen Rückenschmerzen unterschieden werden können (*Tabelle 1*).

Prof. Dr. Jürgen BRAUN aus Herne gab einen Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten der Kernspintomographie beim Morbus Bechterew und erwähnte dabei einen Patienten, der keine Schmerzen hat und nur eine sehr geringe

Krankheitsaktivität, der aber immer weiter versteift und im Kernspintomogramm eindeutig entzündliche Stellen in der Wirbelsäule hat. Der *BASDAI* (*Bechterew-Brief* Nr. 88 S. 17–21, *DVMB-Schriftenreihe* Heft 13) lag bei diesem Patienten nur bei 1,4. Mit der Kernspintomographie können also Entzündungen besonders empfindlich nachgewiesen werden. Dies erleichtert die Frühdiagnose einer undifferenzierten Spondyloarthritis (*Bechterew-Brief* Nr. 77 S. 9–11), die ein Frühstadium eines Morbus Bechterew sein kann.

Krankheitsaktivität

In einer weiteren Spondyloarthritis-Sitzung sprach Dr. RUDWALEIT über die im Röntgenbild sichtbaren Wirbelsäulenveränderungen bei Morbus-Bechterew-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer. Er stellte fest,

- dass sich definitive Röntgenveränderungen an der Wirbelsäule bereits in frühen Morbus-Bechterew-Stadien zeigen,
- dass sich bei Patienten mit bereits vorhandenen Wirbelsäulenveränderungen im Röntgenbild häufiger in den nächsten 2 Jahren weitere Veränderungen zeigen als bei Patienten ohne vorbestehende Veränderungen,
- dass also bereits bestehende Veränderungen im Röntgenbild ein wesentlicher Vorhersagefaktor für weitere Veränderungen darstellen.

Tabelle 1: Modifizierte Diagnosekriterien für den Rückenschmerz vom entzündlichen Typ nach M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing, J. Sieper und J. Braun 2005

- ⇒ Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten
- ⇒ Besserung durch Bewegung, nicht durch Ruhe
- ⇒ Aufwachen in der zweiten Nachthälfte wegen Schmerzen
- ⇒ Wechselnder Gesäßschmerz

Rückenschmerzen vom entzündlichen Typ liegen vor, wenn **mindestens 2 der 4 Kriterien** erfüllt sind



Bild 1: Als unbestrittene Meister der Spondyloarthritis-Forschung in Deutschland zeigten sich auch bei diesem Kongress wieder Prof. Dr. Jürgen BRAUN aus Herne (links) und Prof. Dr. Joachim SIEPER aus Berlin (rechts), hier als Leiter einer ganz auf die Spondyloarthritis konzentrierten Sitzung.



Bild 2: Dr. Jane ZOCHLING (Mitte), australische Gastwissenschaftlerin in Herne, die die theoretischen Grundlagen für die ASAS/EULAR-Empfehlungen der Morbus-Bechterew-Behandlung (siehe Kasten rechts) erarbeitete und sich auch um die wissenschaftliche Veröffentlichung einiger Ergebnisse der DVMB-Patientenbefragung vom Jahre 2000 verdient machte, hier mit Dr. Jan Brandt (links) und DVMB-Vorstandsmitglied Dr. Eckhard Pfeiffer (rechts) beim Gesellschaftsabend des Kongresses in Dresden.

Therapie der Spondylitis ankylosans

Prof. Dr. Jürgen BRAUN aus Herne erläuterte die von einem internationalen Team aus 22 Wissenschaftlern zusammengestellten Leitlinien für die Behandlung der Spondylitis ankylosans. Sie sind im *Kasten rechts* zusammengefasst. Dabei ging er auch auf die Leitlinien der *Assessment in Ankylosing Spondylitis international working group (ASAS)* zur Anti-TNF-alpha-Therapie ein (*MBJ* Nr. 95 S. 19, Nr. 102 S. 8), die bei den ASAS-Treffen im Januar 2003 in Berlin und im Januar 2005 in Amsterdam nochmals überarbeitet wurden (*Tabelle 2*).

Die meisten der Vorträge und Poster zur Morbus-Bechterew-Therapie befassten sich mit der Anti-TNF-alpha-Therapie. Es gab aber auch einen Vortrag zur Therapie mit Radium-224 und je ein Poster zur Radon-Inhalation und zur Therapie mit Celebrex (einem COX-2-selektiven entzündungshemmenden Medikament).

Frau Dr. Gudrun LIND-ALBRECHT, seit 2004 Chefärztin im Gasteiner Heilstollen, präsentierte gemeinsam mit Frau Dr.

Tabelle 2: ASAS-Empfehlungen zur Anti-TNF-alpha-Therapie der Spondylitis ankylosans, Stand 2005

1. Gesicherte Diagnose einer Spondylitis ankylosans, im allgemeinen nach den modifizierten New-York-Kriterien von 1984 (*MBJ* Nr. 100 S. 5 und Nr. 102 S. 5, *DVMB-Schriftenreihe Heft 13*),
2. Vorliegen einer aktiven Erkrankung, belegt durch einen BASDAI größer als 4 und ein Expertenurteil auf Grund des Laborwerts CRP und von Magnetresonanzbildern,
3. nicht ausreichende konventionelle Therapien (NSAR, Basismedikamente, Corticosteroide je nach Vorliegen einer peripheren Gelenkbeteiligung oder von Sehnenansatzentzündungen),
4. Berücksichtigung eventueller Kontraindikationen,
5. Weiterbeobachtung der Wirksamkeit (BASDAI),
6. Abbruch der Therapie nach 6 Wochen, falls sie nicht ausreichend wirksam ist.

ASAS/EULAR-Empfehlungen für die Behandlung der Spondylitis ankylosans

1. Die Behandlung von Patienten mit ankylosierender Spondylitis sollte sich grundsätzlich orientieren
 - am aktuellen Krankheitsbild (Wirbelsäule, periphere Gelenkbeteiligung, Sehnenansätze, Begleiterkrankungen außerhalb der Gelenke),
 - an der Schwere und Ausprägung der Beschwerden sowie an prognostischen Faktoren (Entzündungsaktivität, bereits eingetretene Skelettveränderungen, Hüftgelenkbeteiligung),
 - am allgemeinen Gesundheitszustand (Alter, zusätzliche Erkrankungen und Medikamente),
 - an den Wünschen und Erwartungen des Patienten.
2. Die Häufigkeit von Untersuchungen zur Überwachung der Krankheitsaktivität sollte individuell festgelegt werden je nach Beschwerden, allgemeinem Gesundheitszustand und verordneten Medikamenten.
3. Zur optimalen Behandlung gehören grundsätzlich nicht-pharmakologische und pharmakologische Therapiemaßnahmen.
4. Die nicht-pharmakologische Therapie sollte Patientenschulung und regelmäßige Bewegungsübungen beinhalten. Die physikalische Therapie kann individuell oder – besser – in Gruppen stattfinden. Patientenorganisationen sind hilfreich.
5. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind Medikamente der ersten Wahl für Spondylitis ankylosans-Patienten mit Schmerzen und Steifheit. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Magen-Darm-Nebenwirkungen sollten nichtselektive NSAR in Kombination mit Magenschutzmitteln oder COX-2-selektive Antirheumatika eingesetzt werden. Das Herz-Kreislauf-Risikoprofil ist bei der Auswahl zu berücksichtigen.
6. Schmerzmittel wie Paracetamol oder Opioide können bei Patienten eingesetzt werden, bei denen NSAR unwirksam oder kontraindiziert oder unverträglich sind.
7. Örtliche Corticosteroid-Injektionen in entzündete Stellen sollten in Betracht gezogen werden. Für die Wirksamkeit einer Corticosteroid-Einnahme bei Patienten mit reinem Wirbelsäulenbefall gibt es keinen Nachweis.
8. Für die Wirksamkeit der Basismedikamente einschließlich Sulfasalazin und Methotrexat zur Behandlung von Wirbelsäulenbeschwerden gibt es ebenfalls keinen Nachweis. Die Wirksamkeit von Sulfasalazin bei peripherer Gelenkbeteiligung ist dagegen nachgewiesen.
9. Eine Anti-TNF-alpha-Therapie sollte bei Patienten durchgeführt werden, die trotz herkömmlicher Therapie eine unverändert hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Hierfür wird eine Orientierung an den ASAS-Empfehlungen (*MBJ* Nr. 95 S. 19, Nr. 102 S. 8 und *Tabelle 2*) vorgeschlagen. Eine Basistherapie vor oder während einer Anti-TNF-alpha-Therapie ist bei Patienten mit reinem Wirbelsäulenbefall nicht erforderlich.
10. Bei Patienten mit therapieresistenten Hüftschmerzen und eindeutigen Zeichen eines Hüftgelenkschadens im Röntgenbild sollte ein Hüftgelenkersatz erwogen werden, unabhängig vom Alter des Patienten.

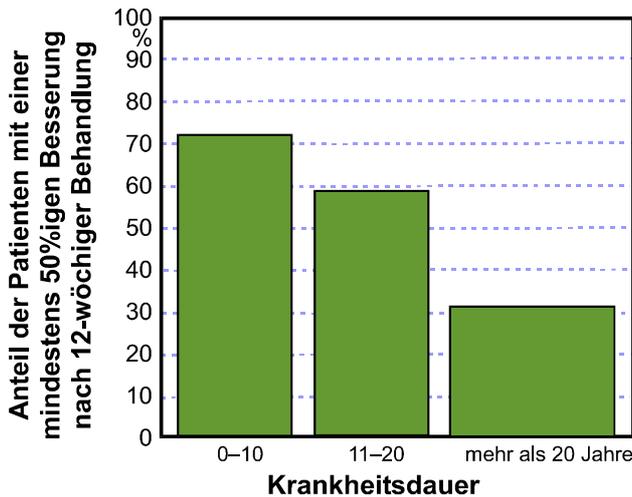


Bild 4: Am wirksamsten ist die Anti-TNF-alpha-Therapie bei Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer.

Quelle: Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2004;63:665-670

Sylvia ROTHEIMER-HERING von der Karl-Aschoff-Klinik in Bad Kreuznach die Ergebnisse zur jährlich wiederholten Radon-Inhalationstherapie des Morbus Bechterew, die unsere Leser teilweise schon aus *MBJ* Nr. 99 S. 23-24 kennen: Patienten mit regelmäßiger Radontherapie hatten nicht nur langfristig weniger Schmerzen, sondern sie konnten auch ihren Bedarf an nichtsteroidalen Antirheumatika (und das damit verbundene Nebenwirkungsrisiko) im Gegensatz zur Vergleichsgruppe deutlich senken. Die damit verbundene Strahlenbelastung, die mit 2,4 Millisievert im Schwankungsbereich der natürlichen jährlichen Strahlenbelastung liegt, wird dadurch mehr als aufgewogen.

Prof. SIEPER und Dr. RUDWALEIT aus Berlin verglichen in einer Studie die Wirksamkeit des COX-2-Hemmers *Celebrex* mit derjenigen des nicht selektiven NSAR *Diclofenac* und bestätigten, dass beide Medikamente gleich wirksam sind. Auch die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen war vergleichbar. Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich waren jedoch bei *Celebrex* deutlich seltener als bei *Diclofenac*.

Frau Dr. Hildrun HAIBEL und drei weitere Verfasser aus Berlin untersuchten in einer Studie, ob das Basismedikament

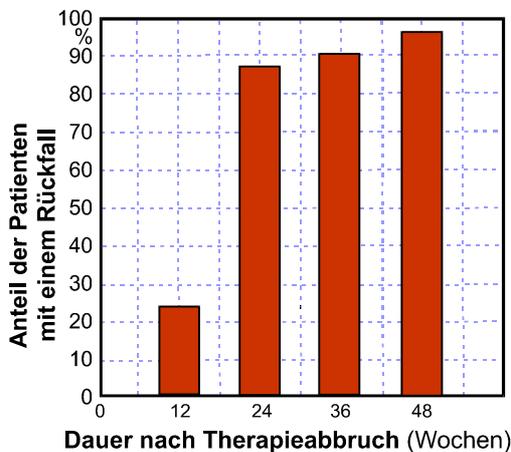


Bild 5: Nachwirkungsdauer der Anti-TNF-alpha-Therapie. Spätestens 24 Wochen (ein halbes Jahr) nach Abbruch der Therapie hatten fast alle Patienten einen Rückfall.

Quelle: Baraliakos et al. Arthritis Res Ther 2005;7:R439-44

Methotrexat, das in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine große Rolle spielt, auch bei der Spondylitis ankylosans wirksam ist, und fanden, dass dies nicht der Fall ist.

Dr. BRANDT aus Herne gab eine Übersicht über den derzeitigen Stand der *Anti-TNF-alpha-Therapie* beim Morbus Bechterew. Er berichtete, dass die Behandlung bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer wirksamer ist als bei Patienten, bei denen der Ausbruch der Krankheit schon mehr als 20 Jahre her ist (Bild 4). Auch die Nachhaltigkeit der Therapie wurde untersucht: Spätestens 24 Wochen (ein halbes Jahr) nach Abbruch der Therapie hatten fast alle Patienten einen Rückfall (Bild 5).

Prof. BRAUN fasste die Ergebnisse mehrerer Studien zur Wirksamkeit der Anti-TNF-alpha-Therapie gegen Iritis zusammen. Die Therapie scheint vorbeugend gegen Iritis-Schübe wirksam zu sein: Unter Placebo zeigten sich durchschnittlich 15,6 Iritisfälle pro 100 Patientenjahre, unter Etanercept (Enbrel) nur 7,9 und unter Infliximab (Remicade) nur 3,4 Iritisfälle pro 100 Patientenjahre.

Matthias WITT und vier weitere Wissenschaftler von der Universität München berichteten von einem Morbus-Bechterew-Patienten, der seit 2001 mit gutem Erfolg mit *Infliximab* behandelt wird. Er zog sich 2004 beim Klettern auf Mallorca eine kleine Bagatellverletzung am Knie zu, die sich im Laufe von 7 Monaten zu einem handtellergroßen Geschwür vergrößerte. Nach langer vergeblicher Suche wurde im Tropeninstitut der Universität eine Infektion mit dem Einzeller *Leishmania* festgestellt, der durch Stechmücken übertragen wird. Möglicherweise hat die Anti-TNF-alpha-Therapie durch die Unterdrückung des Immunsystems die Infektion begünstigt. Durch Unterbrechung der Therapie und Behandlung mit Antibiotika konnte das Geschwür zum Abheilen gebracht werden.

Als drittes TNF-alpha-blockierendes Medikament ist seit kurzem das Medikament *Adalimumab* (Handelsname *Humira*) der Firma Abbott im Handel, das im Gegensatz zu *Infliximab* kein Mauseiweiß enthält. Frau Dr. Hildrun HAIBEL und weitere Verfasser aus Berlin wiesen in einer einjährigen



Bild 3: Prof. Dr. Jürgen Braun (links) und Frau Dr. Hildrun HAIBEL (rechts), Mitarbeiterin von Prof. Sieper in Berlin, die ebenfalls mit wichtigen Studienergebnissen zur Spondylitis-ankylosans-Literatur beitrug.

Studie nach, dass dieser TNF-alpha-Blocker, der bis jetzt nur zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, auch bei der Spondylitis ankylosans wirksam ist. Die Zulassung für Morbus Bechterew wird im Frühjahr 2006 erwartet. Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen hatte sich die Krankheitsaktivität (BASDAI) bei 60% der Behandelten um mindestens 50% reduziert und bei 47% der Behandelten sogar um mindestens 70%.

Frau Prof. Dr. Angela ZINK sammelt im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin im Rahmen einer Anwendungsstudie die Meldungen aller Rheumatologen in Deutschland über den Einsatz molekularbiologisch hergestellter Medikamente („Biologica“, z.B. Anti-TNF-alpha-Medikamente). Ihre Schlussfolgerungen stellte sie in 10 „Lektionen“ dar (*siehe nebenstehenden Kasten*).

Eigene wissenschaftliche Beiträge

Mit drei Posterpräsentationen war auch *MBJ*-Redakteur Professor Dr. Ernst FELDTKELLER im wissenschaftlichen Programm des Kongresses vertreten:

1. Unter der Überschrift „*Krankheitsaktivität und medikamentöse Therapie bei Spondylitis ankylosans*“ stellte er gemeinsam mit DVMB-Geschäftsführer Ludwig HAMMEL und Prof. Dr. Herbert KELLNER die Ergebnisse der DVMB-Patientenbefragung von 2004 (*MBJ* Nr. 100 S. 22–25) vor. Eine wissenschaftliche Veröffentlichung erschien kürzlich in der Zeitschrift *Aktuelle Rheumatologie*;
2. unter der Überschrift „*Ein analoger Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) zur Dokumentation der Beweglichkeit bei Spondylitis ankylosans*“ schlug Prof. Feldtkeller gemeinsam mit Dr. Robert LANDEWÉ und Prof. Dr. Désirée VAN DER HEIJDE von der Universität Maastricht (Niederlande) eine praktischere Definition des BASMI vor (*Bechterew-Brief* Nr. 88 S. 17–21, *siehe auch DVMB-Schriftenreihe Heft 13*);
3. unter der Überschrift „*Erleichterte Bestimmung der befundabhängigen Wahrscheinlichkeit einer Spondylitis ankylosans*“ präsentierte er gemeinsam mit Dr. RUDWALEIT und Prof. SIEPER aus Berlin eine Kurve, die bis jetzt nur im *Heft 13 der DVMB-Schriftenreihe* und in den Internetseiten der DVMB zu sehen ist und an der Rheumatologen besonders leicht für einen Patienten auf Grund ihrer Befunde die Wahrscheinlichkeit eines Morbus Bechterew ablesen können. Ein Ausdruck dieser Internetseite und ein Kärtchen für die Kitteltasche wurden am DVMB-Stand des Kongresses verteilt.

Wie jedes Jahr beim Rheumatologenkongress fand dabei auch die Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie statt. Bei ihr wurde beschlossen, Professor Feldtkeller, der seit 1998 mit 20 wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Buchbeiträgen wesentliches zur Rheumaforschung beigetragen hat, als ordentliches Mitglied in die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie aufzunehmen.

Und noch bedeutsamer: Die im *MBJ* schon oft erwähnte *Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group* (ASAS) ernannte ihn zum *Associate Member*, so dass er in Zukunft an den Beratungen dieses internationalen Kreises von Morbus-Bechterew-Forschern teilnehmen kann. 

Wer das Treppensteigen nicht scheut, kann jetzt wieder von der Spitze der Frauenkirche aus den Blick über die Kuppeln der Kunstakademie auf die Elbbrücken genießen.

Lehren aus der Anwendungsstudie molekularbiologisch hergestellter Medikamente („Biologica“) bei rheumatischen Erkrankungen:

Lektion 1: Zwischen dem Medikamenteneinsatz im wirklichen Leben und den Zulassungsstudien gibt es einen bedeutenden Unterschied: Mehr als $\frac{2}{3}$ aller mit Anti-TNF-alpha-Medikamenten behandelten Patienten wären von einer Zulassungsstudie ausgeschlossen worden, weil sie nebenbei eine andere Krankheit haben oder die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Lektion 2: Die Wirksamkeit der Medikamente ist bei Patienten, die in eine Zulassungsstudie nicht eingeschlossen worden wären, geringer als bei den Teilnehmern von Zulassungsstudien.

Lektion 3: Die Chancen einer wesentlichen Besserung sind bei der Behandlung mit Biologica größer als bei der Behandlung mit herkömmlichen Basismedikamenten.

Lektion 4: Die Behandlung wird im wirklichen Leben häufiger abgebrochen als bei Zulassungsstudien.

Lektion 5: Die Kombination aus TNF-alpha-Blocker und Methotrexat ist (bei rheumatoider Arthritis!) wirksamer als jedes einzelne Medikament (gilt nicht für Morbus Bechterew, *siehe Kasten auf S. 24 und MBJ* Nr. 94 S. 15).

Lektion 6: Wenn sich eines der Medikamente bei einem Patienten als zu wenig wirksam erweist, kann die Behandlung mit einem anderen Biologicum erfolgreich sein.

Lektion 7: Die Häufigkeit schwerer Infektionen unterscheidet sich nicht zwischen Zulassungsstudien und wirklichem Leben.

Lektion 8: Die Häufigkeit einer Tuberkulose hängt von der Qualität der Voruntersuchungen und von der Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung ab.

Lektion 9: Obwohl in den drei Beobachtungsregistern weltweit 15 000 Patientenjahre erfasst sind, reicht dies nicht aus, um eindeutig zu klären, ob das Lymphom-Risiko (Krebs-Risiko) durch Biologica erhöht wird.

Lektion 10: Solche Beobachtungsstudien sind unerlässlich, um zu klären, wie sich Biologica im wirklichen Leben bewähren. Über Erfahrungen bei Schwangeren, Kindern sowie Patienten mit Herz- und anderen schweren Krankheiten sind unbedingt noch mehr Daten erforderlich.

