

Moderne Therapie in der Rheumatologie

F. Wermelinger 15.6.2017

 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie

Panta rhei

ῥεῦμα: *rheuma*
,*Strömung*, *Fluss*

Rheumatologie – *Lehre* der Erkrankungen des Bewegungsapparates

Störungen des Bewegungsapparates

Biomechanische Störung

Entzündliche Störung

Beteiligung Innerer Organe

Rheumatologie – *Lehre* der Erkrankungen des Bewegungsapparates

~~Störungen des Bewegungsapparates~~

Rehabilitation

Biomechanische Störung

Entzündliche Störung

Beteiligung Innerer Organe

Therapie: Medikamente –Ja!...aber nicht nur!!

- Physiotherapie: Pilates, Körperwahrnehmung (BBAT)...

- Ergotherapie: Gelenkschutz, Kälteschutz, Hilfsmittel-

Beratung

- Pflegeberatung: Sicca-Syndrom, Hautpflege, Wundpflege

Jahrtausendwende

**Therapeutische
Revolution: *Biologica***

Monoklonale Antikörper und Immunzell-’Blocker’

- Gegen:
 - Proinflammatorische Cytokine (Interleukine, IL): TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23
 - Immunzellen: CD 20-B-Lymphozyten, Januskinase-Inhibitoren der T-Lymphozyten
- *Zulassung für Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritiden, Psoriasis-Arthritis und ANCA-Vaskulitiden , autoinflammatorische Syndrome*
- **Limitationen**:
 - Erfüllt: Leistungspflicht der KK
 - Nicht erfüllt: ‘Off-label-Therapie’: Kostengutsprache gesuch

‘Alte’ Medikamente sind nicht veraltet – Neueste nicht immer besser

- ***1898: Aspirin (Felix Hoffmann, Bayer)***
- ***1950: Glukokortikoide (‘Cortison’)***
- ***1969er: Chloroquine***
- ***1970er: Methotrexat***

Arthrose

- **Primär:** Degeneration, Alterungsprozess
 - Wirbelsäule, periphere Gelenke
- **Sekundär:** Metabolische Arthropathien
 - Kristallerkrankungen, Stoffwechsel-
Erkrankungen
 - Gicht, Pseudogicht (CPPD-Arthropathie),
Hämochromatose



Primäre Fingerpolyarthrose

Rhizarthrose

Bouchardarthrose

Heberdenarthrose





02.22 18. I

Rheumatologie
Inselspital
29.05.08
10.24



FLUORO

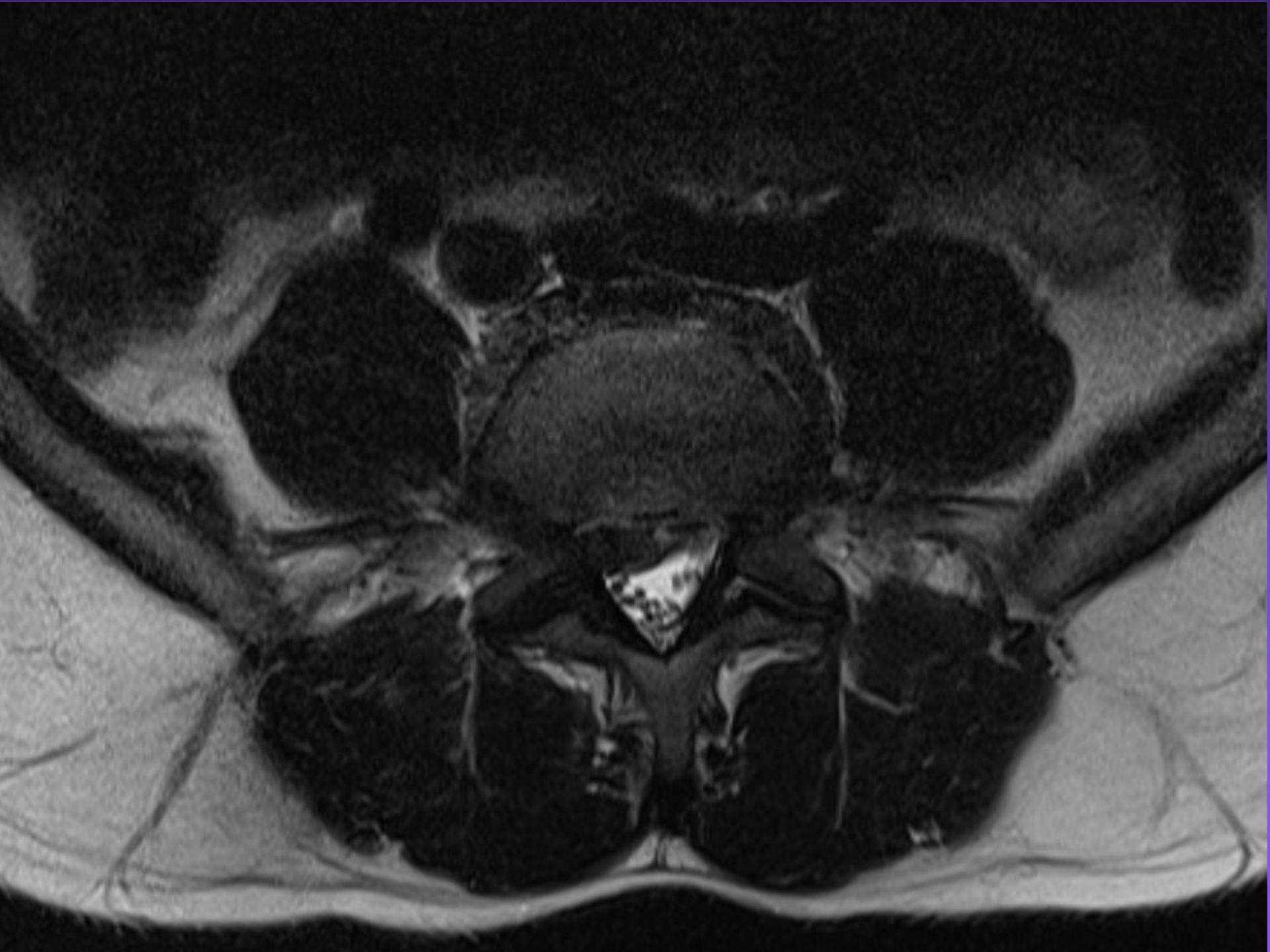
AVG 2
C 085 8 127
3 FR/S
CINE 003



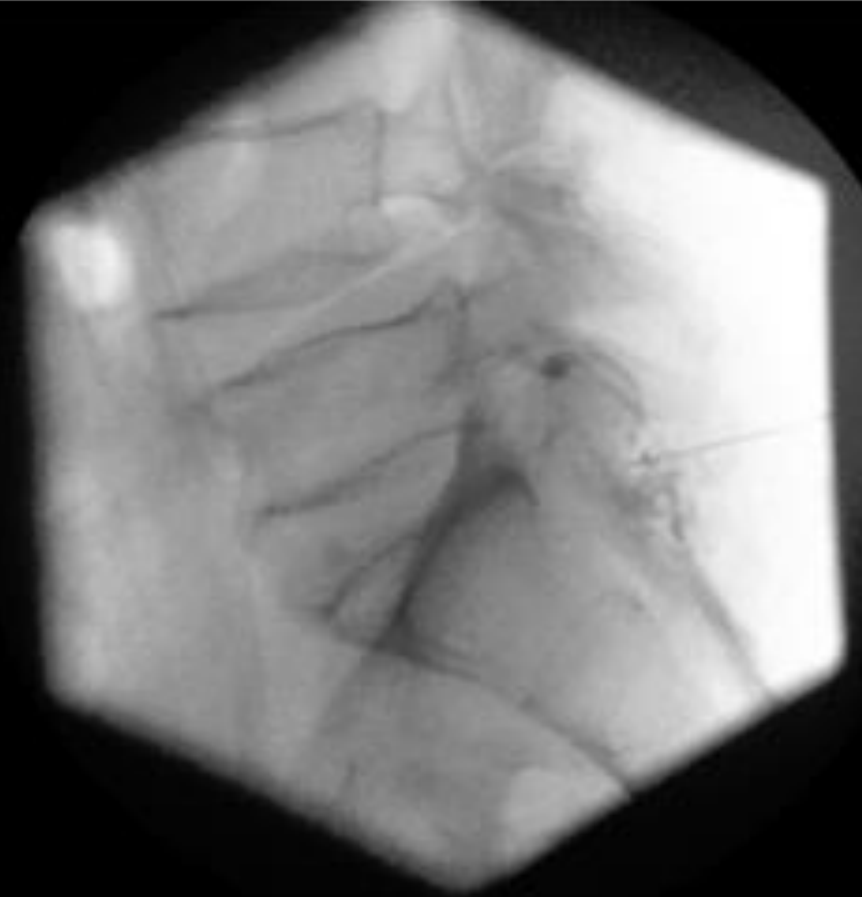
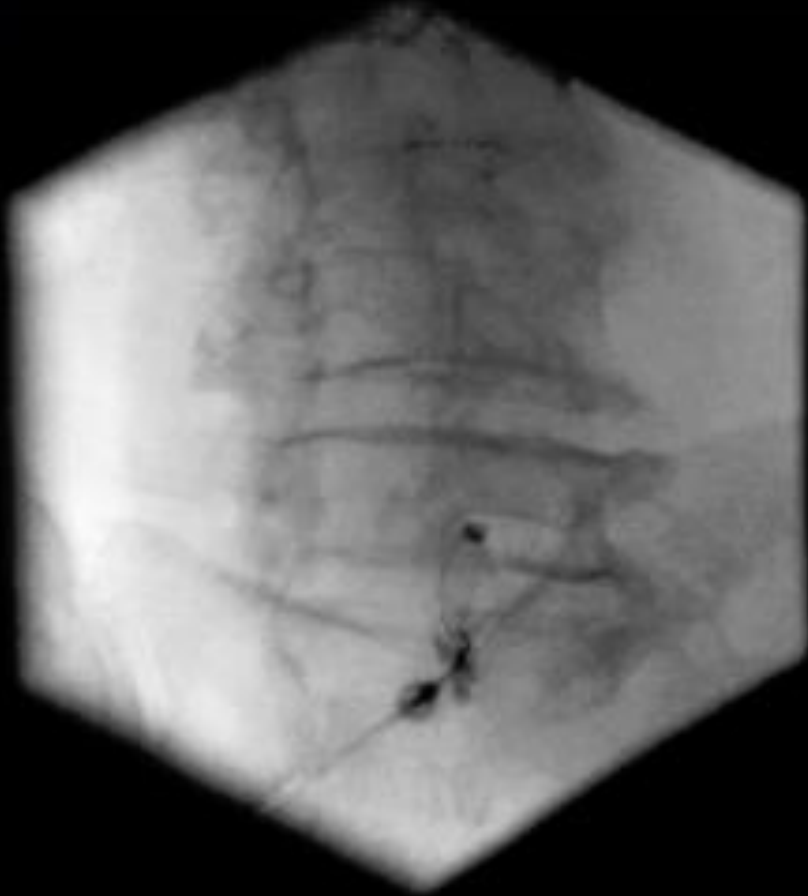


R

P



BV-kontrollierte Interventionen an der Wirbelsäule



Arthritis

• ***Mono-, Oligo-, Polyarthrit***

Immunologisch-entzündlich

metabolisch/Kristalle

septisch

«*Polyarthrititis*»

- *Rheumatoide Arthritis (RA)* – «chronische Polyarthrititis»
- *Polyarthrititis bei Konnektivitiden*
- *Spondyloarthritiden*
 - *Entzündliche WS-Erkrankungen +/- periphere Arthritis*
- *Kristallerkrankungen*
- *Psoriasisarthritis*
- *Septisch/bakteriell*
- *Autoinflammatorische Syndrome* (sehr selten, genetische Mutationen)

Differentialdiagnose einer Polyarthrititis 1

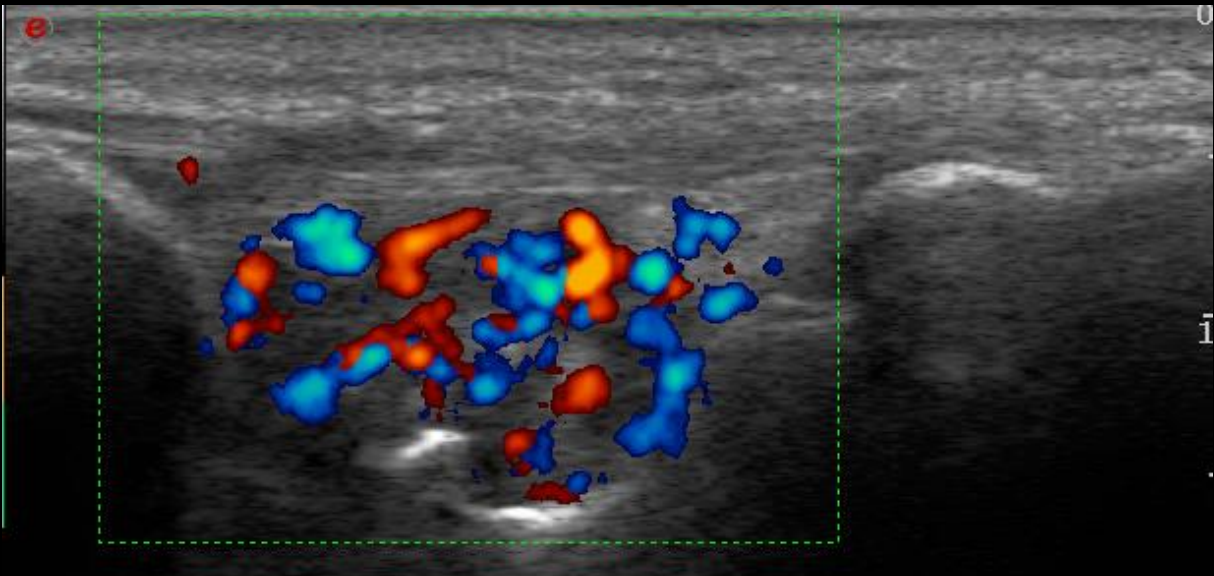
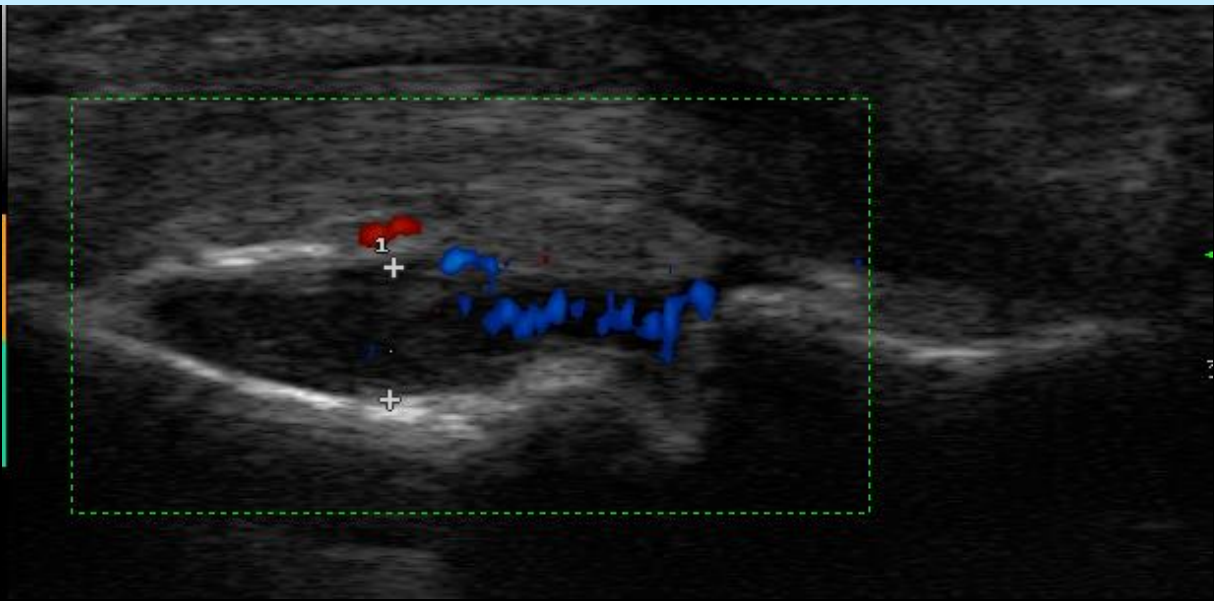
- Rheumatoide Arthritis (RA), Juvenile chronische Arthritis (JCA)
- Systemischer Lupus erythematodes (Jaccoud-Arthropathie), andere Konnektivitiden
- Sjögren-Syndrom
- Spondylarthropathien mit peripherem Gelenksbefall
- Psoriasis arthropathica
- Infekt-reaktive Arthritis
- „Pseudorheumatoide“ Calcium-Pyrophosphat- (CPPD)-Erkrankung (primär/idiopathisch, sekundär)
- Urat-Arthropathie/polyartikuläre Gicht

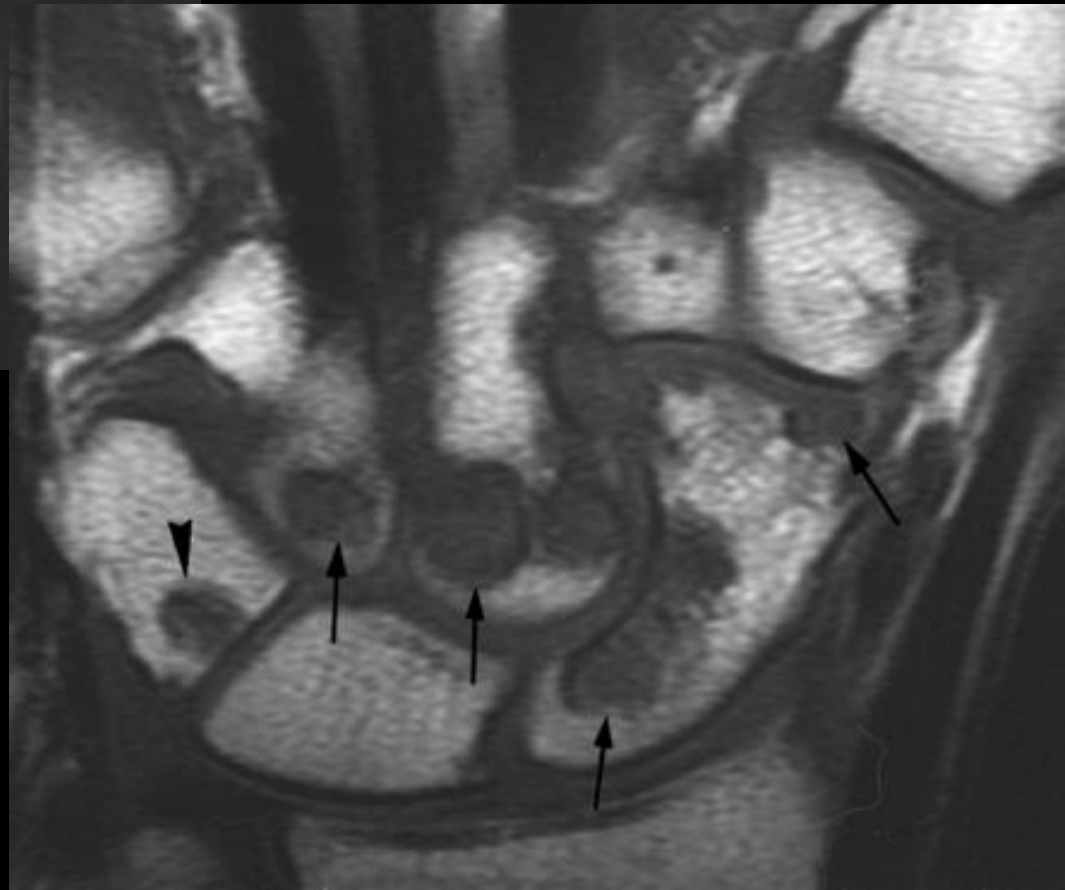
Differentialdiagnose einer Polyarthrititis 2

- ***Still-Syndrom des Erwachsenen***
- ***Sarkoidose***
- ***Virale Arthritiden***
- ***Thropheryma Whippelii-Infektion***
- ***Paraneoplastische Arthritiden***
- ***Autoinflammatorische genetische Syndrome***

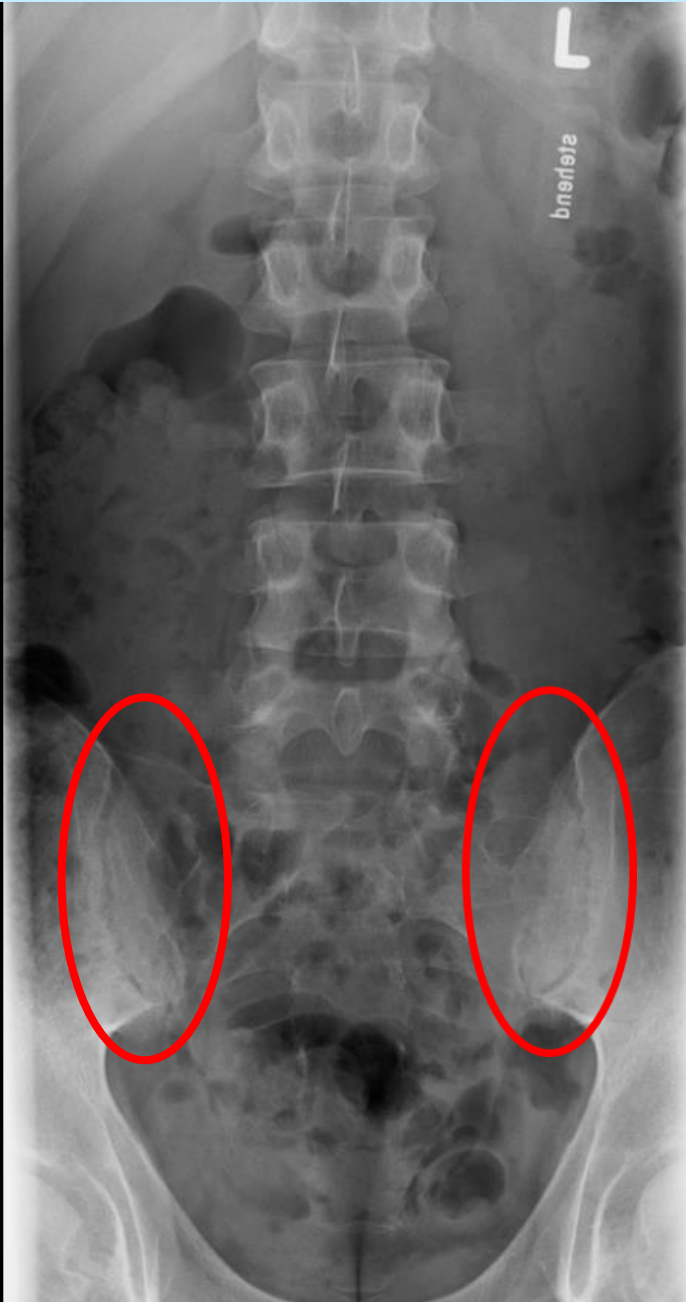
Reumatoide Arthritis?

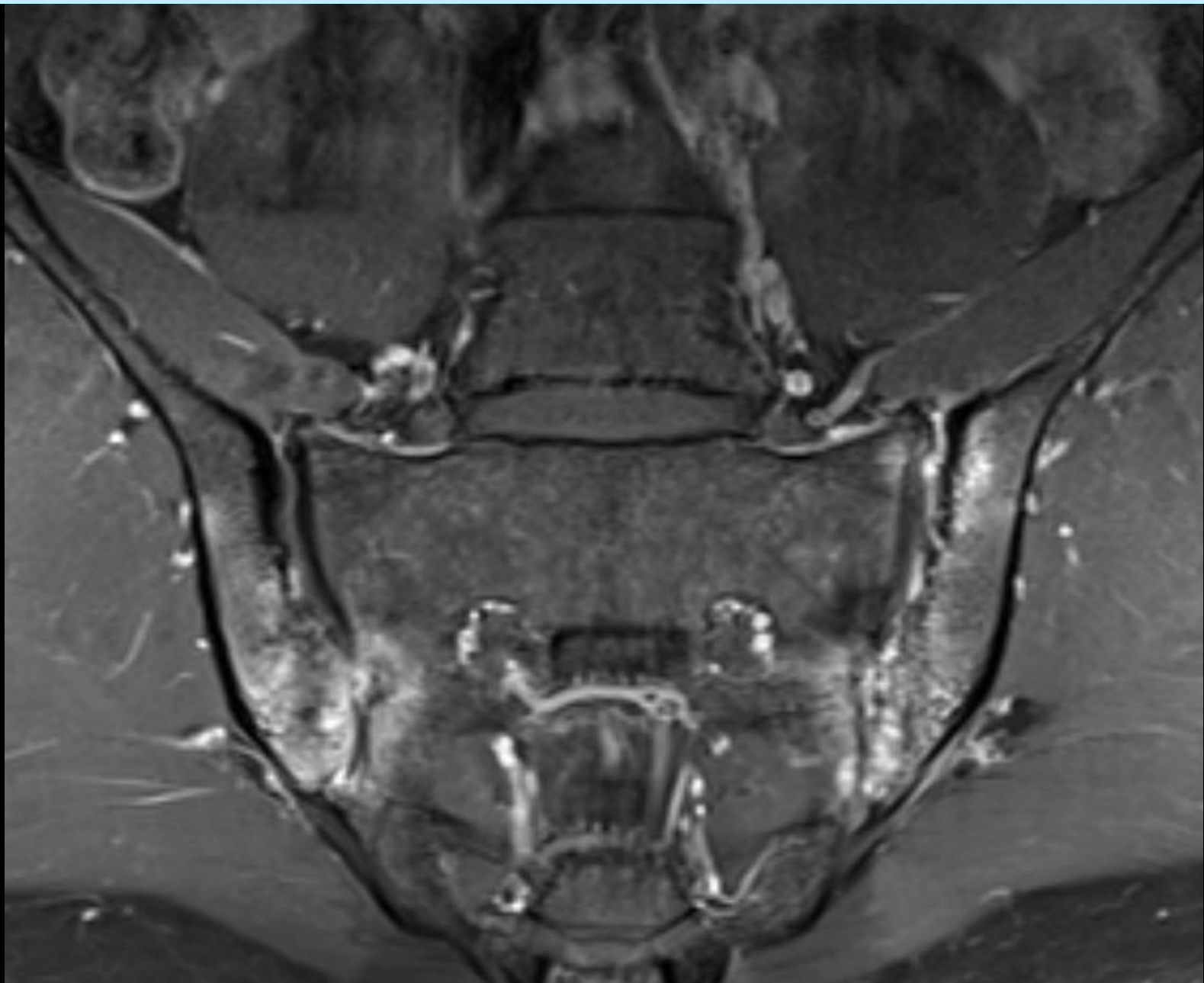










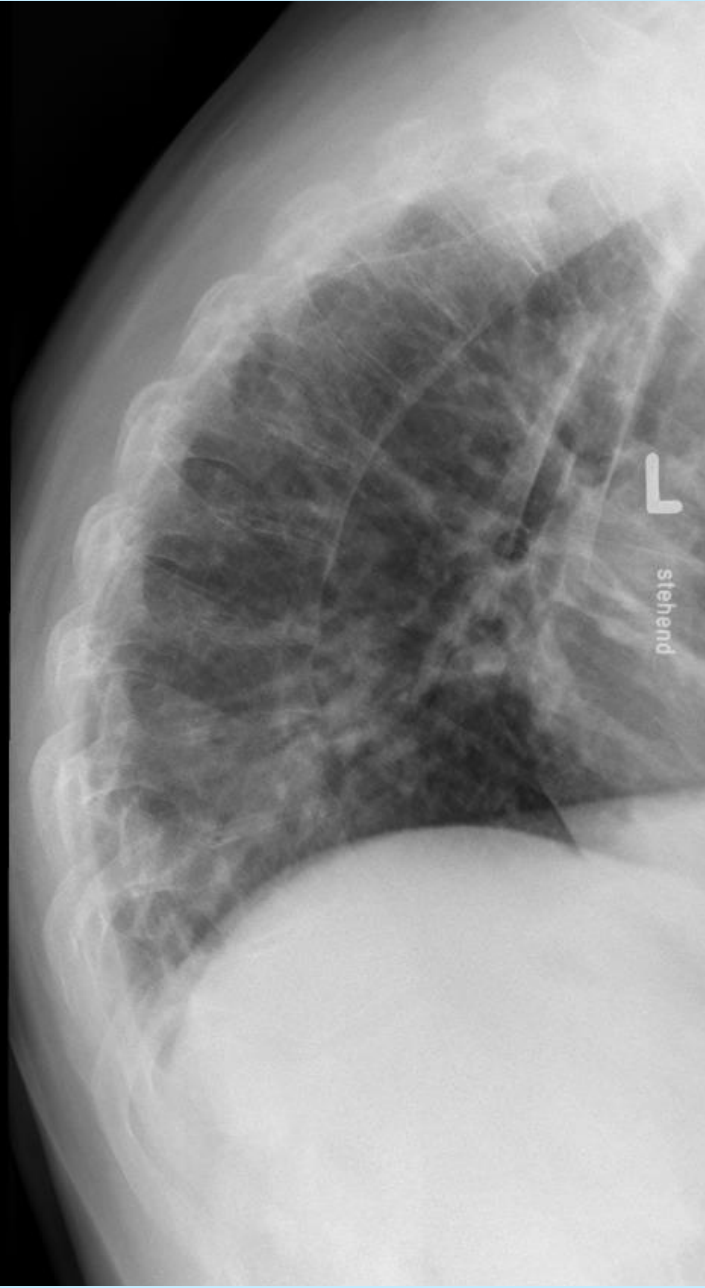




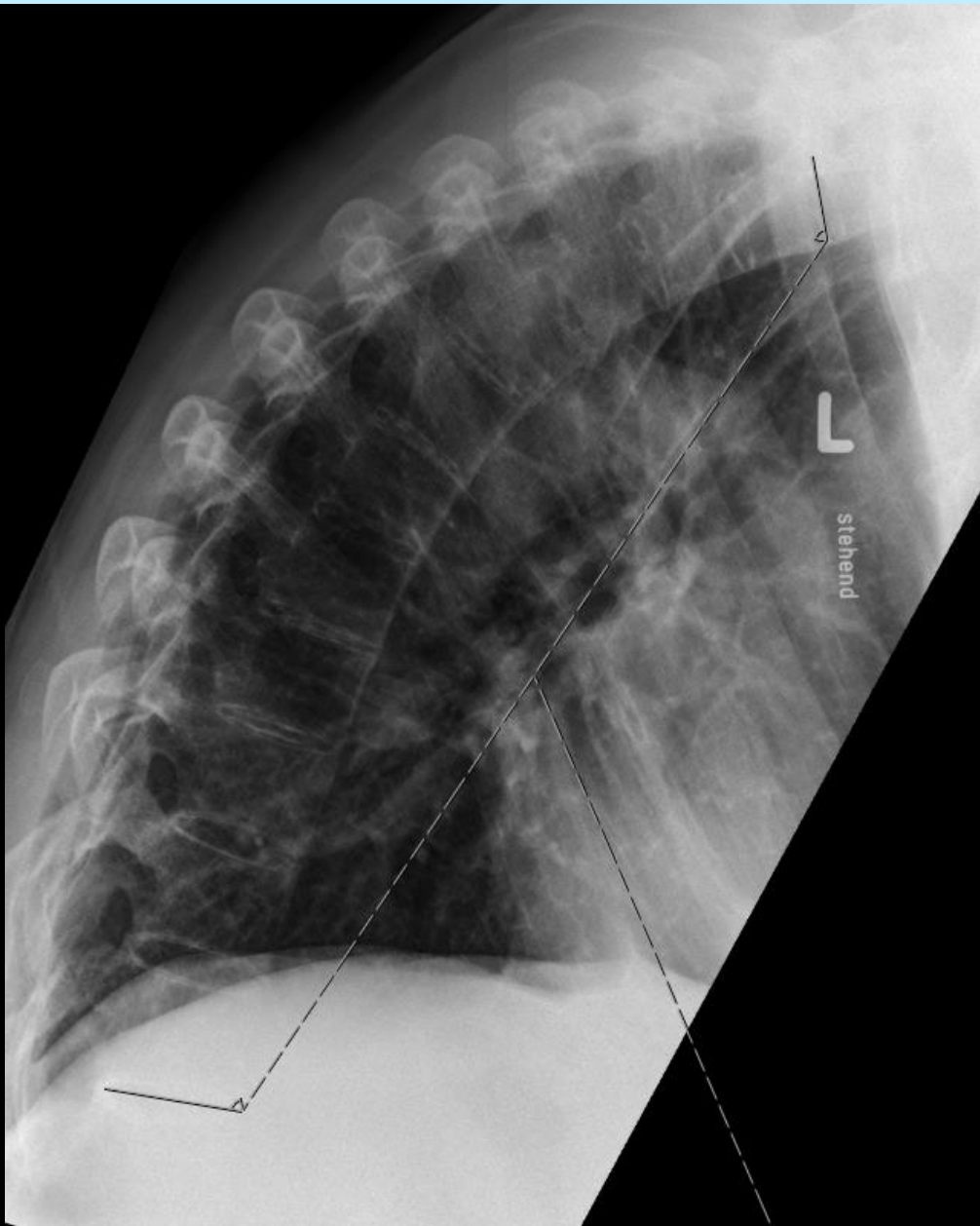


R

stehend







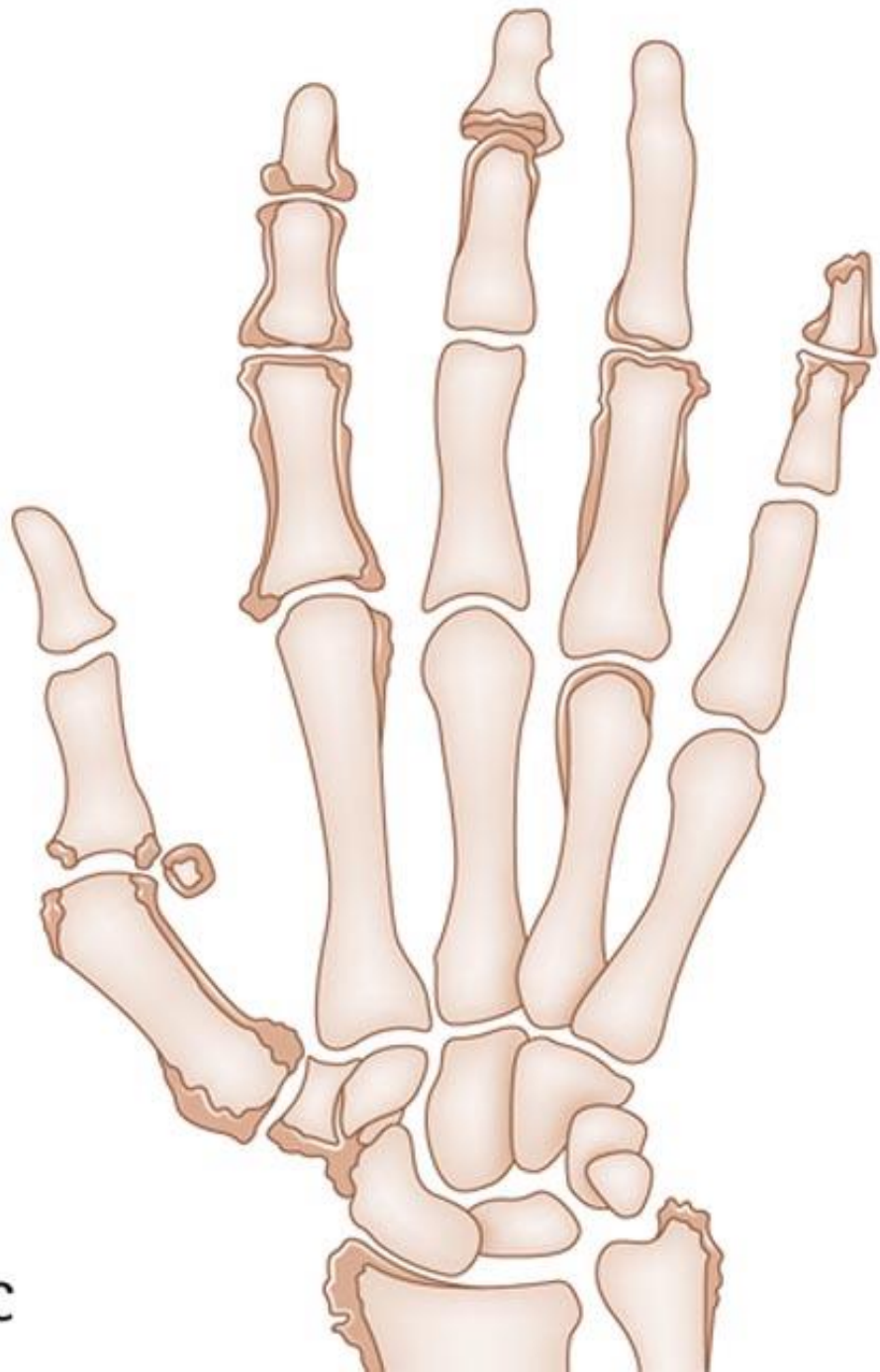


766 mm

33.0°(142.0°)







c

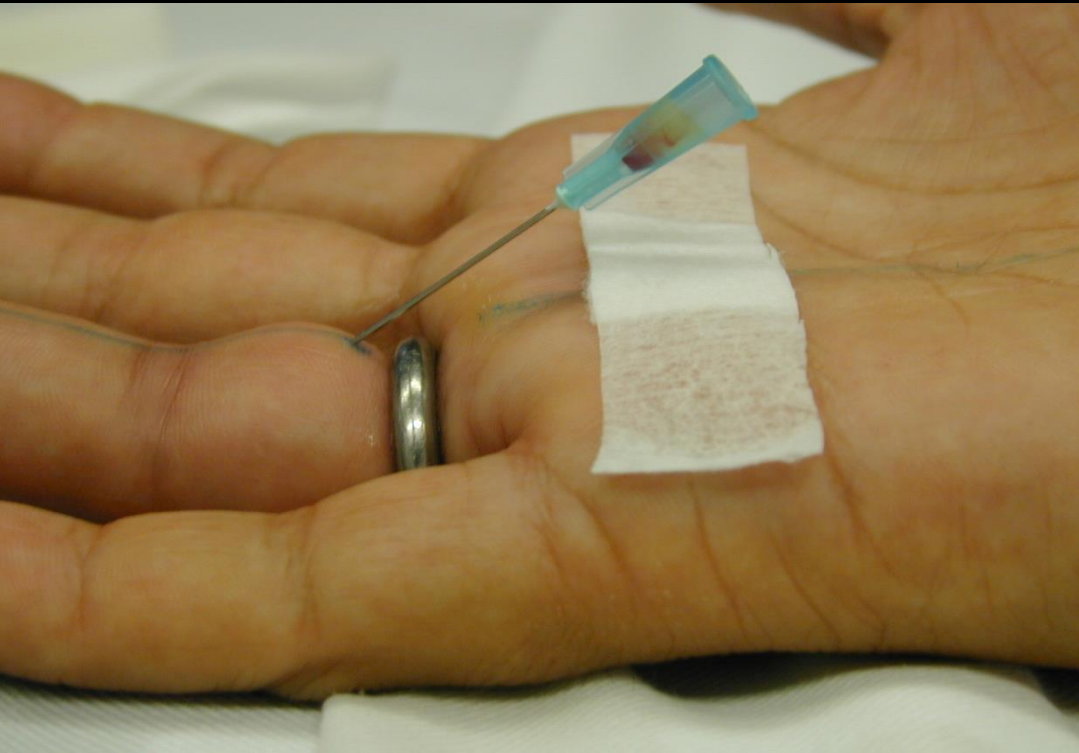
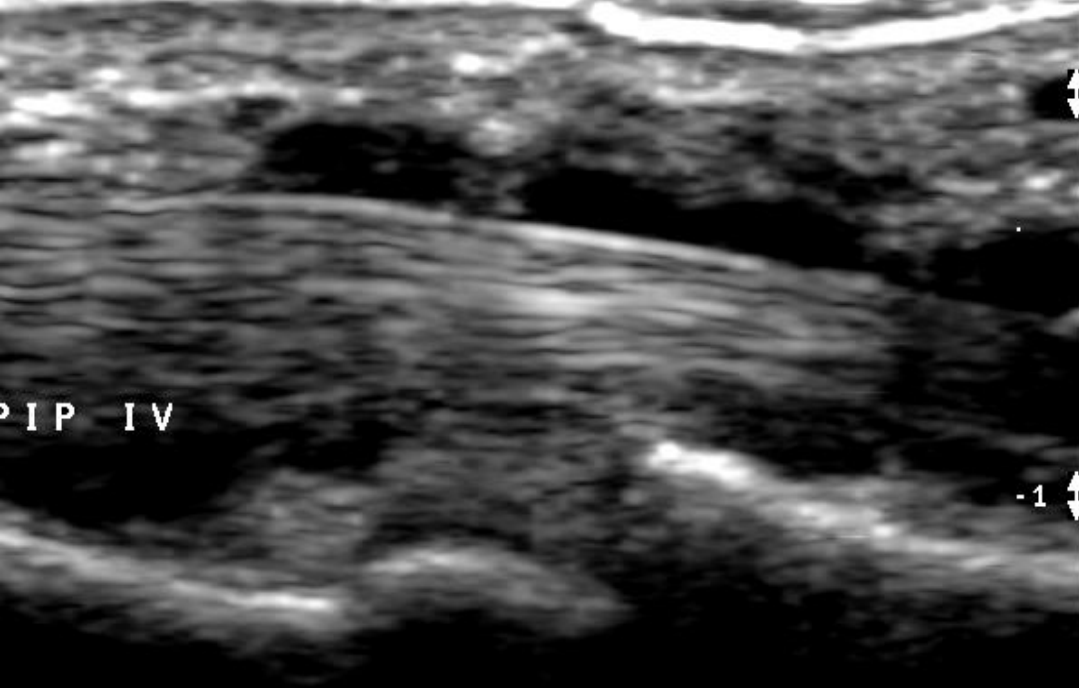
Monoklonale Antikörper und Immunzell-’Blocker’

- Gegen:
 - Proinflammatorische Cytokine (Interleukine, IL): TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23
 - Immunzellen: CD 20-B-Lymphozyten, Januskinase-Inhibitoren der T-Lymphozyten
- *Zulassung für Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritiden, Psoriasis-Arthritis und ANCA-Vaskulitiden , autoinflammatorische Syndrome*
- **’Limitationen’**:
 - Erfüllt: Leistungspflicht der KK
 - Nicht erfüllt: ‘Off-label-Therapie’: Kostengutsprachegesuch





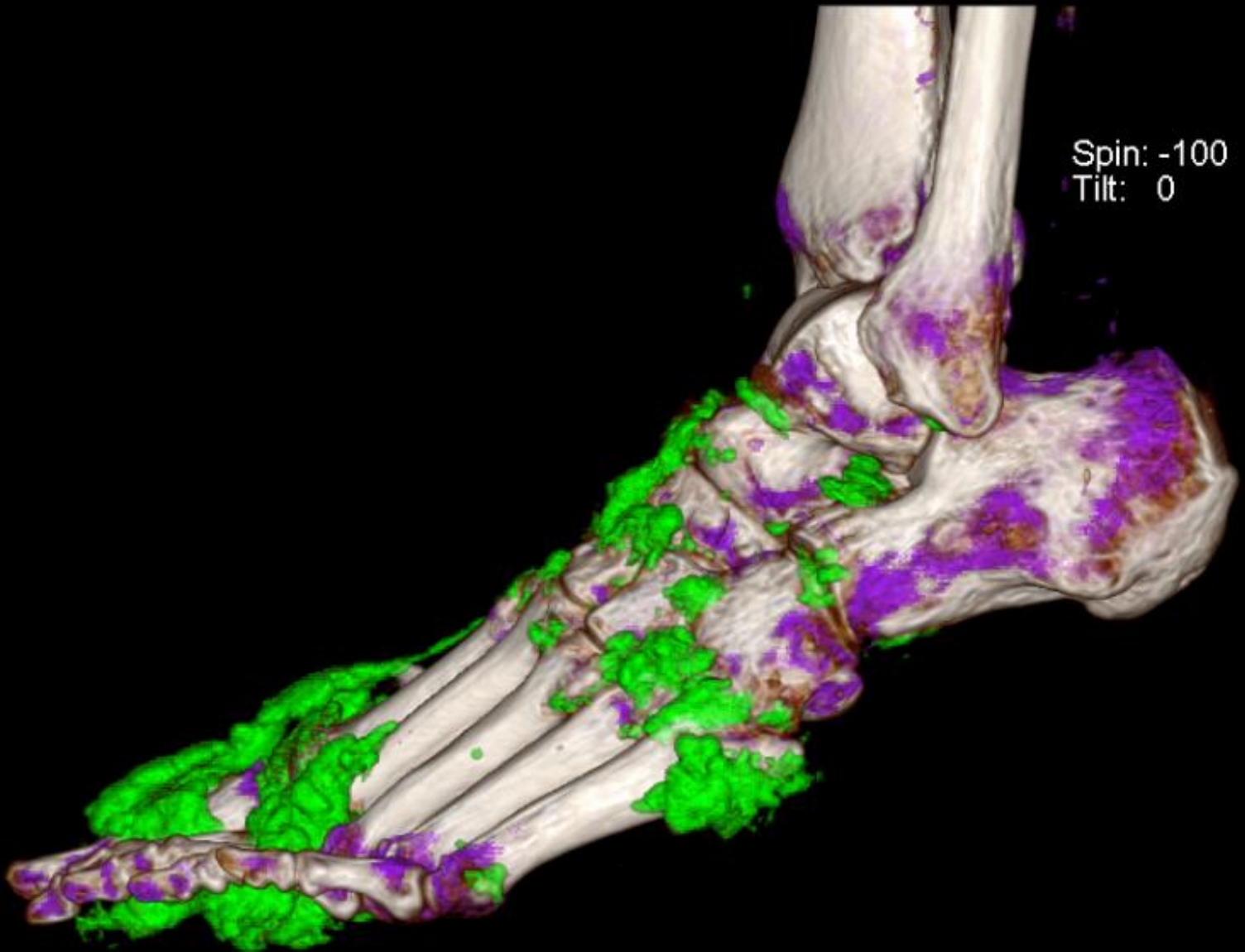




Tophöse Gicht







Spin: -100
Tilt: 0



Gicht, rechte Hand von palmar, Amputation wegen infizierter Gicht extern erfolgt



Herr M, 76 Jahre,
vor Fasturtec



Herr M, 76 Jahre,
11 Tage nach Fasturtec (7.5 mg/d i.v.)



Interleukin-1 as a therapeutic target in gout

Alexandre Dumusc and Alexander So

Purpose of review

To give an overview of current evidence for interleukin (IL)-1 blockade in the management of gout.

Recent findings

Three IL-1 blockers are currently available for clinical use: anakinra, rilonacept and canakinumab. Recent studies have focused on drugs with a long half-life: rilonacept and canakinumab. For treatment of acute gouty arthritis, three randomized controlled trials (RCTs) showed efficacy of canakinumab with some safety concerns and one RCT failed to show efficacy of rilonacept. For prevention of gout flare when starting uric acid lowering therapy (ULT), four RCTs showed efficacy of rilonacept and one RCT showed efficacy of canakinumab.

Summary

There is sufficient evidence supporting the use of IL-1 blockers for treatment of acute gouty arthritis or for prevention of gout flares when starting ULT in selected patients, with contraindications or intolerance to conventional therapy. More data are needed to assess safety and to specify their use in routine practice.

Keywords

anakinra, canakinumab, gout, interleukin-1, inflammasome, rilonacept

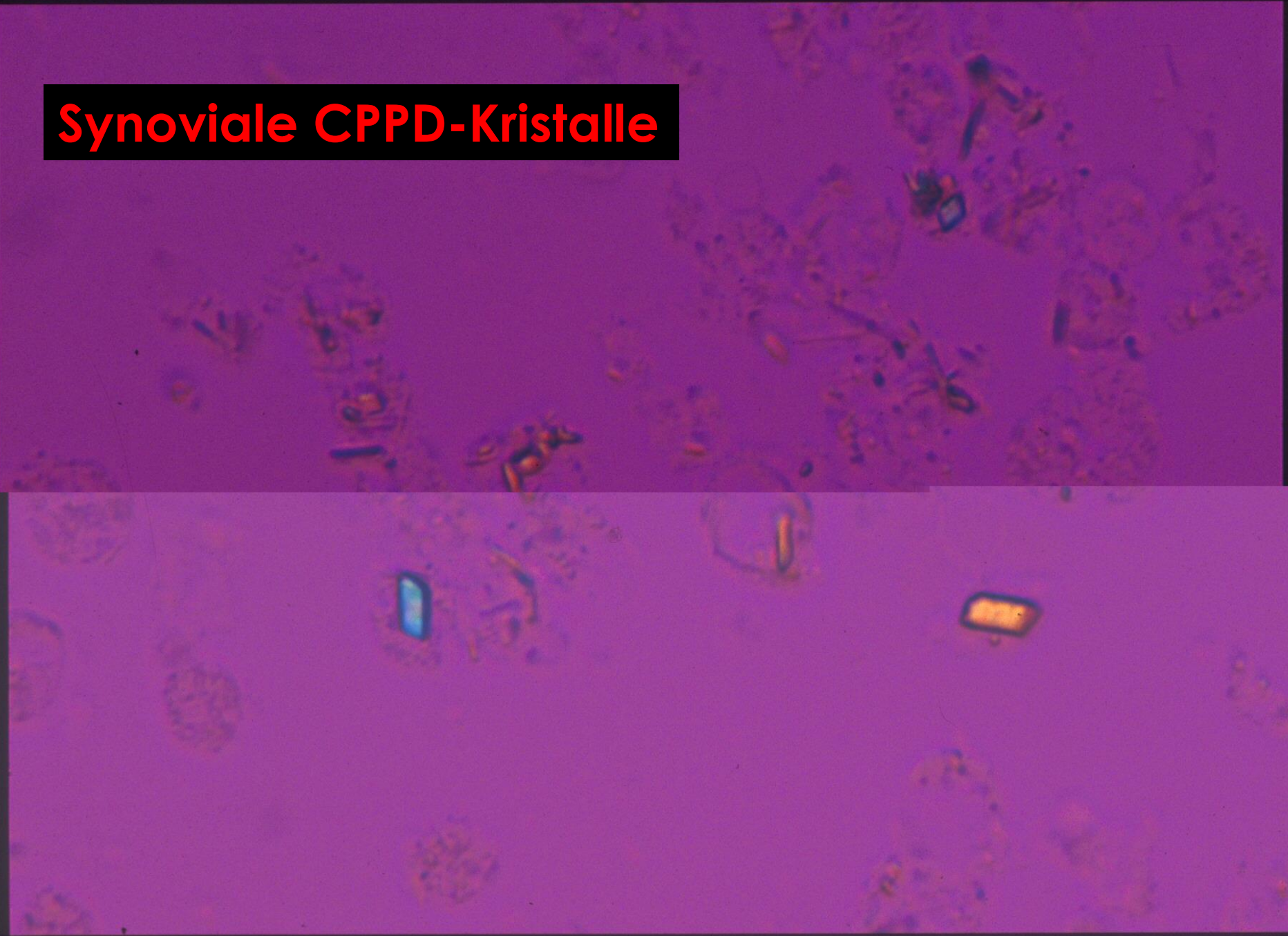
Neue Therapie-Strategien der Gicht

- **Anti-IL-1-Strategie**

- **Anakinra (Kineret®)** (IL-1-Rezeptorantagonist): Erfolgreiche GC-freie Schubbehandlung 100mg s.c. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen – je früher desto zuverlässiger
- Keine Leistungspflicht der KK, 1 Spritze CHF 45.-
- Kostengutspracheverhalten nach positivem Therapieversuch je nach KK erratisch positiv oder ablehnend
- **Canakinumab (Ilaris®)** 150mg Amp. **CHF 14111.70**
- Zuverlässige Schub-Kupierung und Rezidivprophylaxe bei der schweren Gicht
- 'off-label', keine Leistungspflicht der KK
- **Rilonacept (Arcalyst®)**
- **Febuxostat (Adenuric®)** Leistungspflicht bei tophöser Gicht oder Allopurinol-Unverträglichkeit



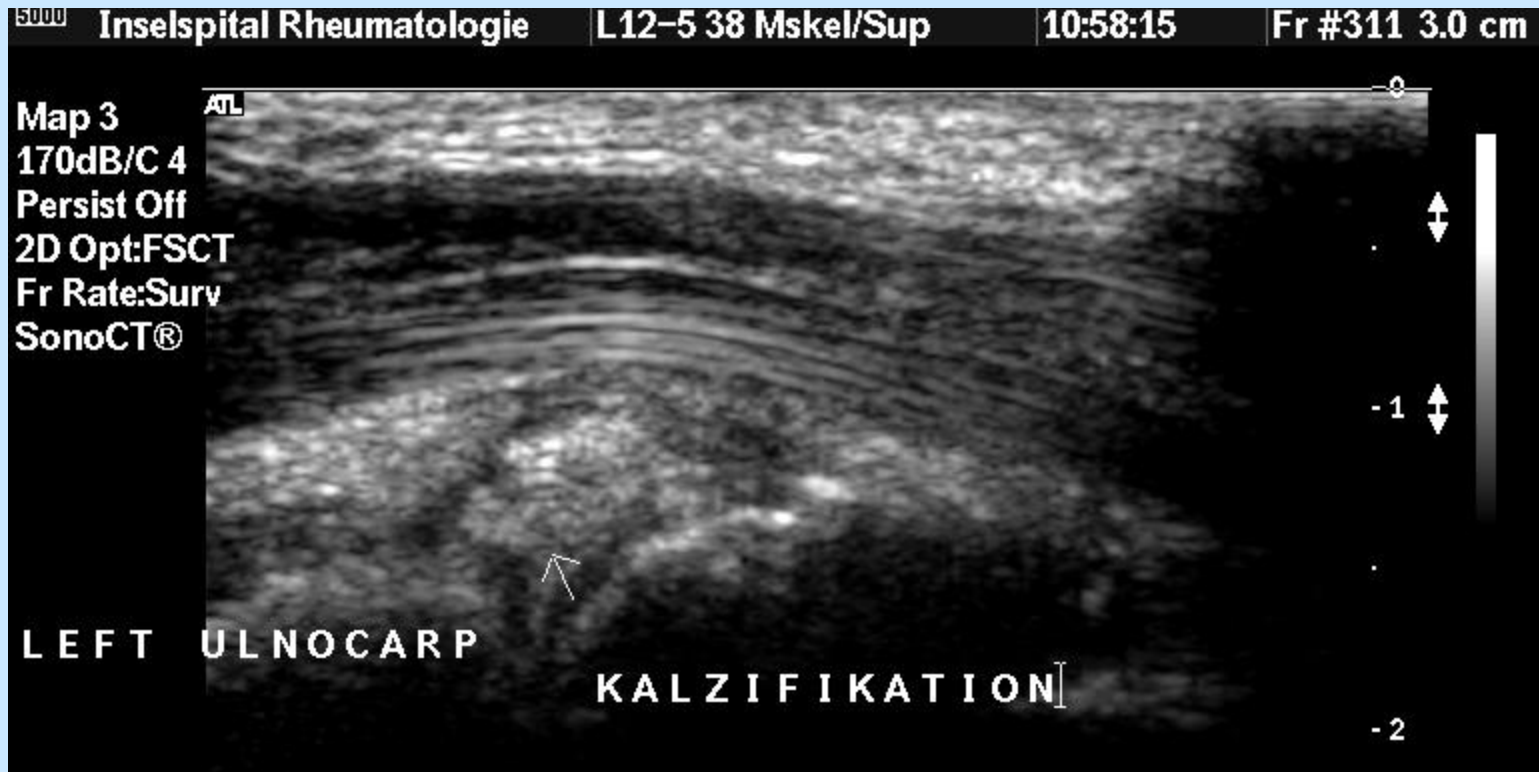
Synoviale CPPD-Kristalle







CPPD-Arthropathie Handgelenk



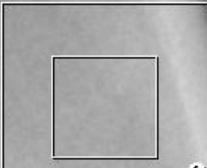
CPPD-Arthropathie AC-Gelenk





F:
23 mAs
66 kV
Bild-Nr.: 1
Bild 1 von 1

07.05.2010 11:17:01

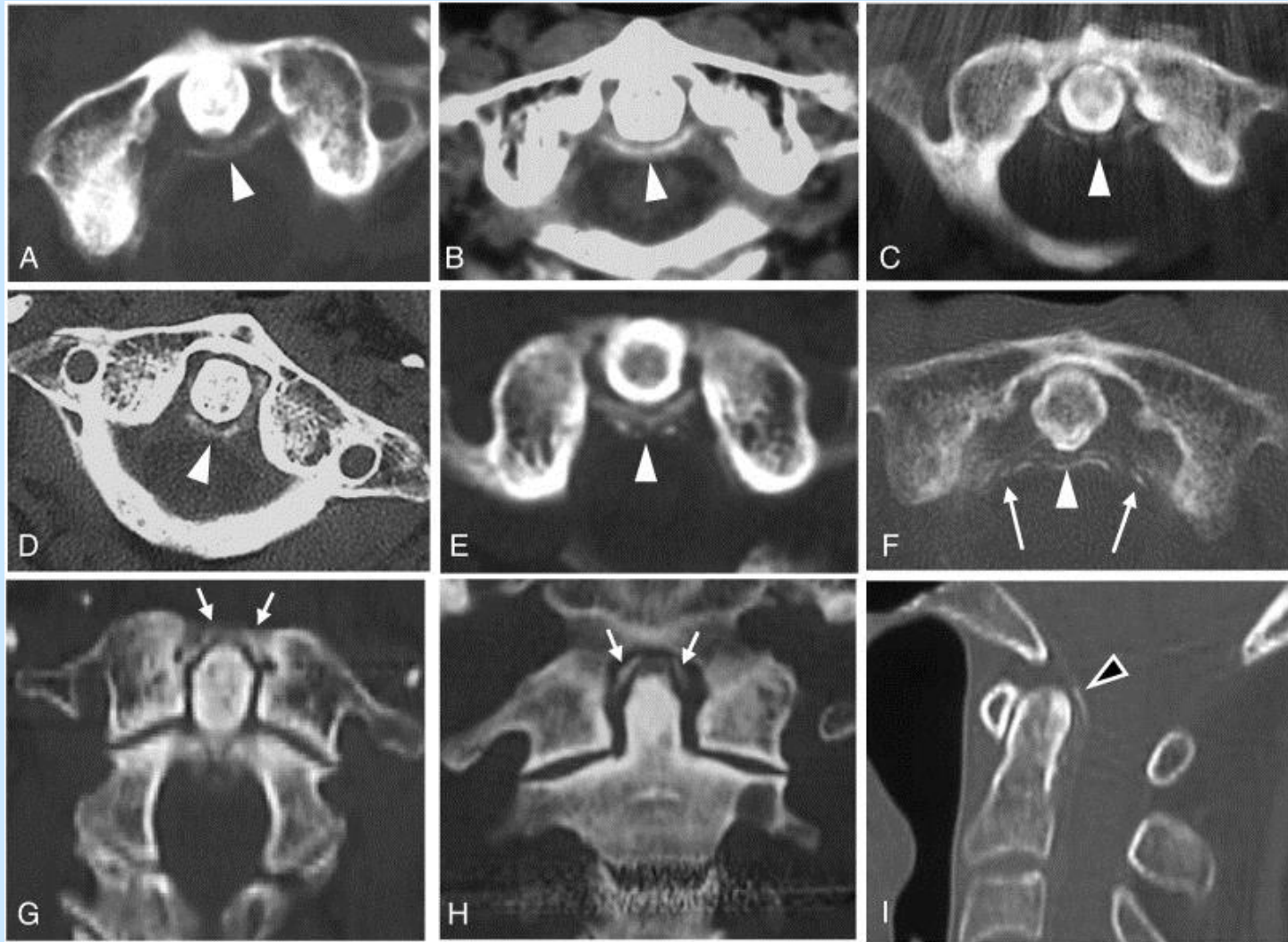




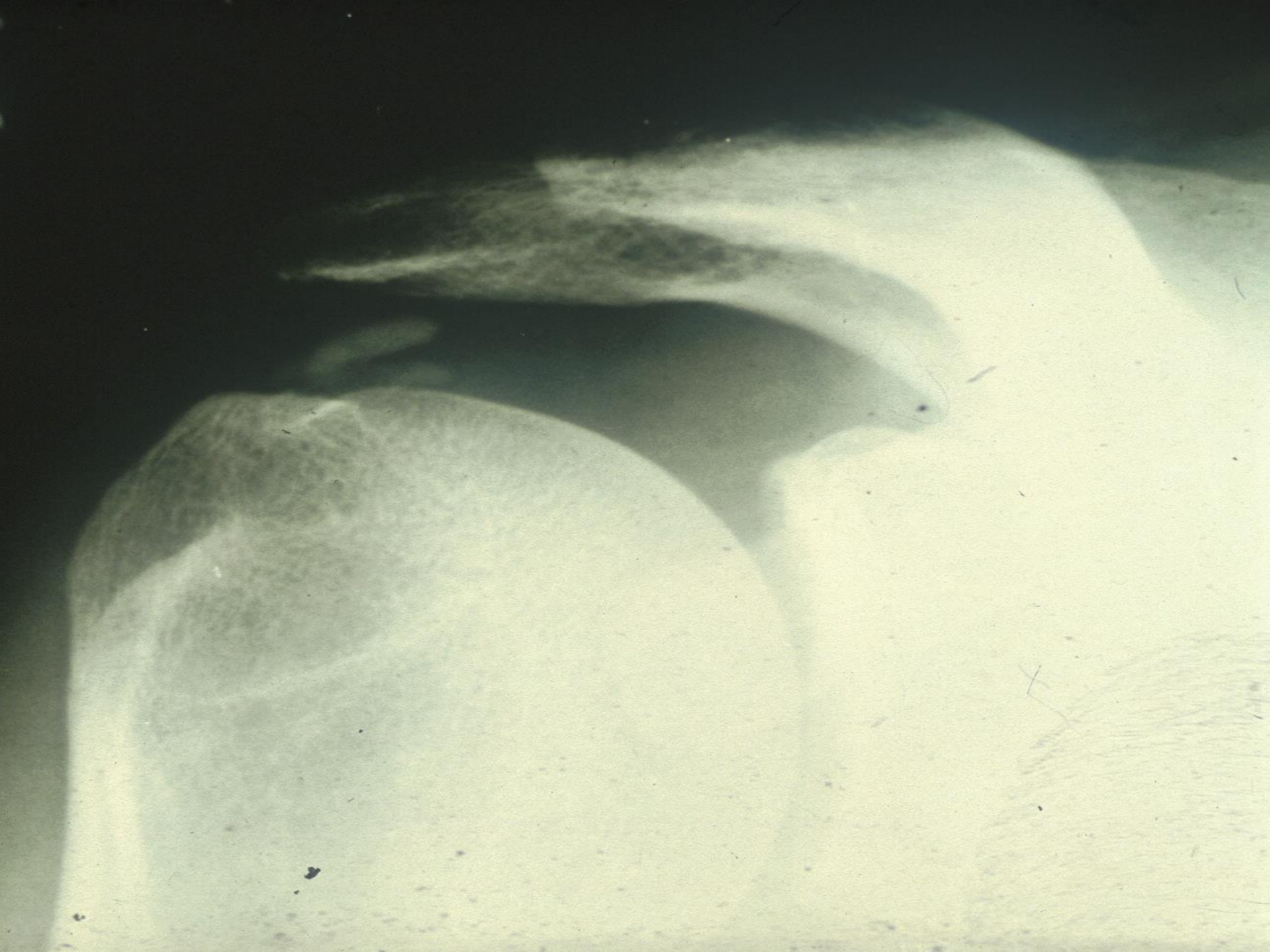




Pseudogicht der HWS

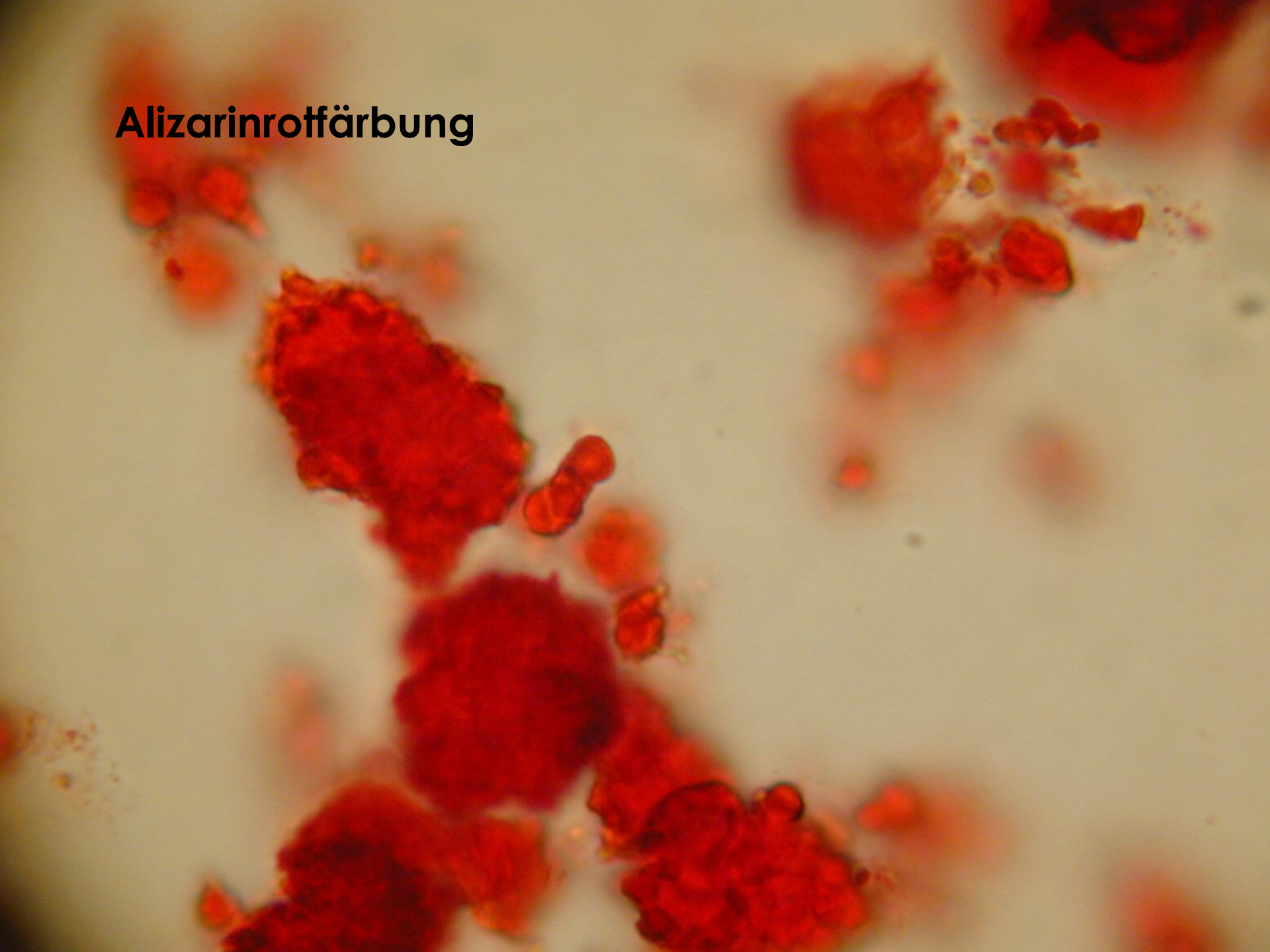


Sekijima Y, J Neuro Science,



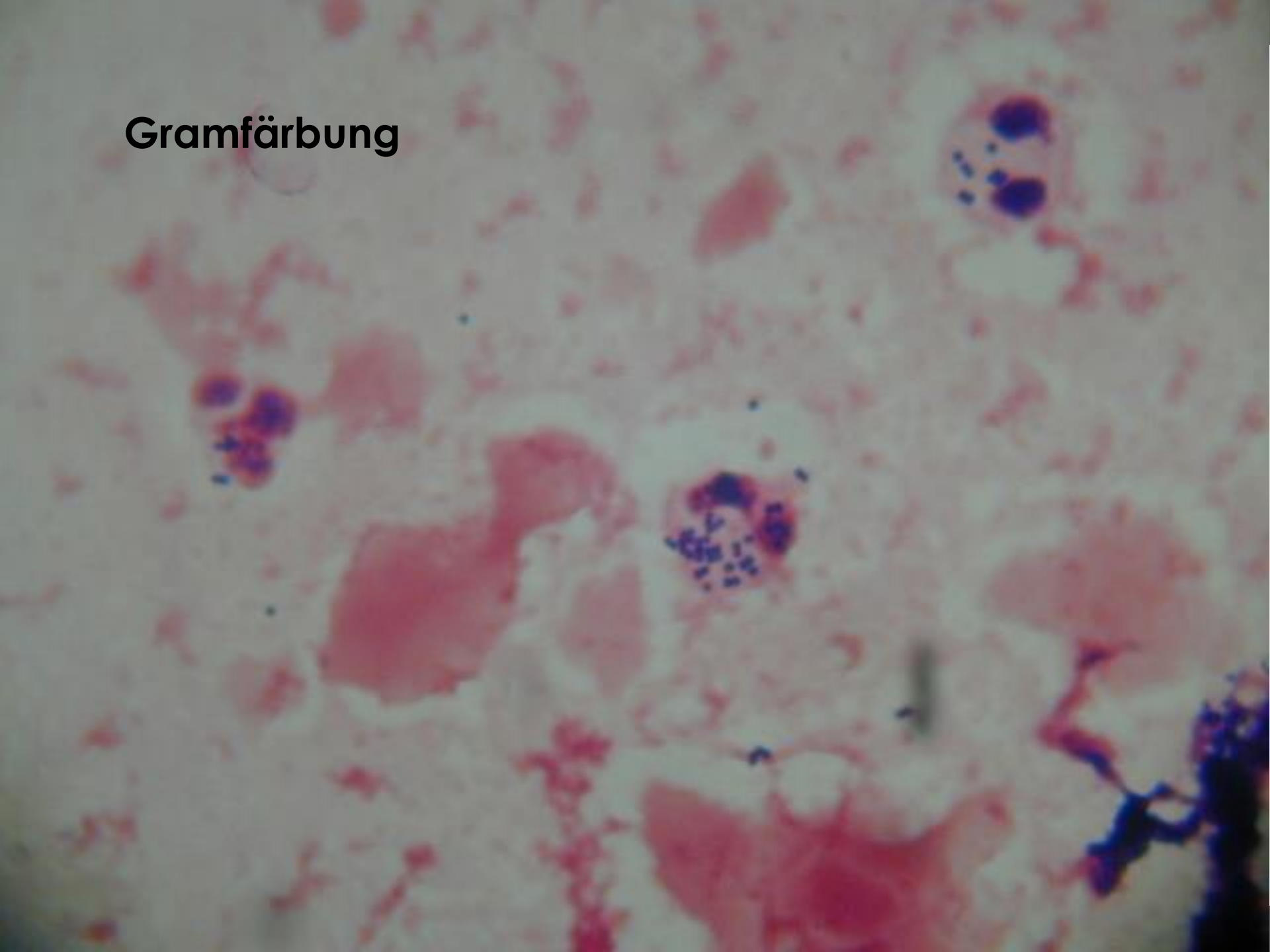


Alizarinrotfärbung





Gramfärbung



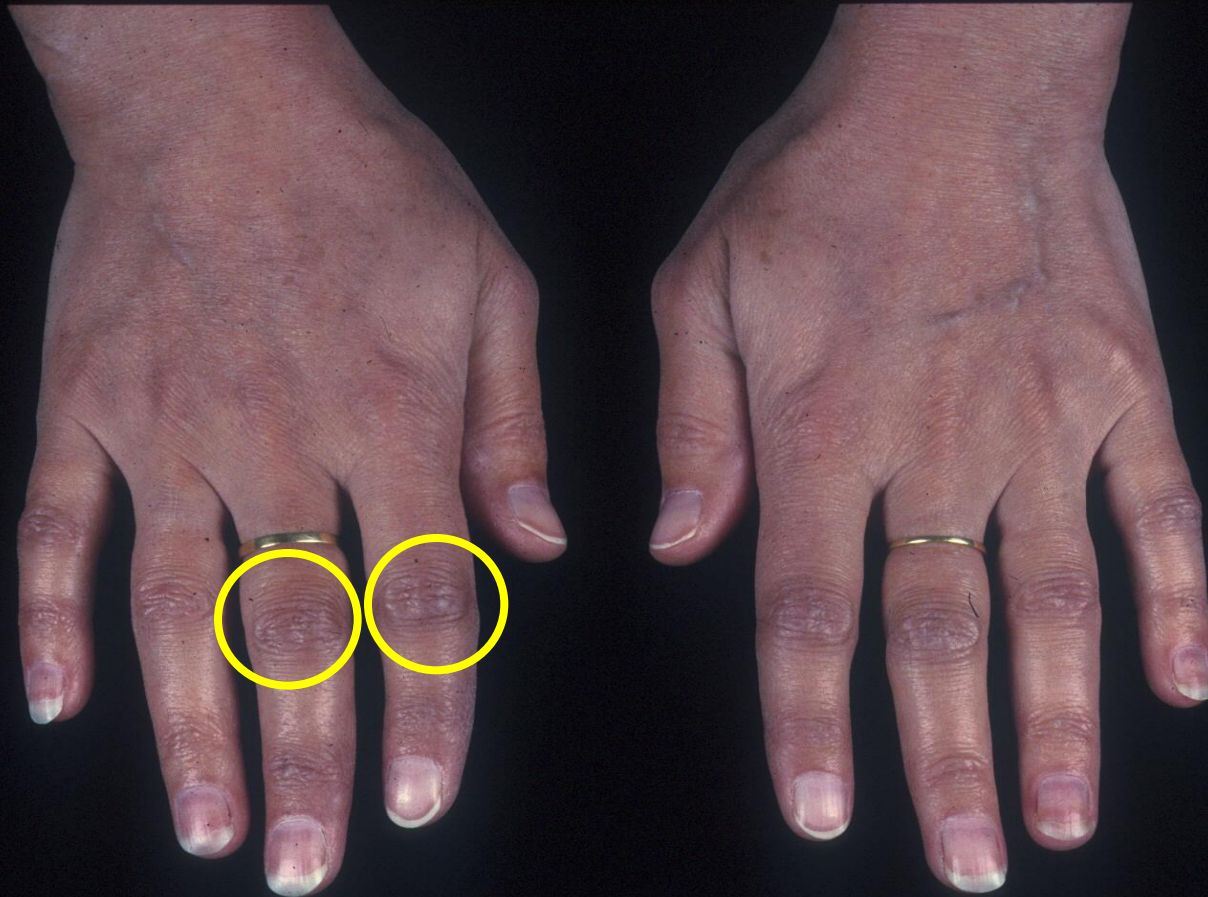
Monoklonale Antikörper und Immunzell-'Blocker'

- Gegen:
 - Proinflammatorische Cytokine (Interleukine, IL): TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23
 - Immunzellen: CD 20-B-Lymphozyten, Januskinase-Inhibitoren der T-Lymphozyten
- *Zulassung für Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthritiden, Psoriasis-Arthritis und ANCA-Vaskulitiden , autoinflammatorische Syndrome*
- **Limitationen**:
 - Erfüllt: Leistungspflicht der KK
 - Nicht erfüllt: 'Off-label-Therapie': Kostengutsprache gesuch

Jahrtausendwende

**Therapeutische
Revolution: *Biologica***

Reumatoide Arthritis?



Rheumatologie – *Lehre* der Erkrankungen des Bewegungsapparates

Störungen des Bewegungsapparates

Biomechanische Störung

Entzündliche Störung

Beteiligung Innerer Organe

Polyarthrit

Diskriminierende klassische Charakteristika

Rheumatoide Arthritis - Konnektivitis

• Rheumatoide Arthritis

- Erosiv/destruktive Arthritis
- Rel. wenig Allgemeinsymptome
- Selten innere Organbeteiligung
- Rheumaknoten
- HWS-Beteiligung (atlanto-axial)
- +/- Akutphasereaktion
- RF, anti-CCP, (ANA)

Konnektivitis (z.B. SLE)

- Nicht-erosive Arthritis (Jaccoud-Arthropathie)
- Allgemeinsymptome: Fieber, Müdigkeit
- Organbeteiligung:
 - Nieren, Lungen, kardio-vaskulär, Blut, Nervensystem
- Wenig Akutphasereaktion
- ANA

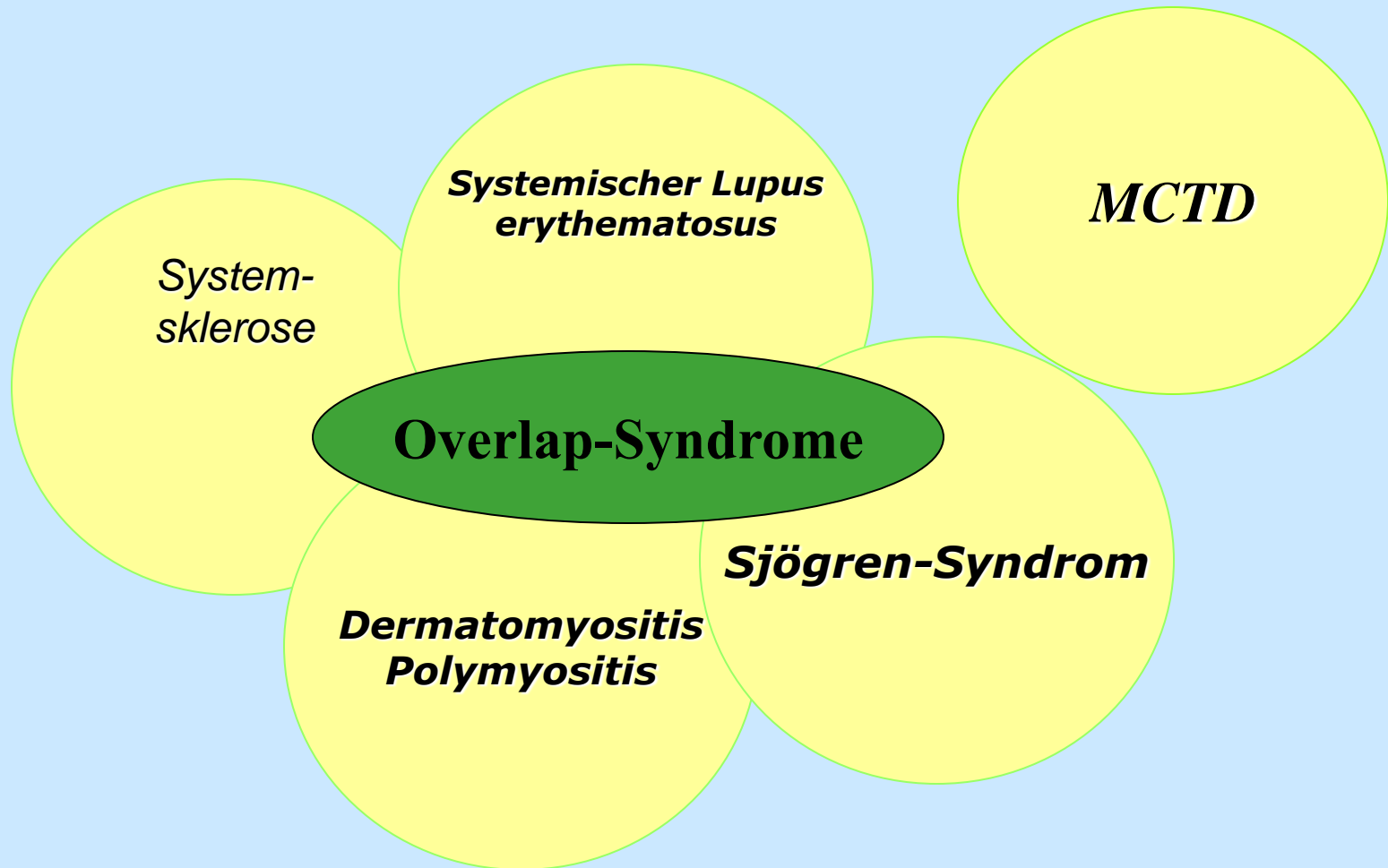
Konnektivitis

***Autoimmune
Bindegewebsentzündung***

Konnektivitiden – (früher »Kollagenosen«)

- **Kollagen** = Bindegewebe
- Bausubstanz: Kommt in allen Organen vor
- **Immunsystem** dient der Verteidigung des Körpers gegen Erreger (z.B. Grippe) und gegen entartete Zellen (Krebs)
- Muss äusserst zuverlässig zwischen körper**eigen** und körper**fremd** unterscheiden können
- **Auto-Immunerkrankung: Körperabwehrsystem richtet sich gegen körpereigene Strukturen (Auto-Immunität)**

Konnektivitiden-klassische Syndrome



MCTD=mixed connective tissue disease

Typische Störungen bei Kollagenosen

- **Verzögerte „Abfall“entsorgung, verschiedenartige Störungen der Lymphozyten**
- **Bildung von abnormen Botenstoffen**
 - **Auto-Antikörper, Zytokine**

Typische Symptome von Konnektivitiden

- *Entzündungen der kleinen Gelenke (Hände, Füße)*
- *Trockenheitsprobleme (Augen, Mund, Vagina)*
- *Durchblutungsstörungen (Raynaud-Phänomen)*
- *Haarverlust (Alopezie)*
- *Hautveränderungen (Schmetterlingsexanthem)*
- *Sonnenempfindlichkeit (Photosensitivität)*
- *Schleimhautgeschwüre (-ulzera)*

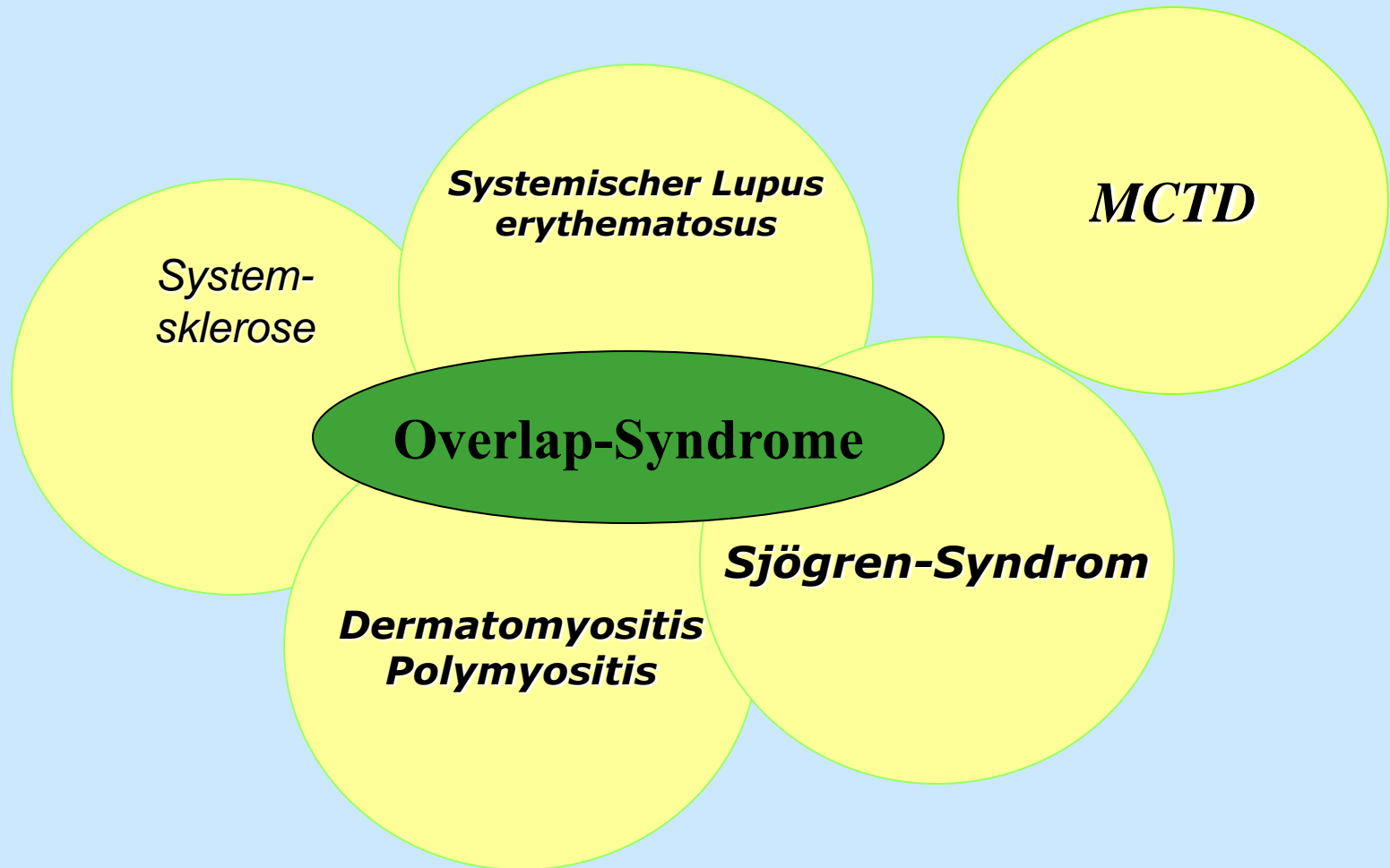
Allgemeinsymptome

- *Fieber*
- *Gewichtsabnahme*
- *Nächtliches Schwitzen*
- *Müdigkeit*

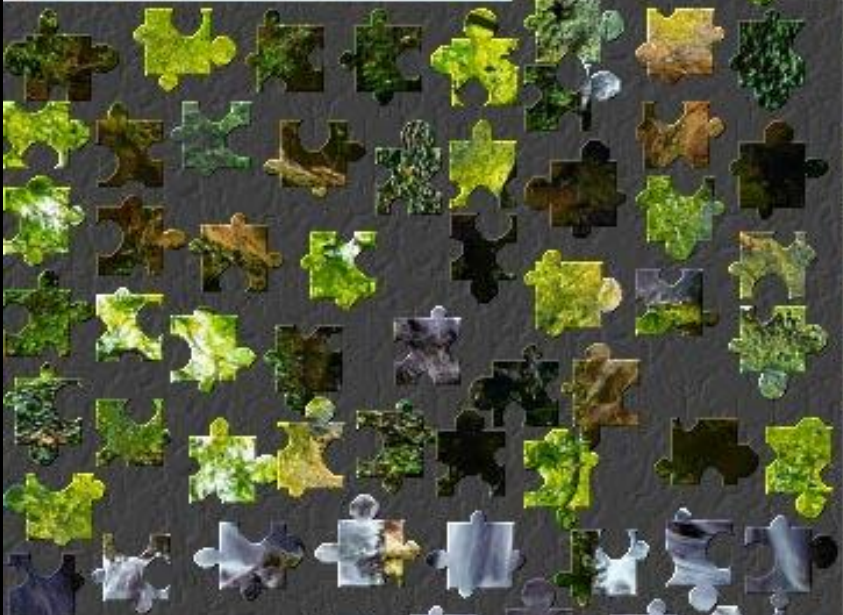
Konnektivitis-Anamnese: Kernfragen

- Arthralgien
- Hauteffloreszenzen
- Konstitutionelle Symptome
- Raynaud-Syndrom
- Sicca-Syndrom
- Haarausfall
- Photosensibilität
- Thoraxschmerzen:
Serositis?
- Oedeme
- Thromboembolien
- SS-Anamnese/Aborte

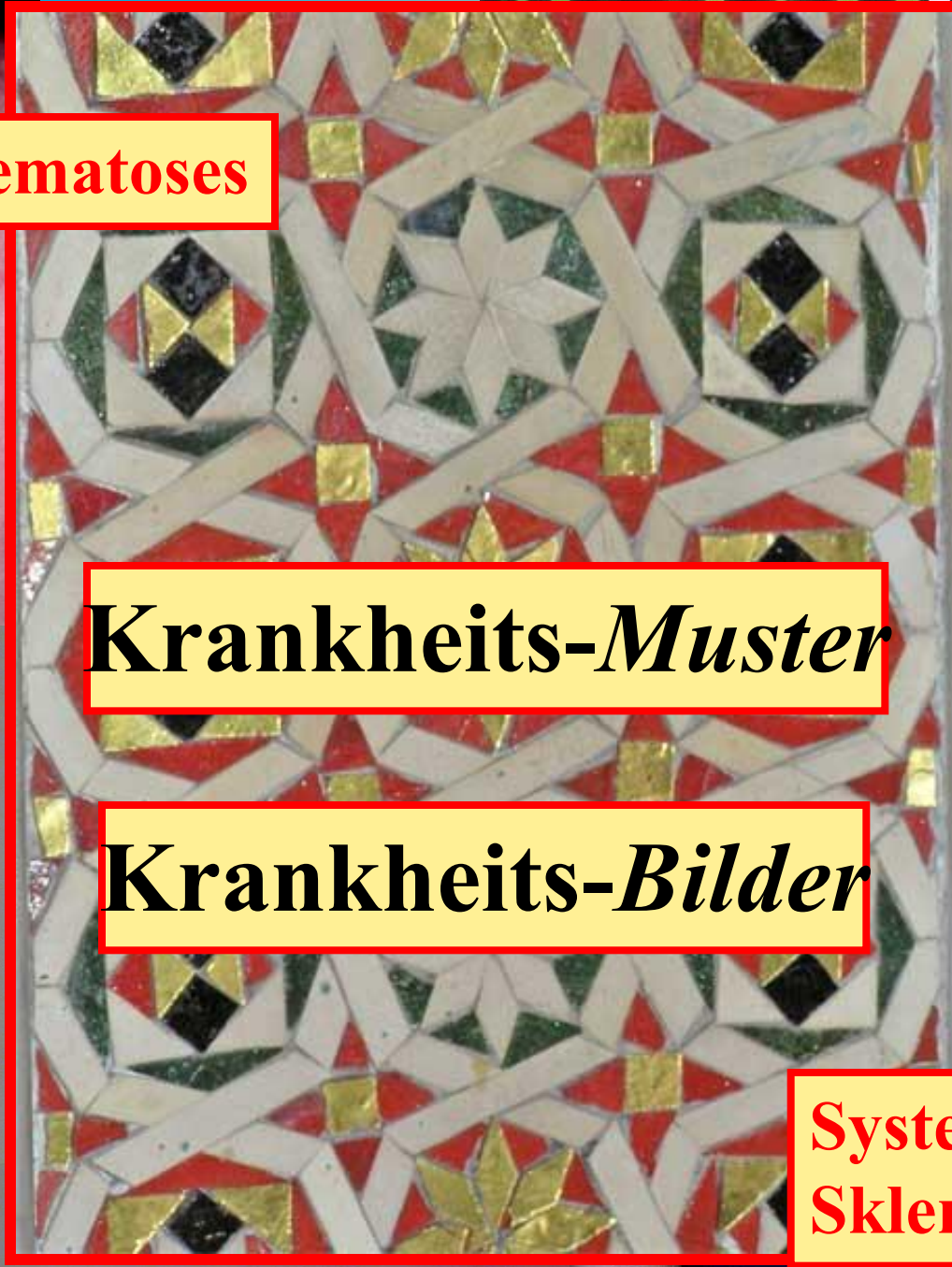
Konnektivitiden-klassische Syndrome



MCTD=mixed connective tissue disease

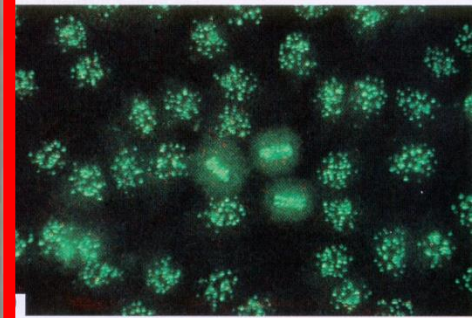
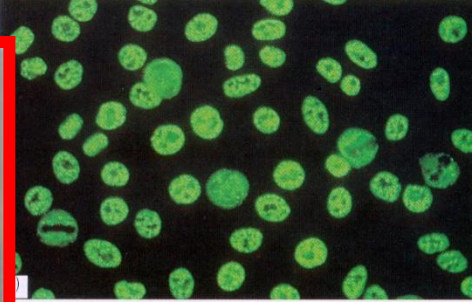


Lupus erythematoses

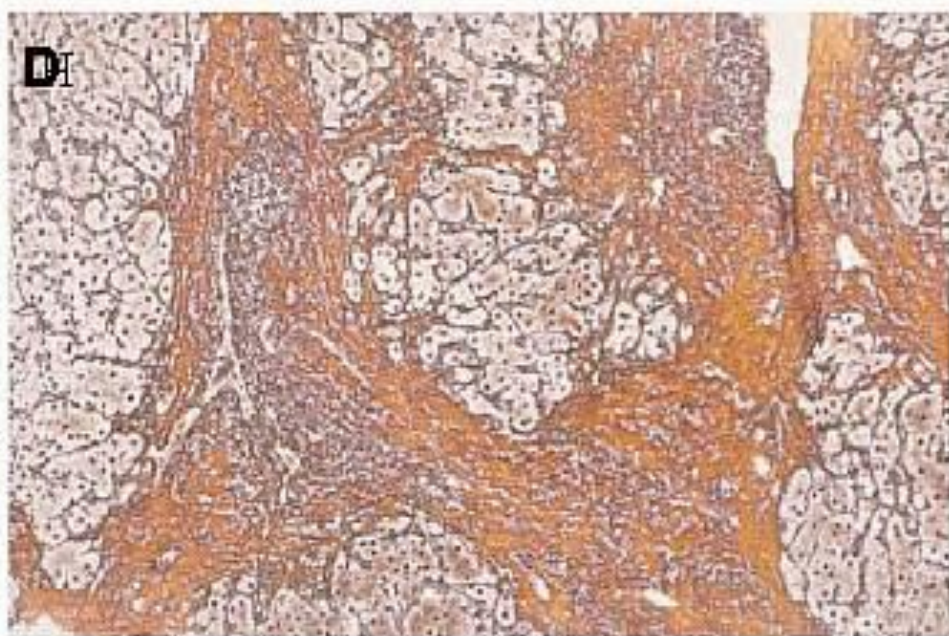
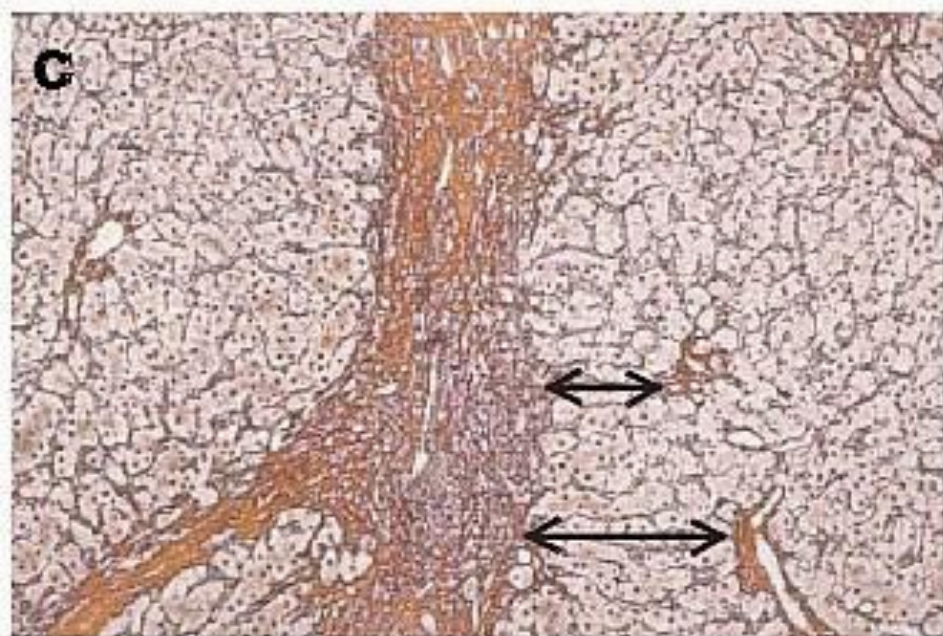
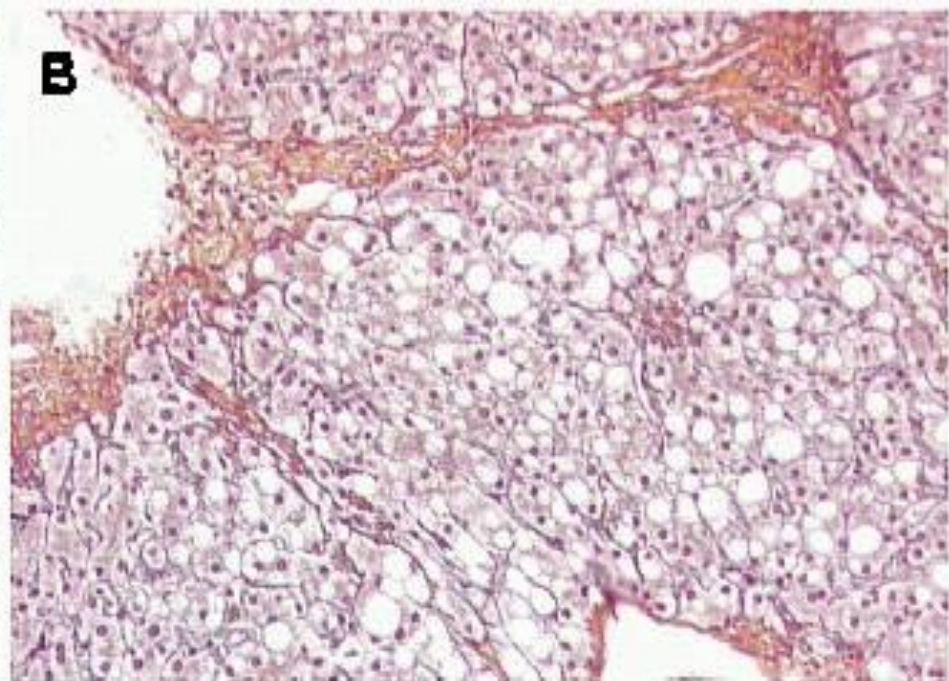
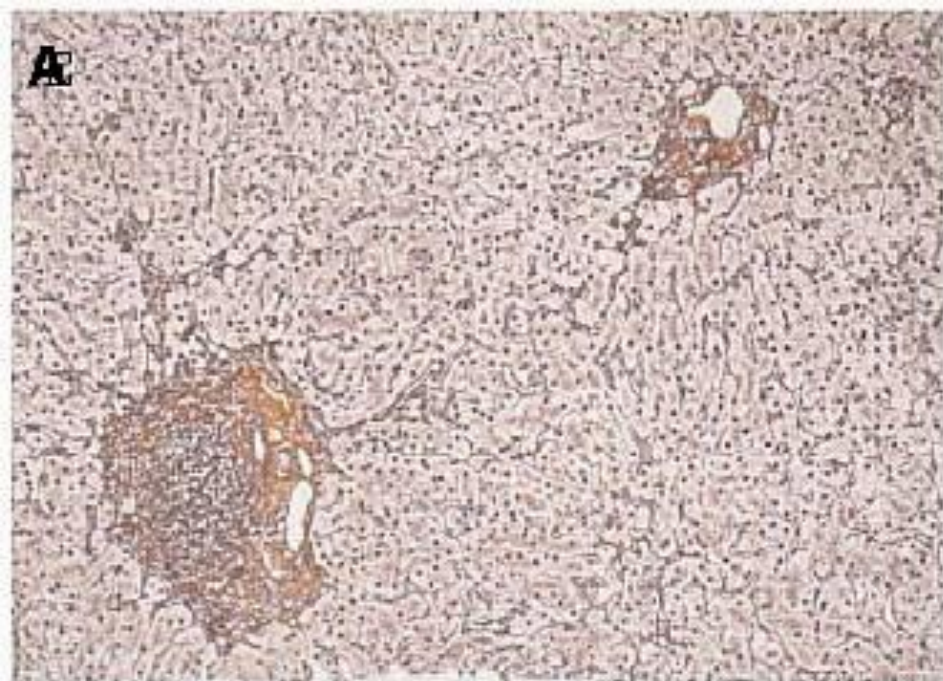


Krankheits-*Muster*

Krankheits-*Bilder*



**Systemsklerose
Sklerodermie**



Woraus besteht das Immunsystem ?



Primäre Immunorgane

Sekundäre Immunorgane

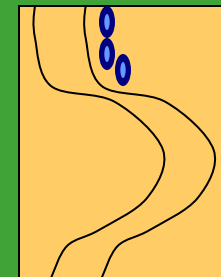
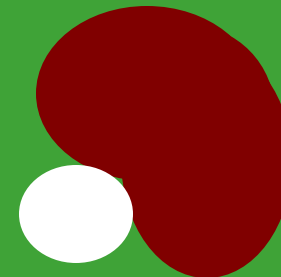
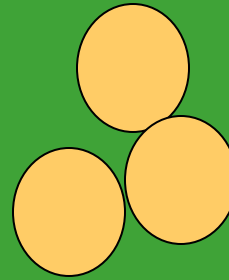
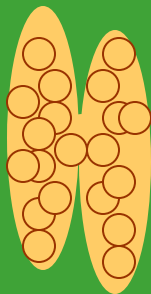
Thymus

BM

LK

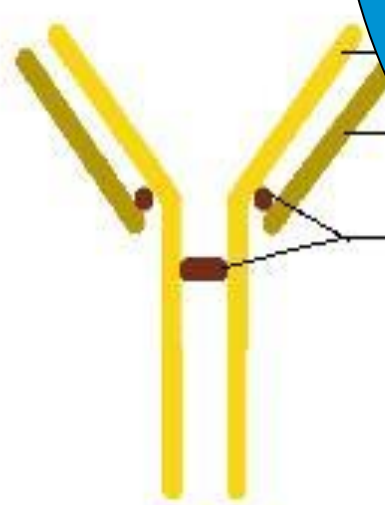
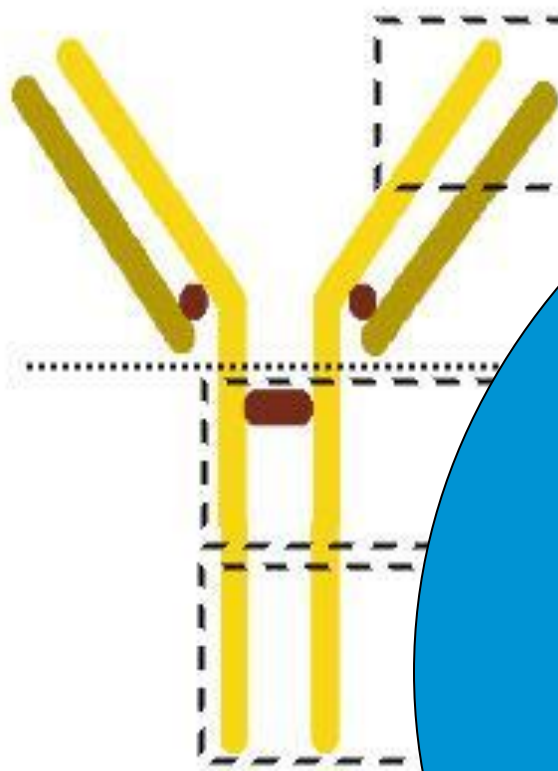
Milz

MALT

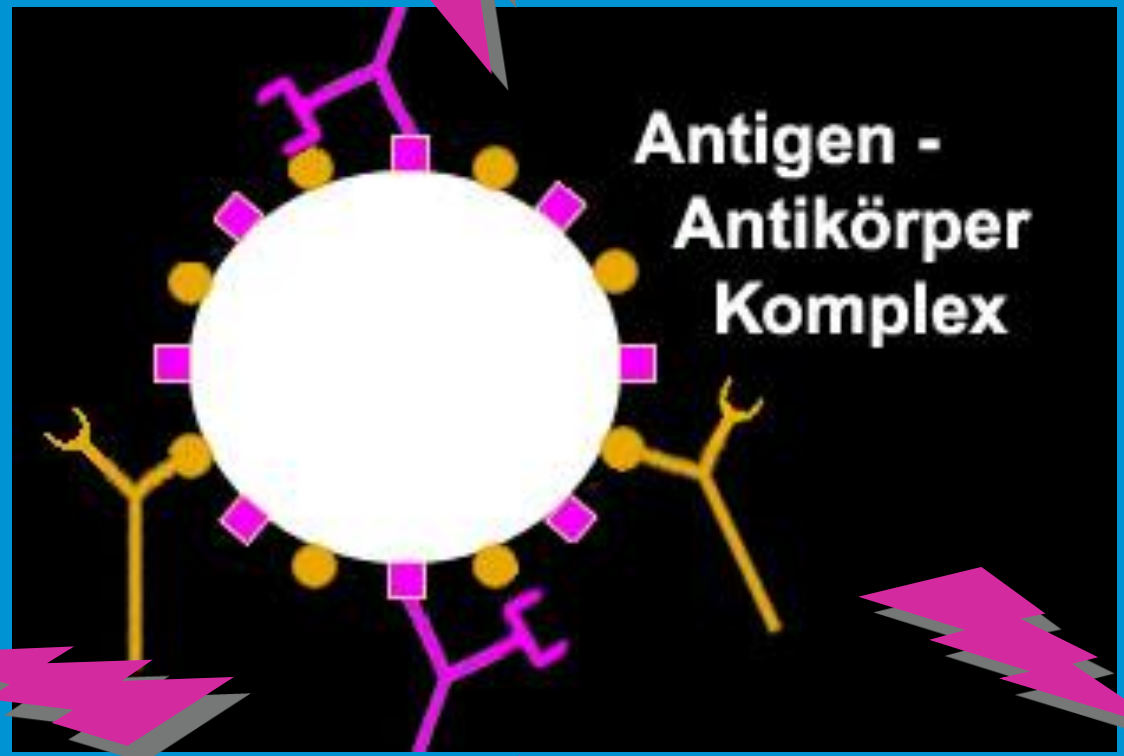


T-Zellen: thymus-derived

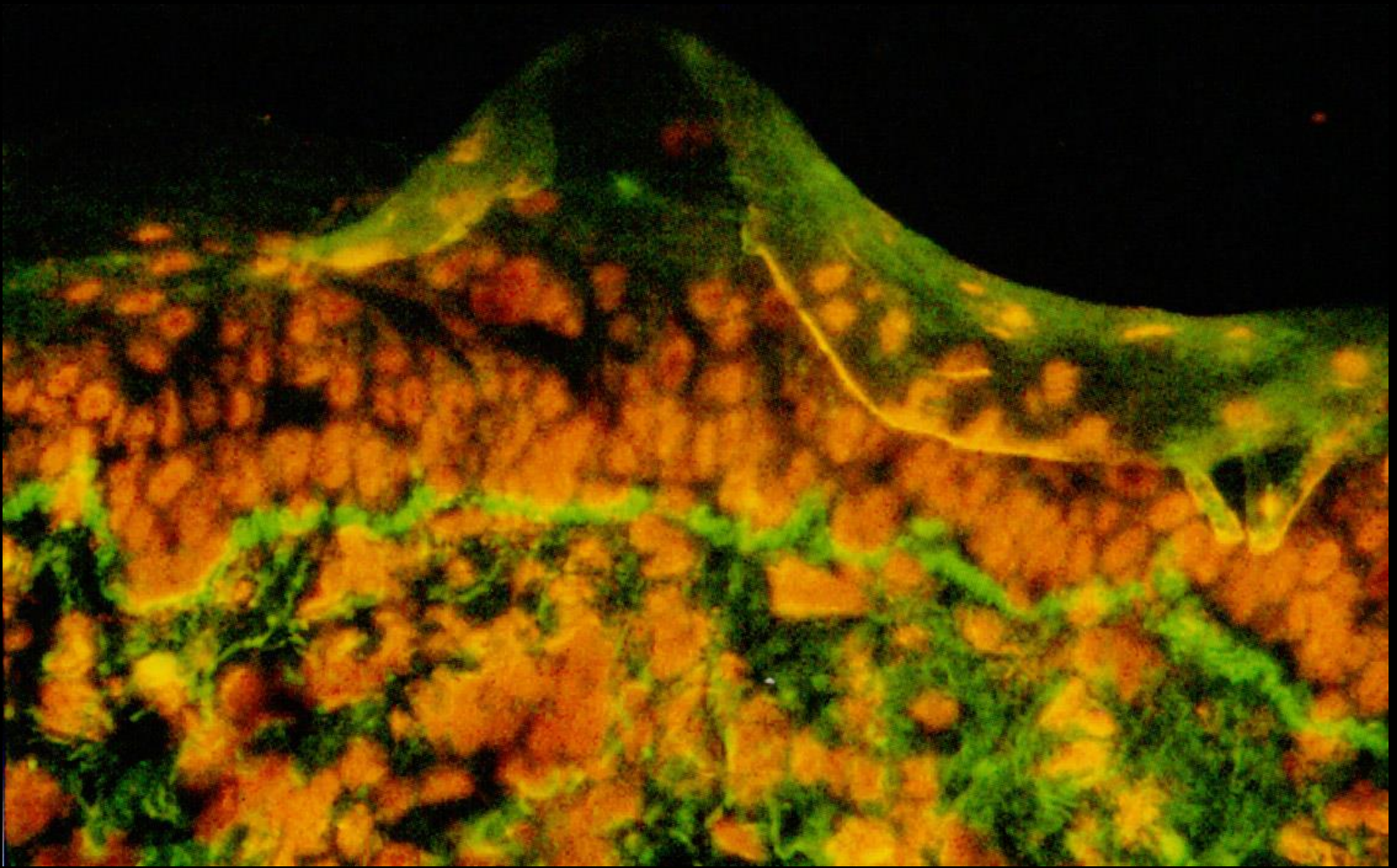
B-Zellen: Bone marrow derived



Funktion



Struktur



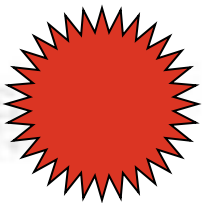
Geordnetes Immunsystem

Aktiviertes Immunsystem



EC

Weisse Blutkörperchen
Immunzellen



FOTORESEARCH.com



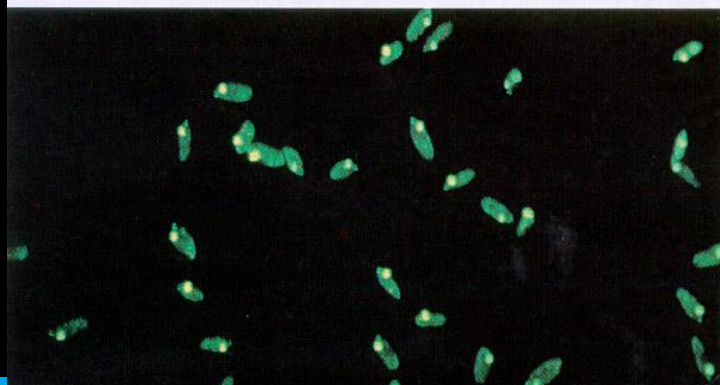
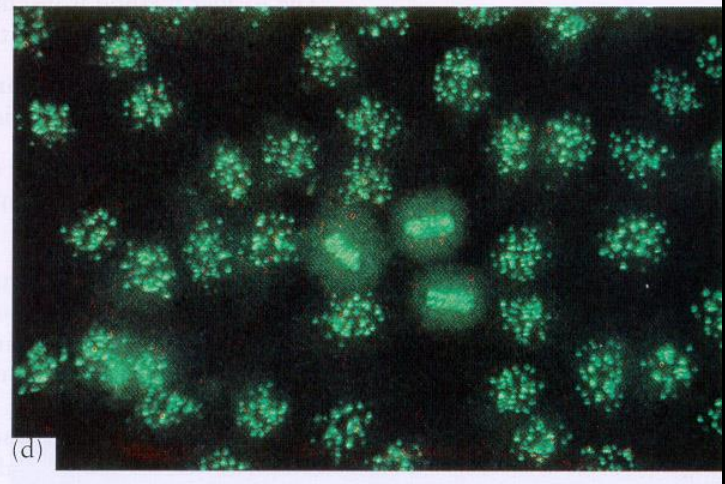
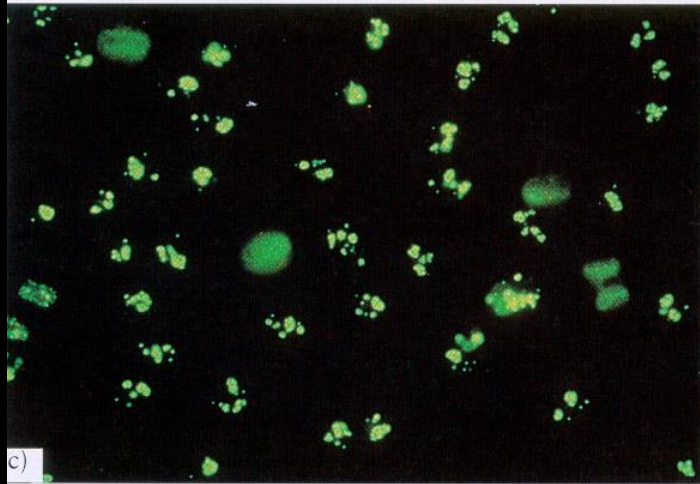
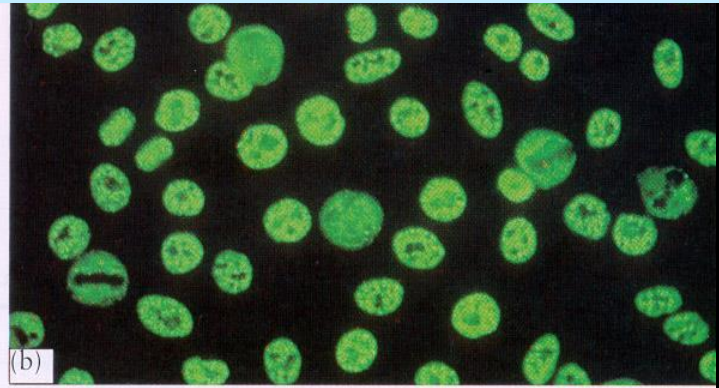
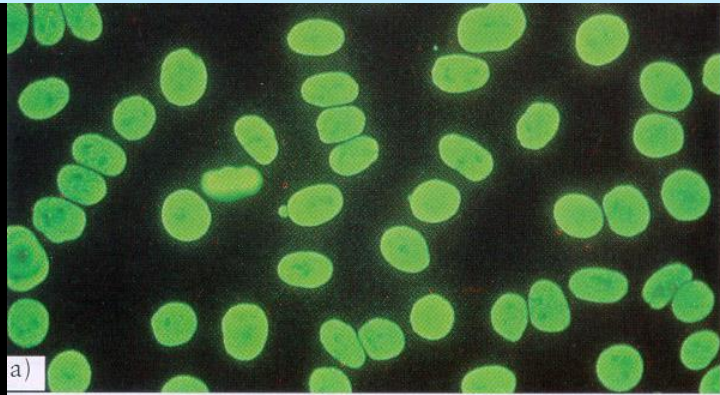
Auslöser ?



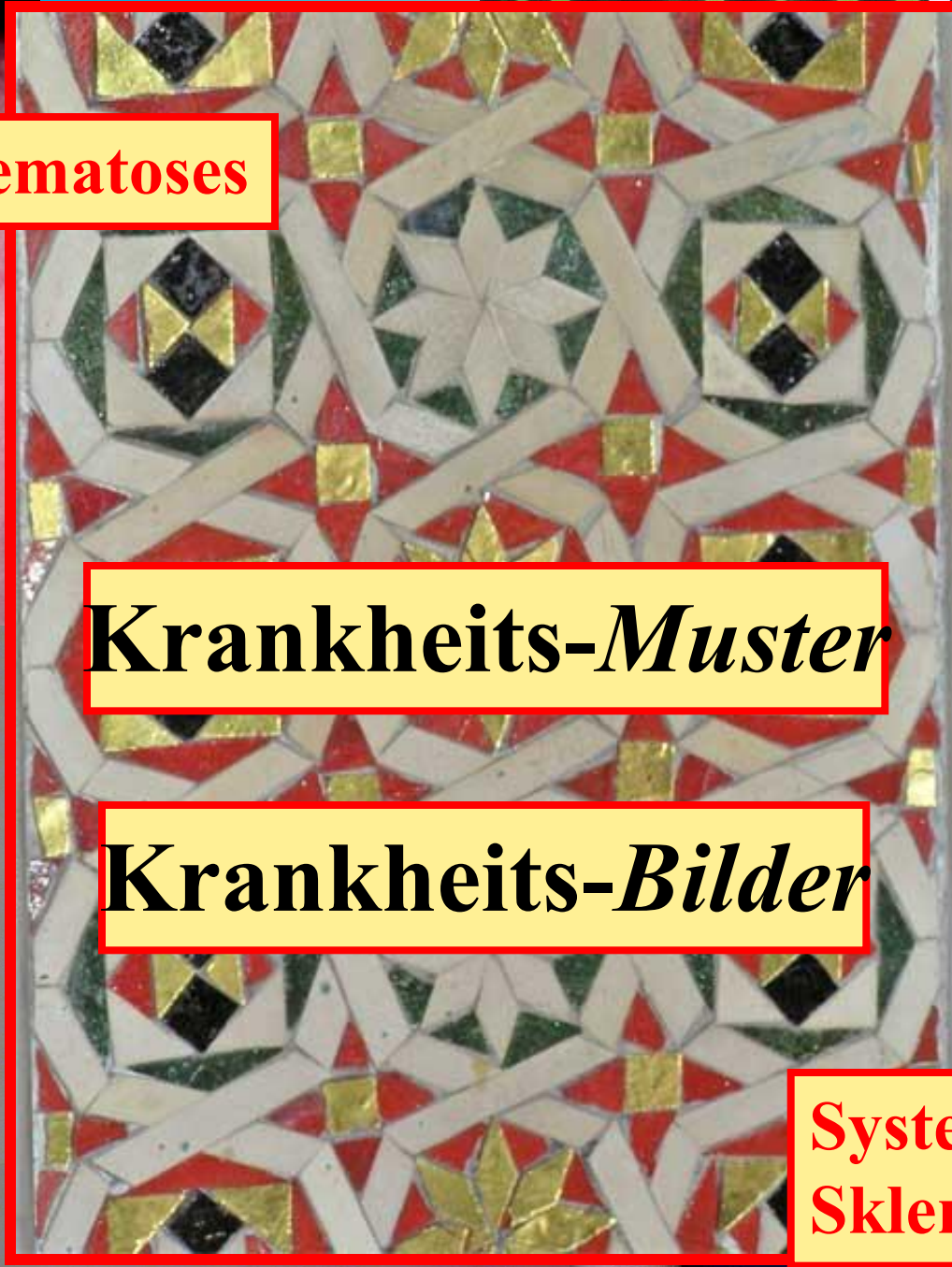
FOTORESEARCH





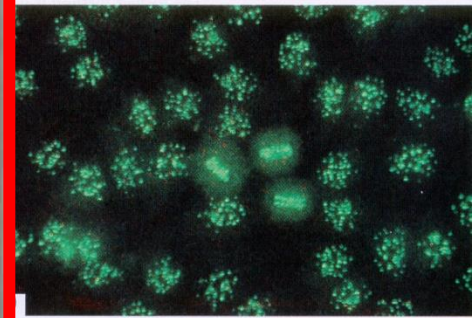
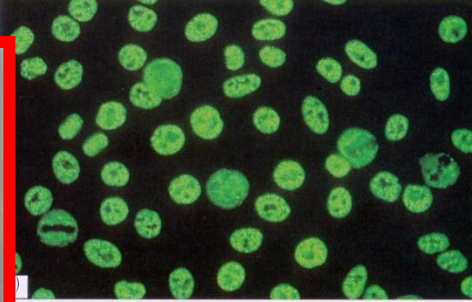


Lupus erythematoses



Krankheits-*Muster*

Krankheits-*Bilder*



**Systemsklerose
Sklerodermie**

Isfahan sumak

Shiraz Rug





Lupus erythematosodes

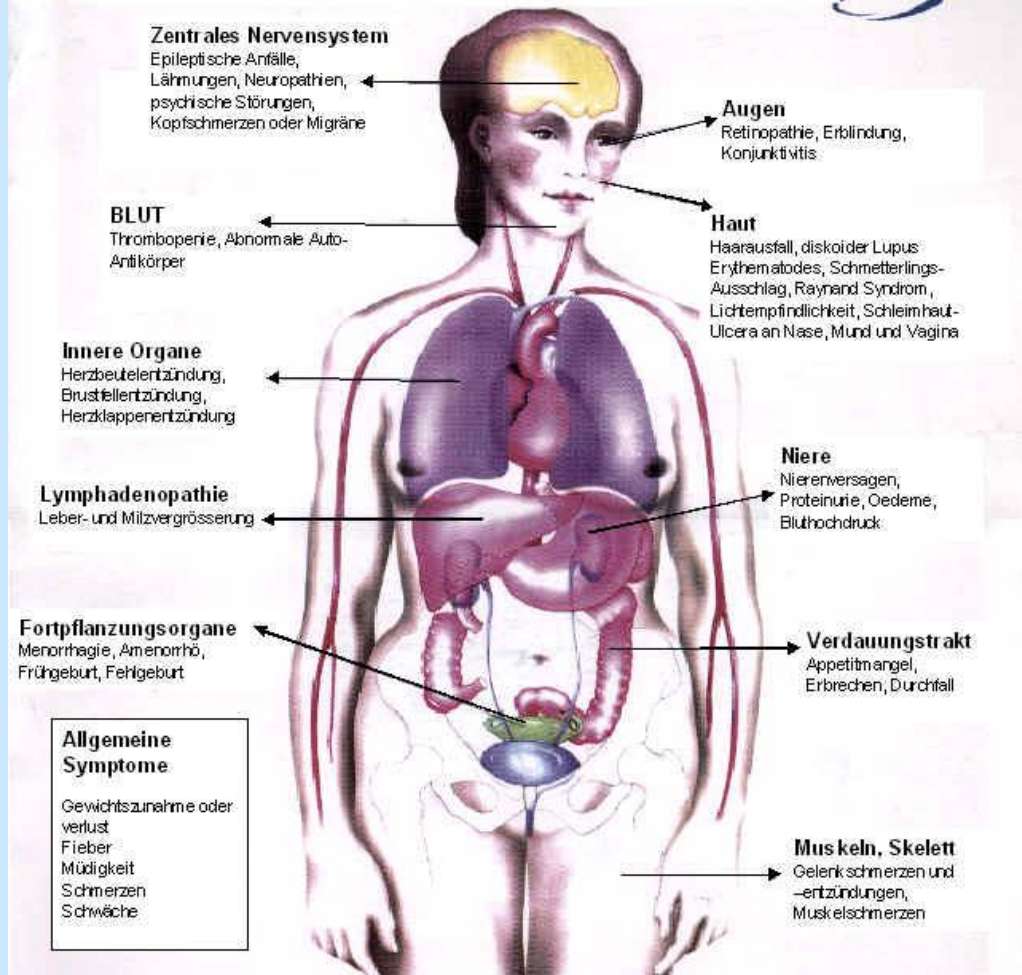


Photograph by IM Chalmers, University of Manitoba,
Annals of the Rheumatic Diseases 2002;61:1030

LUPUS

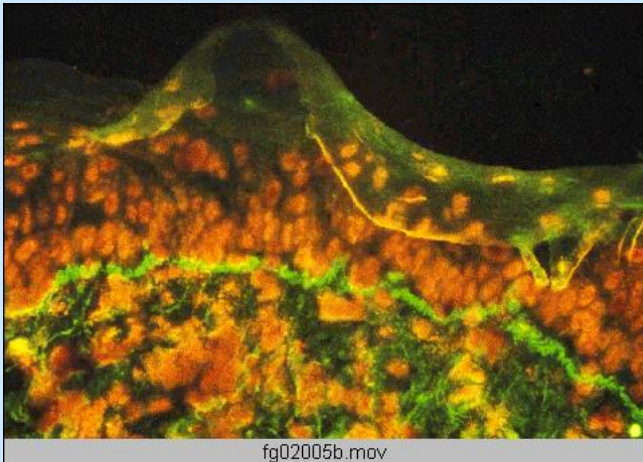
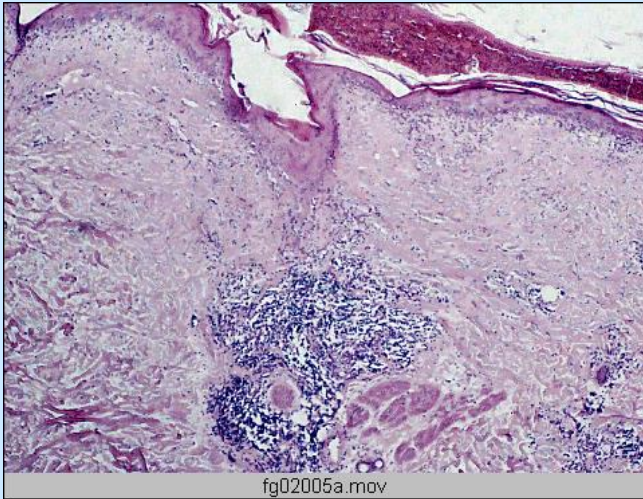
(SLE – SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES)

Lupus ist eine Krankheit mit verschiedenen Symptomen.



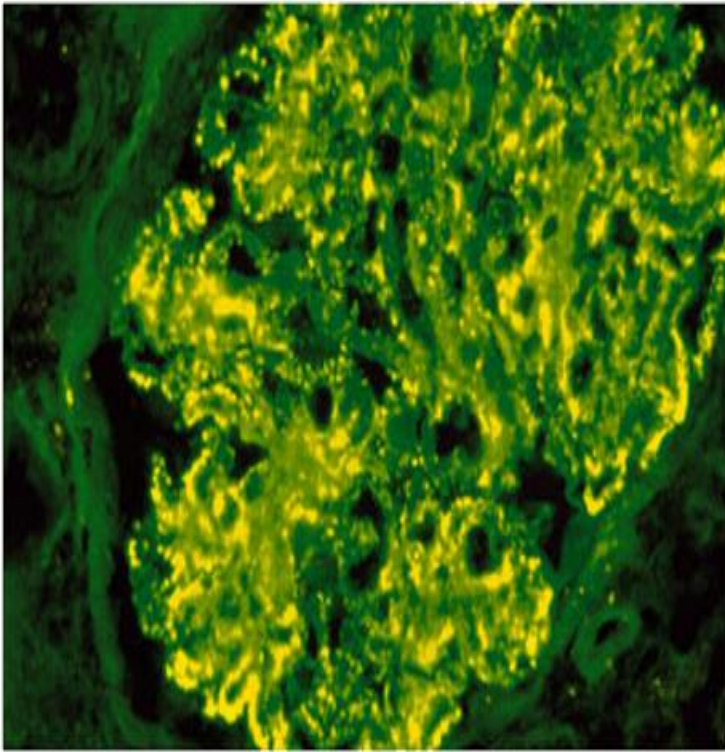
- Lupus ist zur Zeit nicht heilbar. Jeder Patient hat einen individuellen Krankheitsverlauf.
- Lupus ist weder infektiös noch ansteckend.
- 90 % aller Lupus-Patienten sind Frauen.
- Der Verlauf der Krankheit kann langsam oder akut sein. Leider wird die Diagnose häufig erst spät gestellt.
- Viele Patienten leiden am Befall wichtiger Organe.
- Lupus ist möglicherweise genetisch bedingt, es können aber auch andere Faktoren die Krankheit auslösen.

Lupus erythematosodes der Haut





Nierenentzündung bei Lupus



- Blut-Hochdruck
- Wassereinlagerung im Gewebe (Oedeme)
- BD-Selbstkontrolle
- Urin-Teststreifen

Sklerose-Erkrankungen

Systemsklerose-Sklerodermie

Limitierte Form („CREST“-Syndrom)



Diffuse Form



Lungen-Bluthochdruck

bei der limitierten

Systemsklerose:

Prognostisch

determinierend

- Medikamente: Endothelinantagonisten, Prostazyklin-Antagonisten (Bosentan, Sildenafil...Ilomedin...)

06-SEP-1935
22-FEB-2002
17:35:03.75
TP 144.5
IMA 67
SEQ 25

VC 10
H-SP-CF

R

kV 140
mA 171
TI 1.5
GT 0.0
SL 1.0

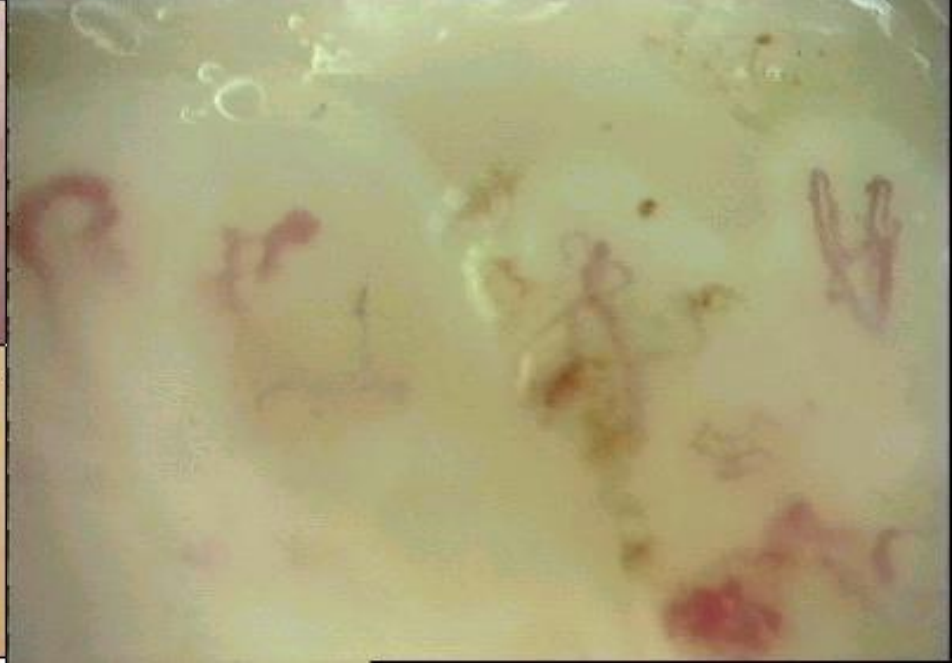
orte

e Form

**Hautbefall
mer**

l spät

ren-AK +



Sjögren-Syndrom







Dermatomyositis-Polymyositis

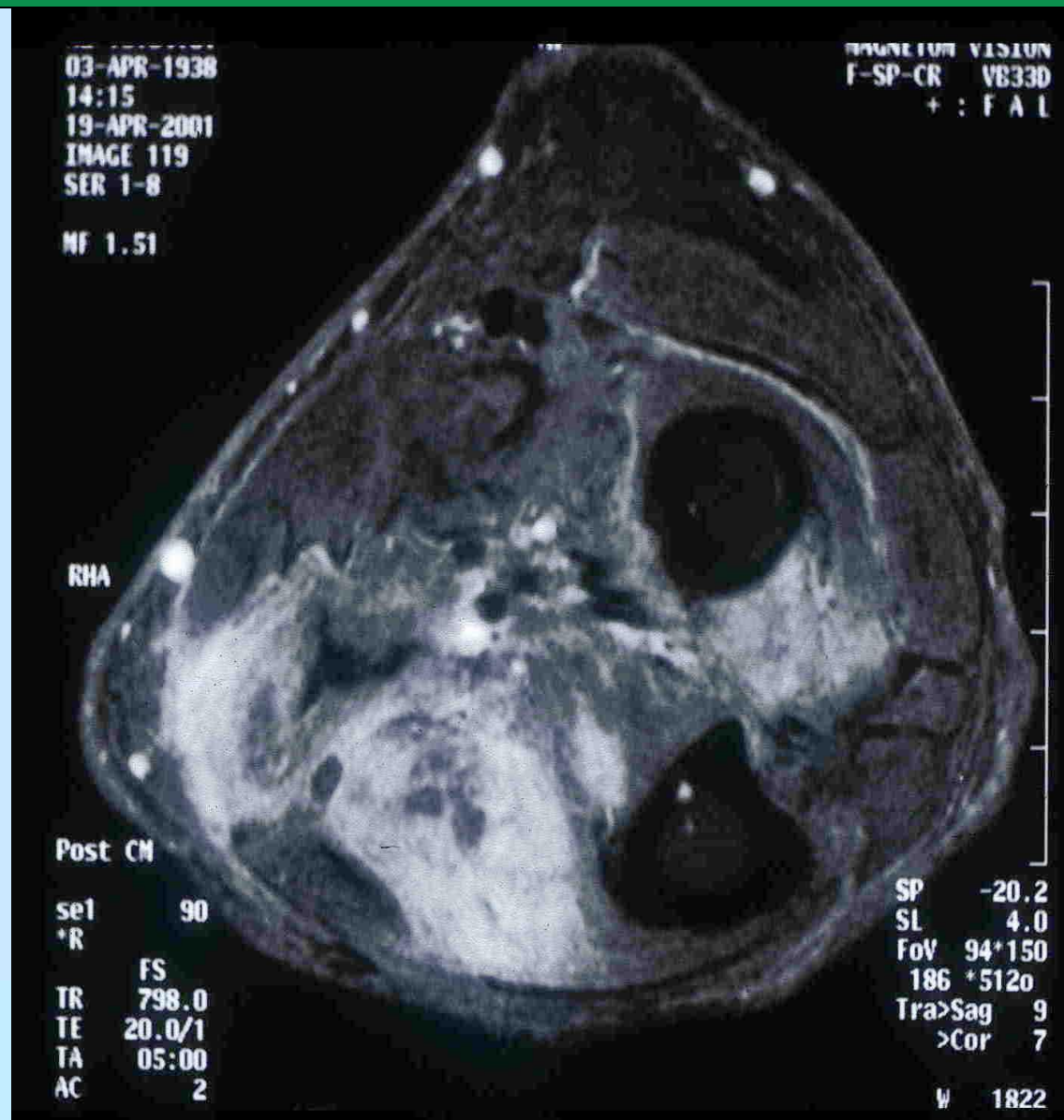


Hautentzündung

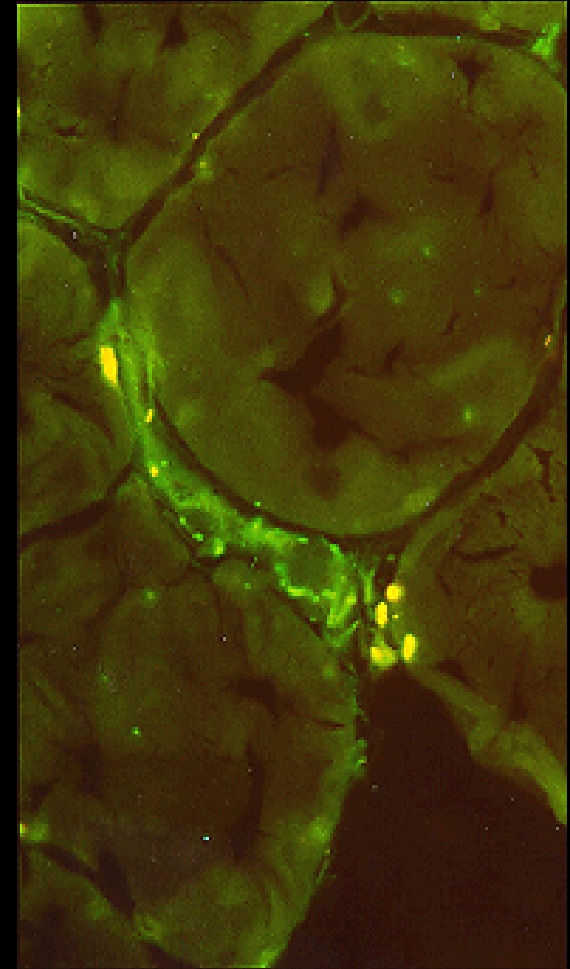
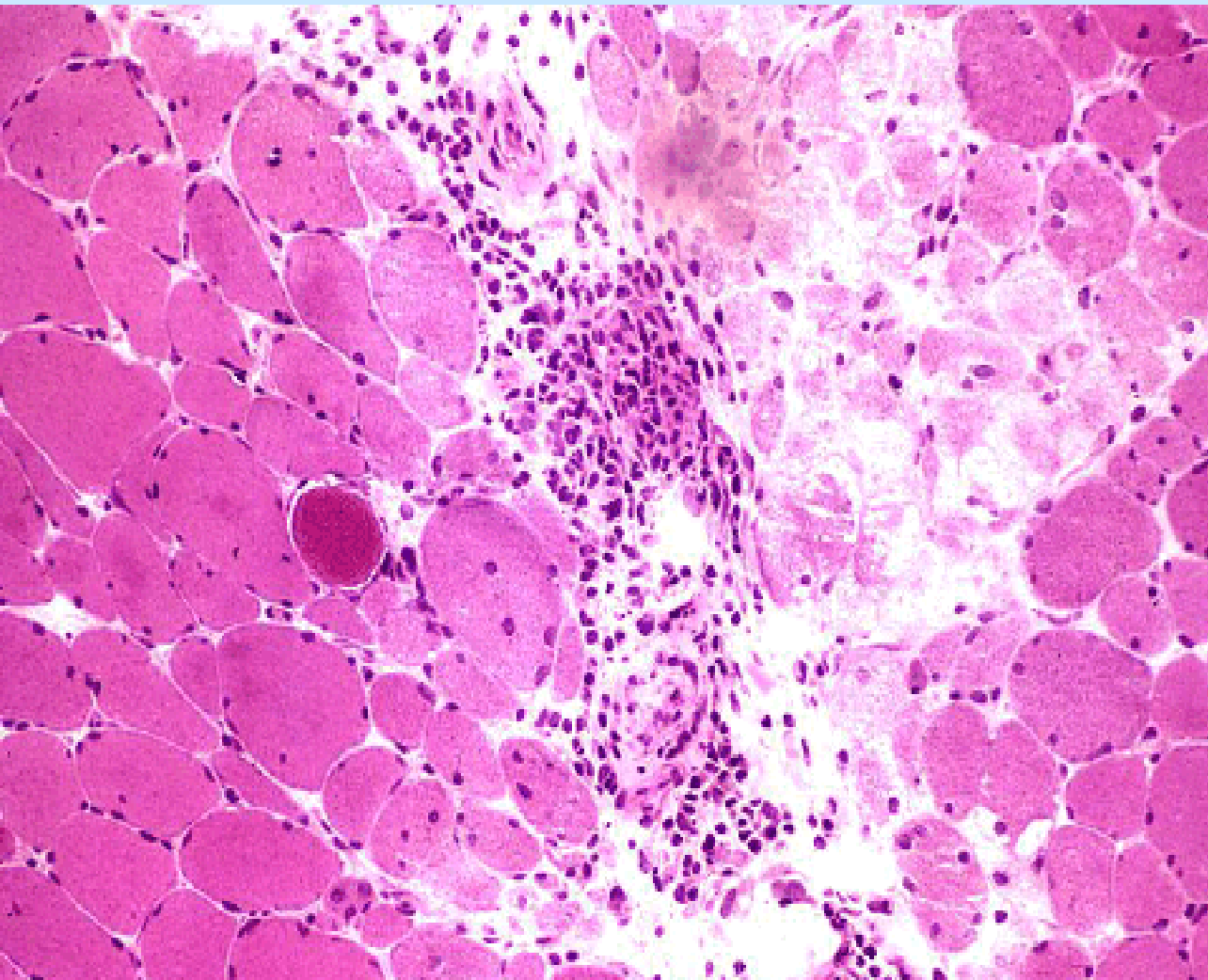


Muskelentzündung

Myositis Unterschenkel im MRI



Muskelbiopsie bei Dermatomyositis





Lokale Massnahmen

**Symptomatische/lindernde
Therapie**

**Physiotherapie
Ergotherapie
Rehabilitation**

**Prophylaxe
Vorbeugung**

**Antientzündliche Therapie
Immuno-Suppression
Basistherapie**

Psyche



Vaskulitis

Blutgefässentzündung

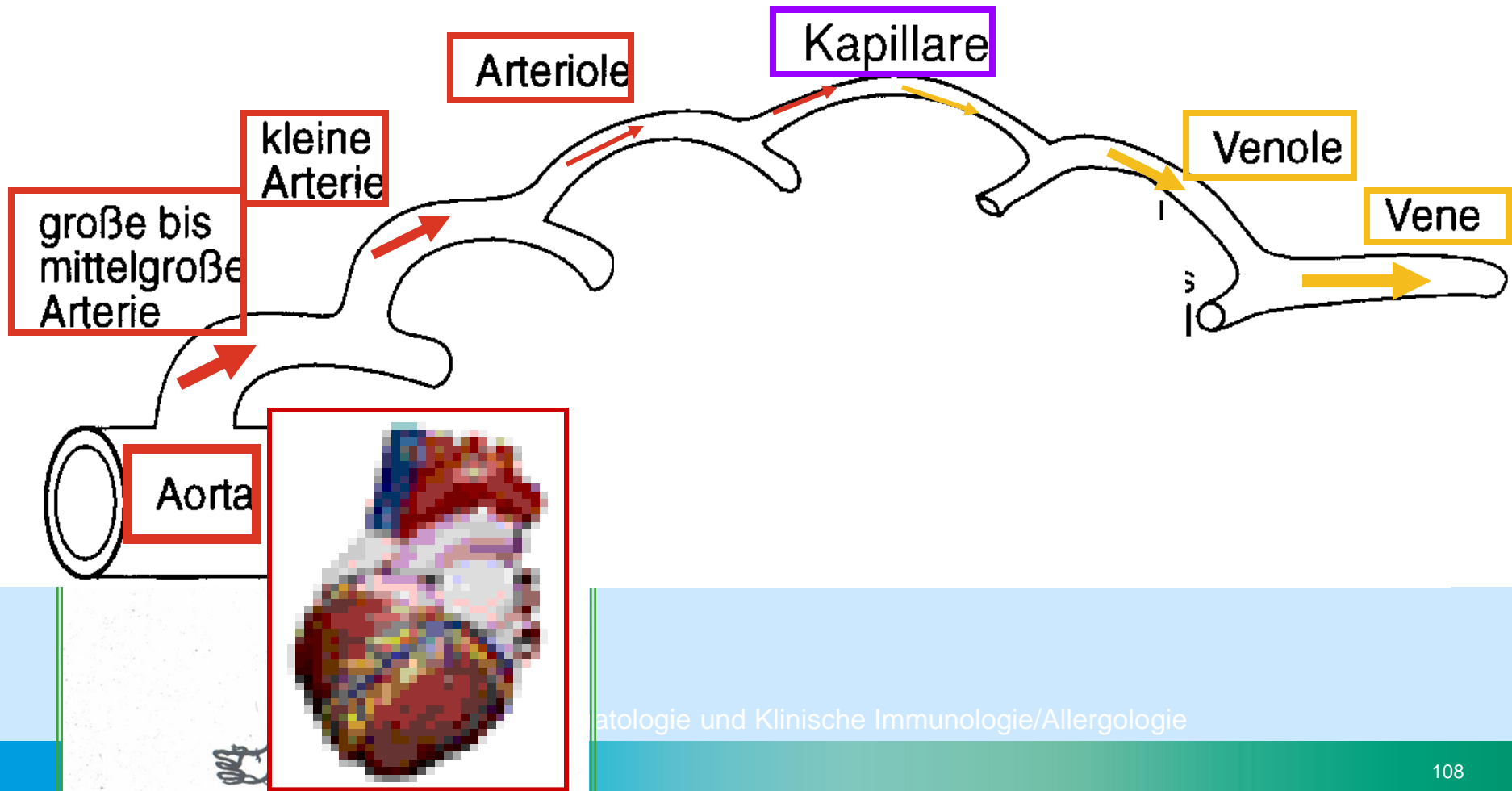
„Chronische rheumatische Entzündung“

Konnektivitis / Kollagenose

- Allgemeinsymptome
- Raynaud-Syndrom
- Arthritis kleiner Gelenke
- Trockenheit der Schleimhäute (Sicca)
- Hautausschläge
- Sonnenempfindlichkeit
- Blut: Entzündung +
- Autoantikörper ANA

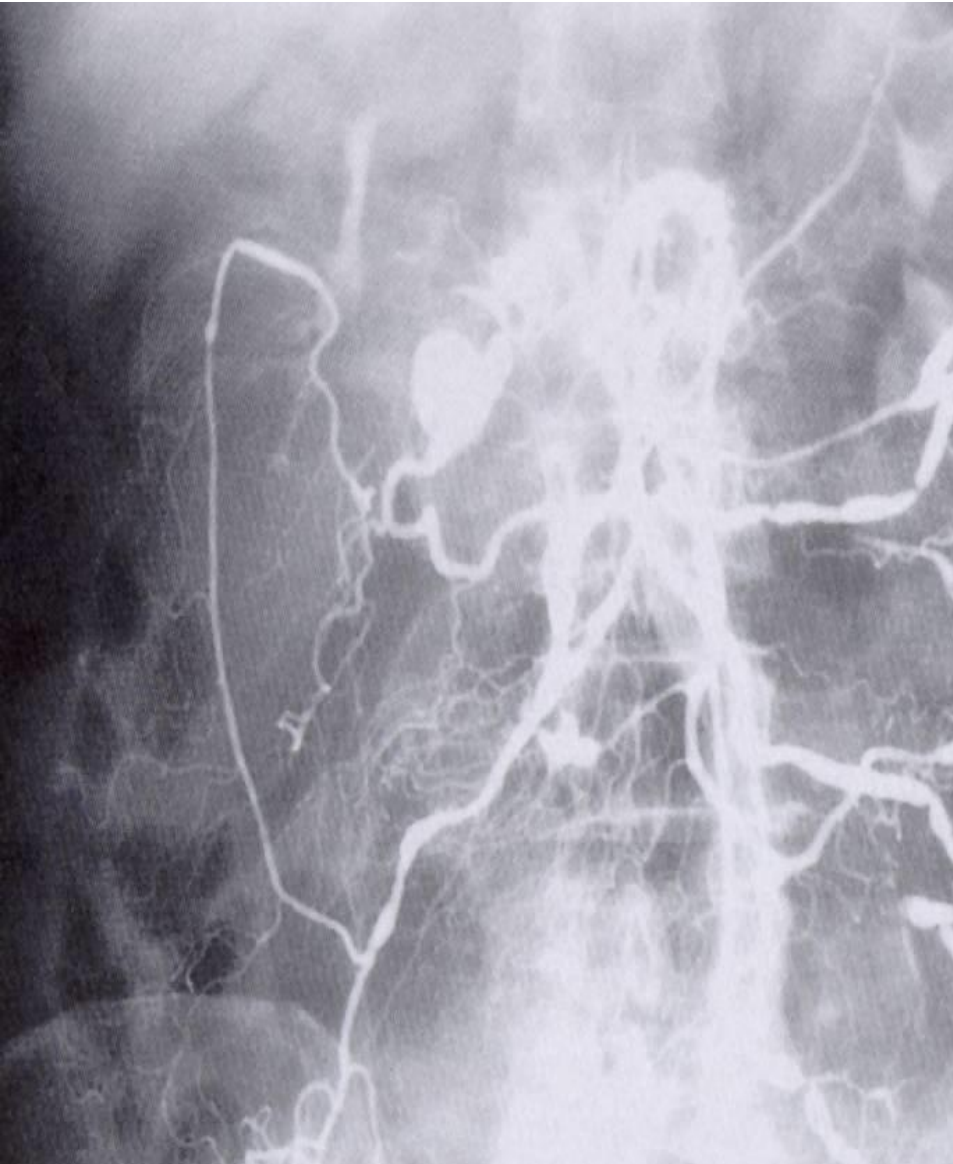
Vaskulitis

- Allgemeinsymptome
- Entzündung in den Blutgefäßen:
 - Durchblutungsstörung
 - Organstörung
- Blut: Entzündung +++, ANCA
- Diagnose: Mikroskopische Gewebeuntersuchung



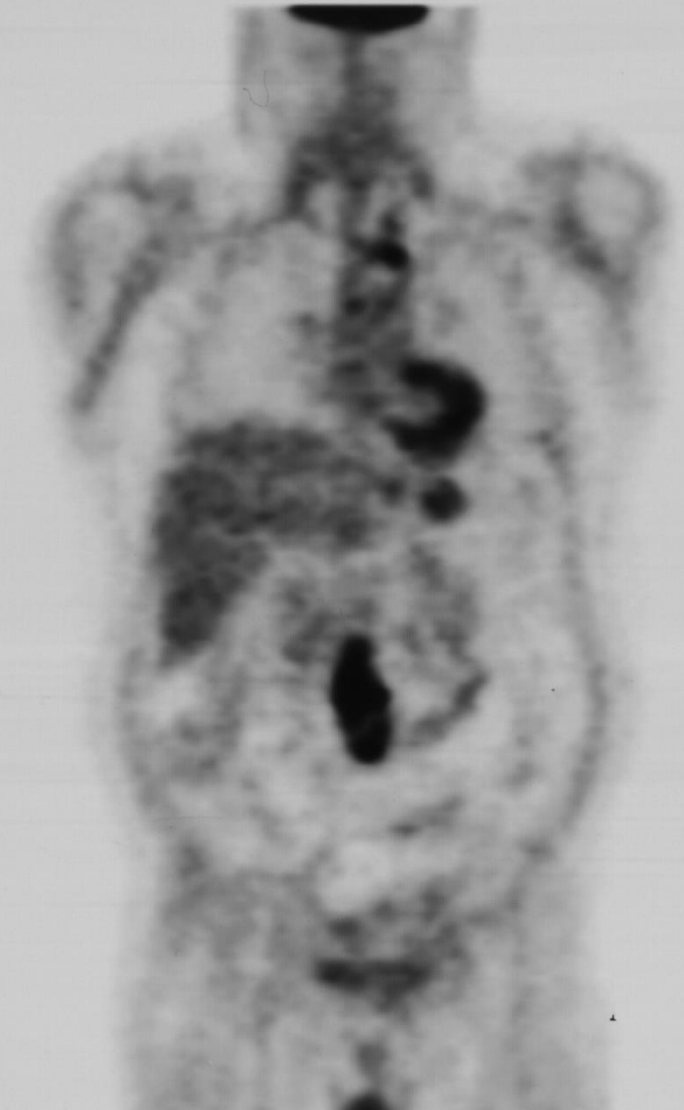


Gefäß-Röntgen (Angiographie)



P 12

18-FDG-PET



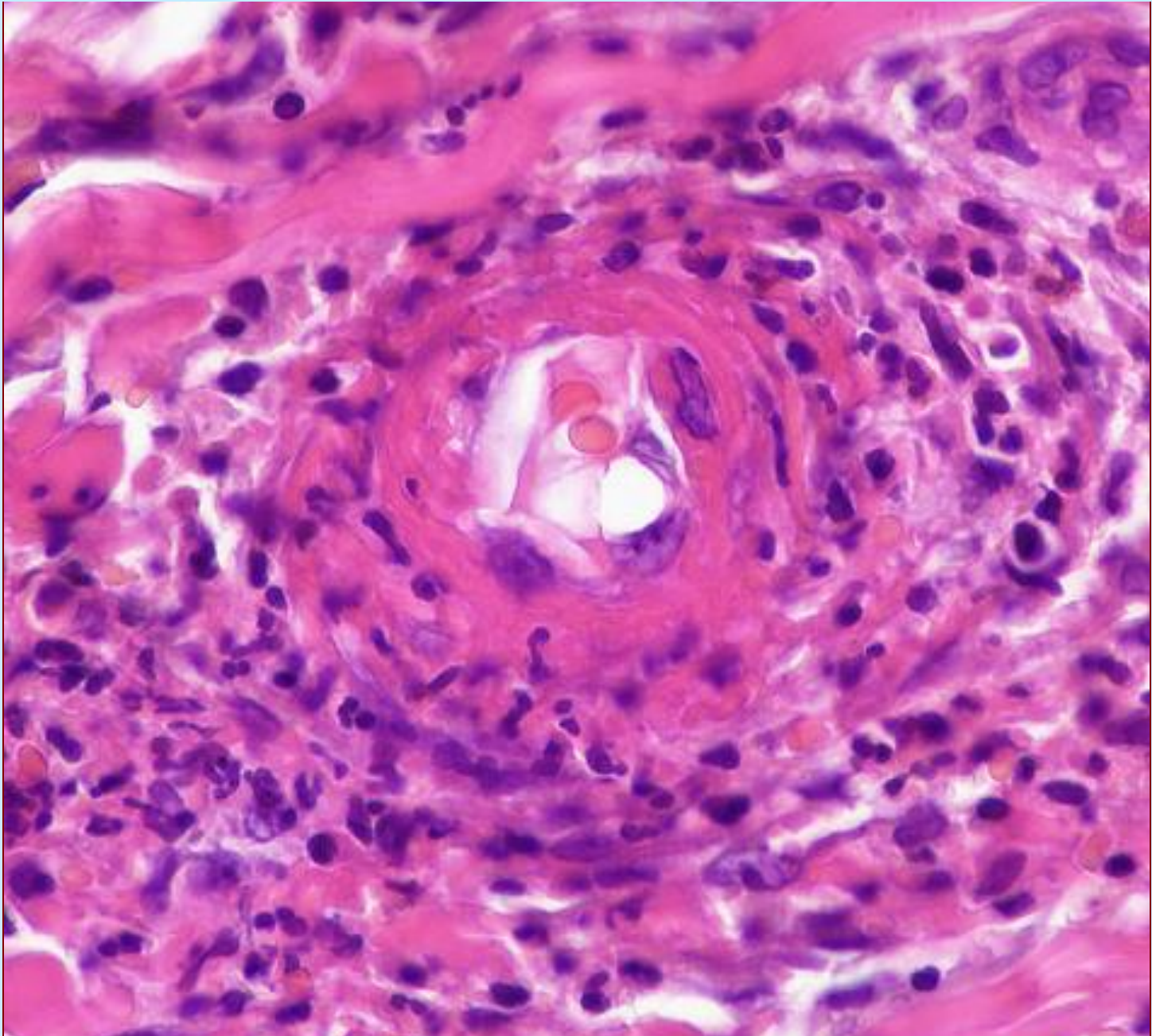
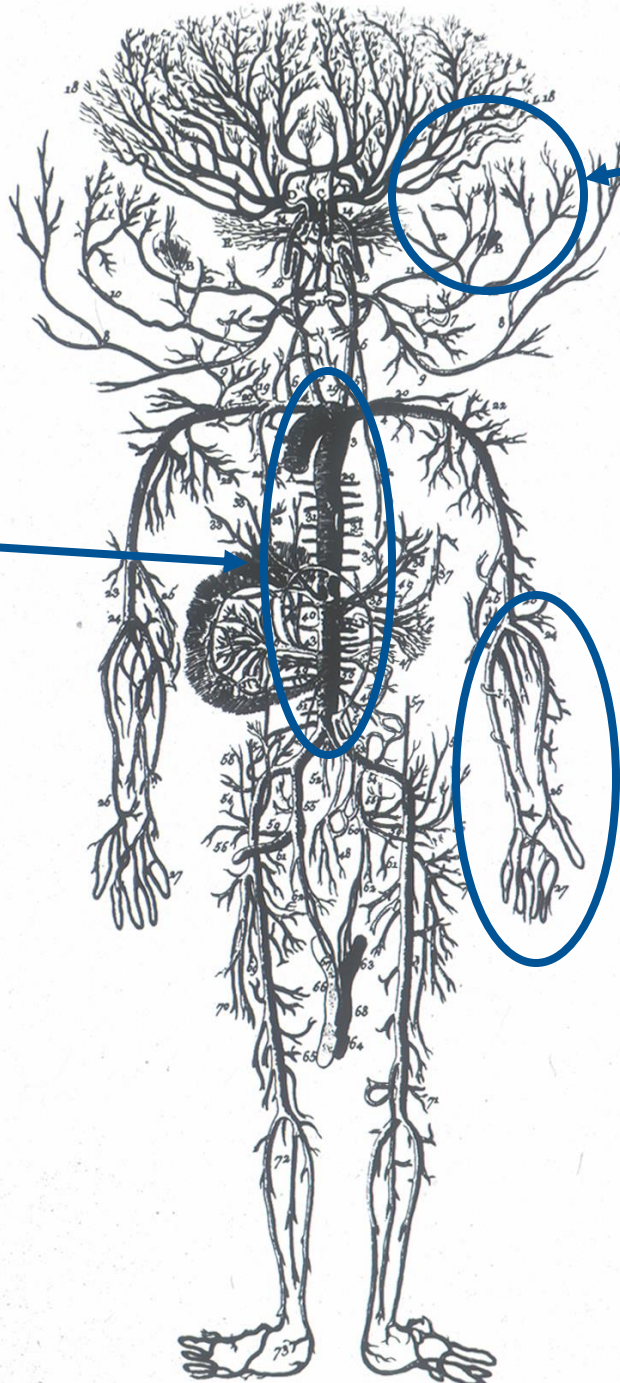


Figure 1



Kleine Gefässe

Grosse Gefässe

Mittelgrosse Gefässe

Polyarteriitis nodosa

Riesenzellenarteriitis

Kawasaki-Erkrankung

Wegener'sche Granulomatose

Takayasu-Arteriitis

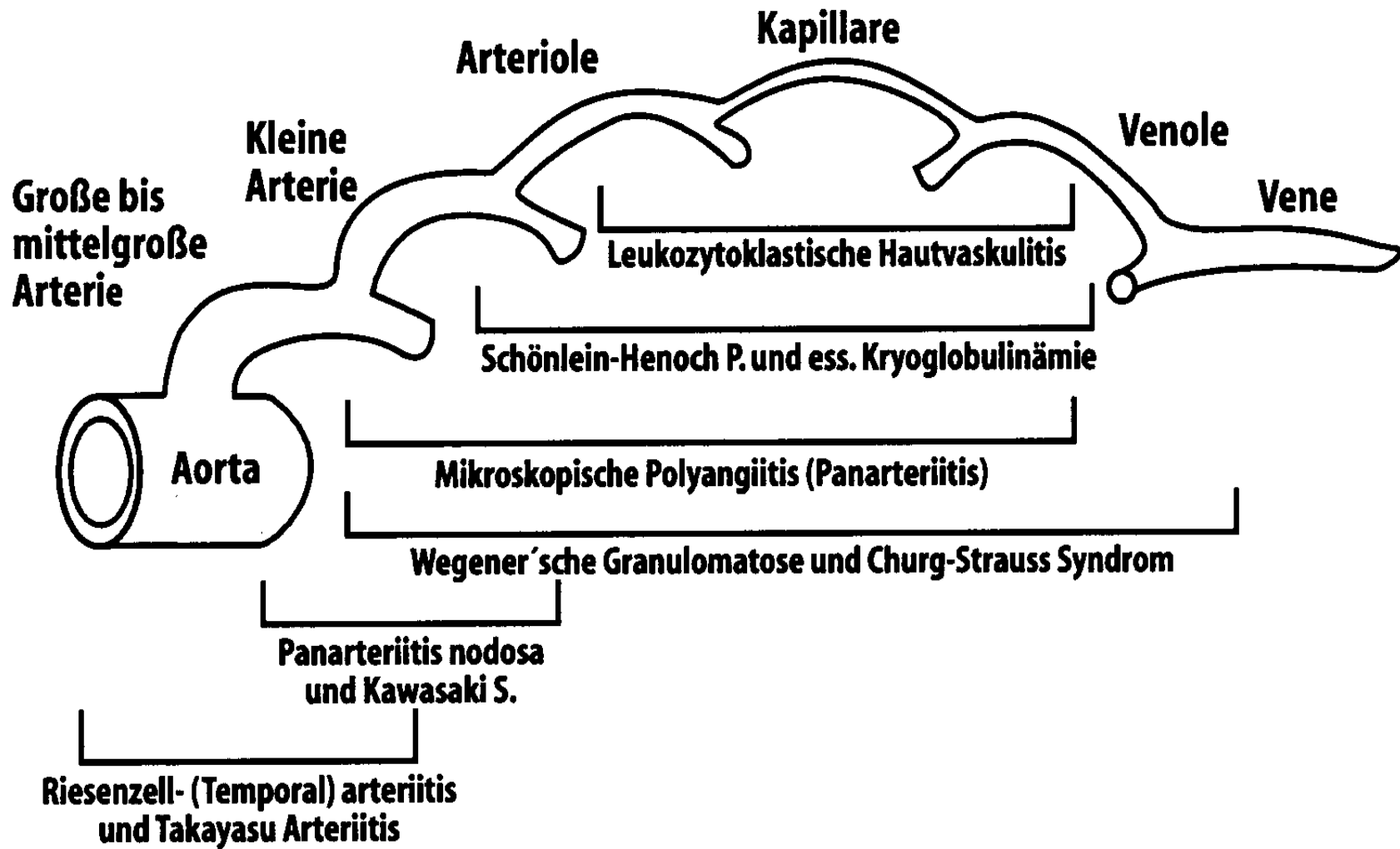
mikroskopische Polyangiitis

M. Behçet

essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis

Schönlein-Henoch-Purpura

Churg-Strauss-Syndrom

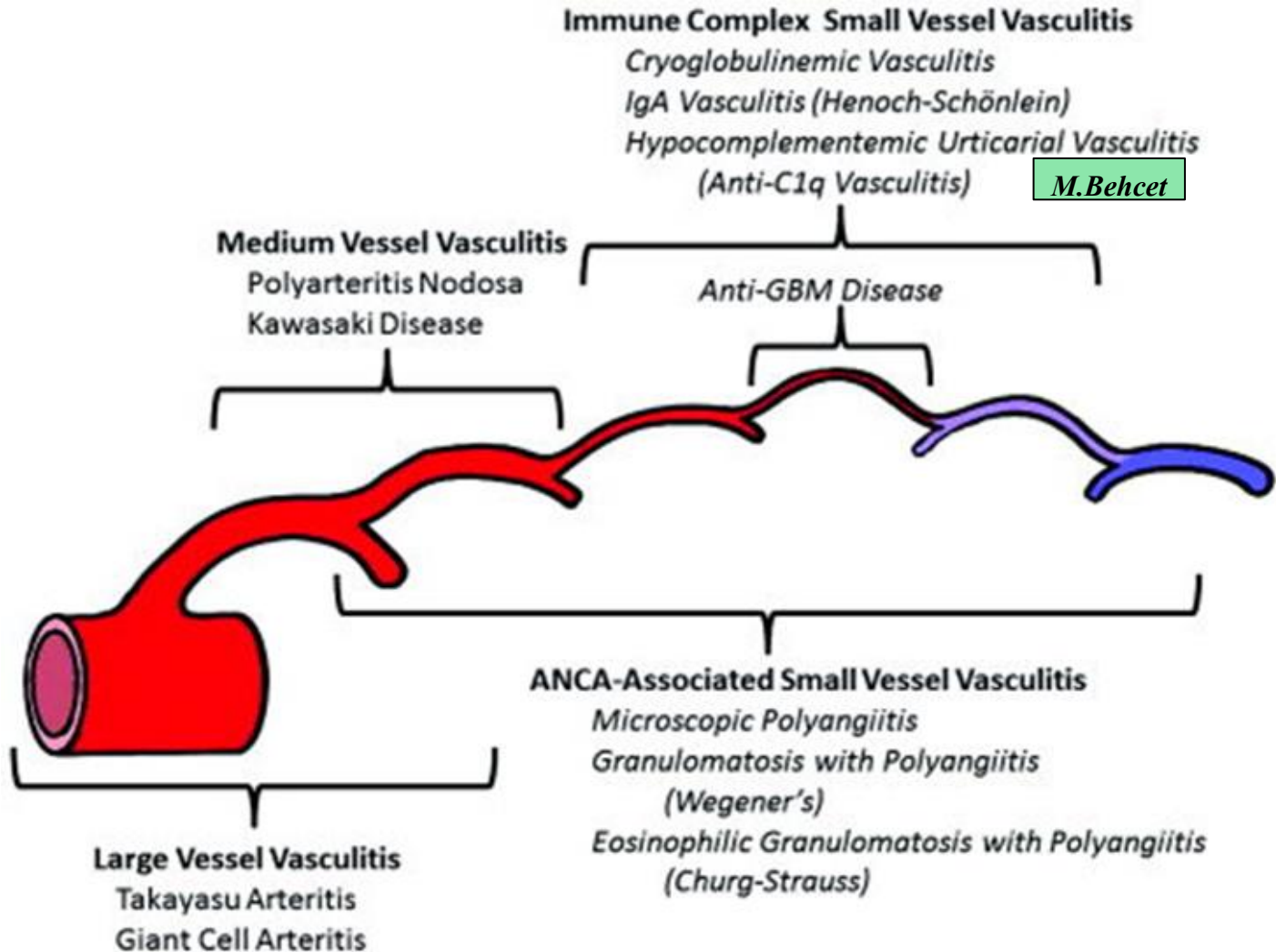


Neue Klassifikation



Chapel Hill 2012

Jenette et al. A&R 2013; 65: 1-11



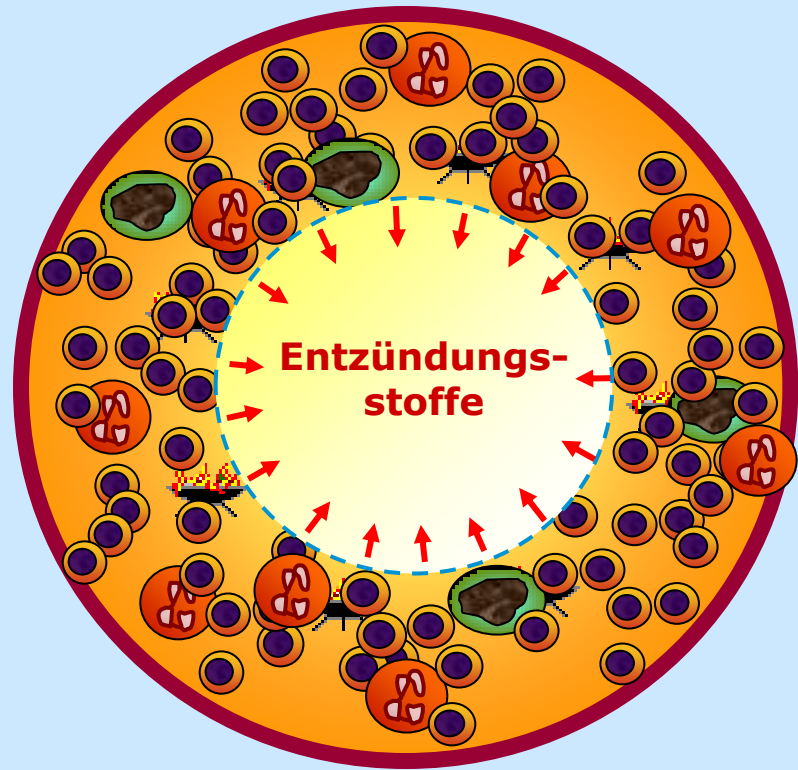
Riesenzellenarteriitis

Takayasu-Arteriitis



Allgemeinsymptome bei Entzündung

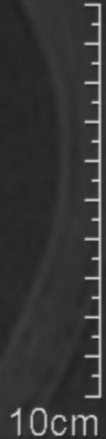
- Abgeschlagenheit
- Gewichtsabnahme
- Fieber
- Muskel- und
Gelenkschmerzen
- Schwitzen



07:41:00
19 IMA 26 / 16

ê

R



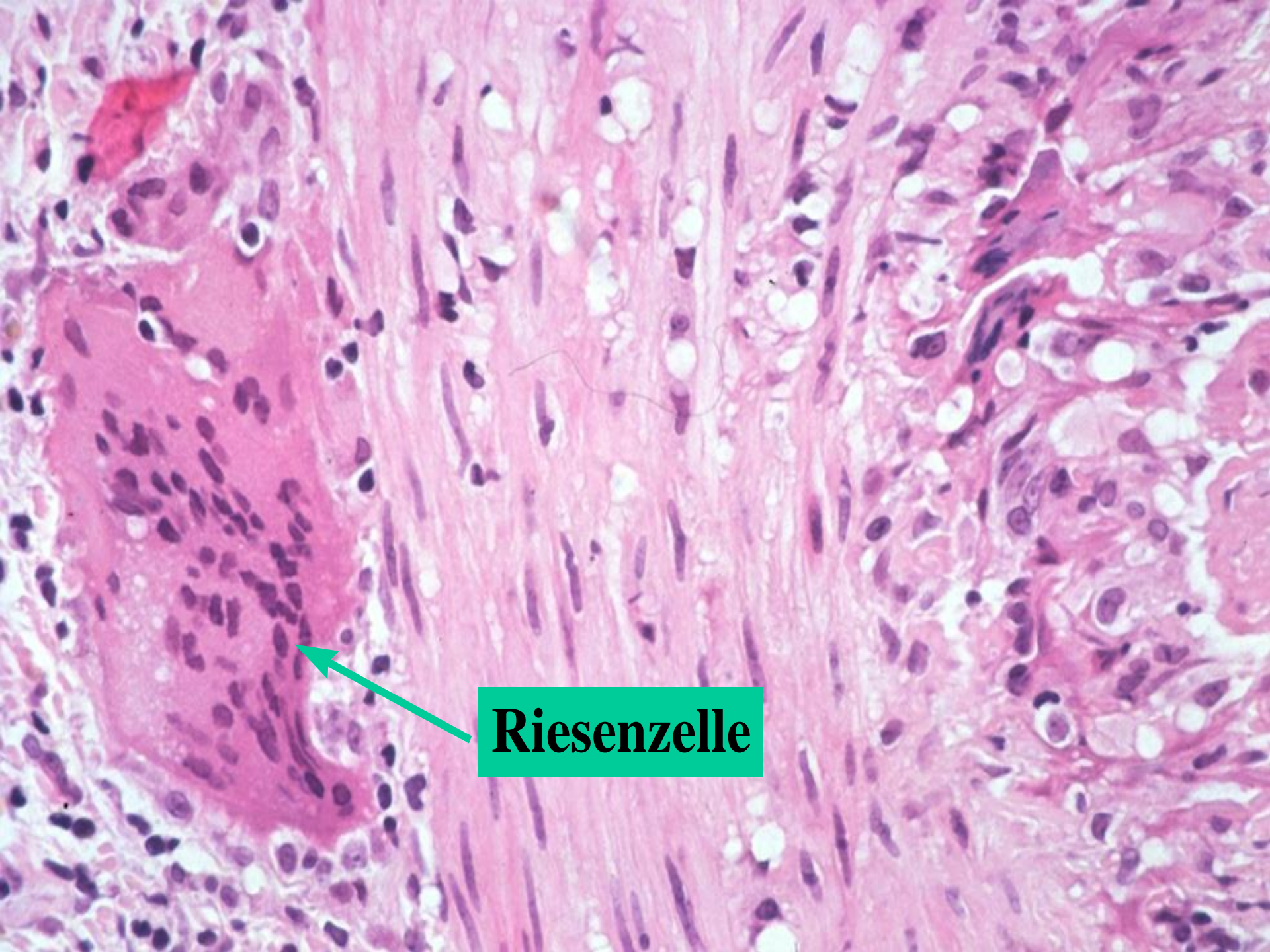
MF 1.10

TR 92.0
TE 4.8
TA 12.23*8
BW 180.0
M/ND/NORM

E

SP F85.5
SL 6.0
FoV 300*400





Riesenzelle

Therapeutische Revolution: Anti IL-6 (Actemra®)

**Tocilizumab for induction and maintenance of remission in
giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind,
placebo-controlled trial**



Peter M Villiger, Sabine Adler*, Stefan Kuchen, Felix Wermelinger, Diana Dan, Veronika Fiege, Lukas Bütikofer, Michael Seitz, Stephan Reichenbach*

Summary

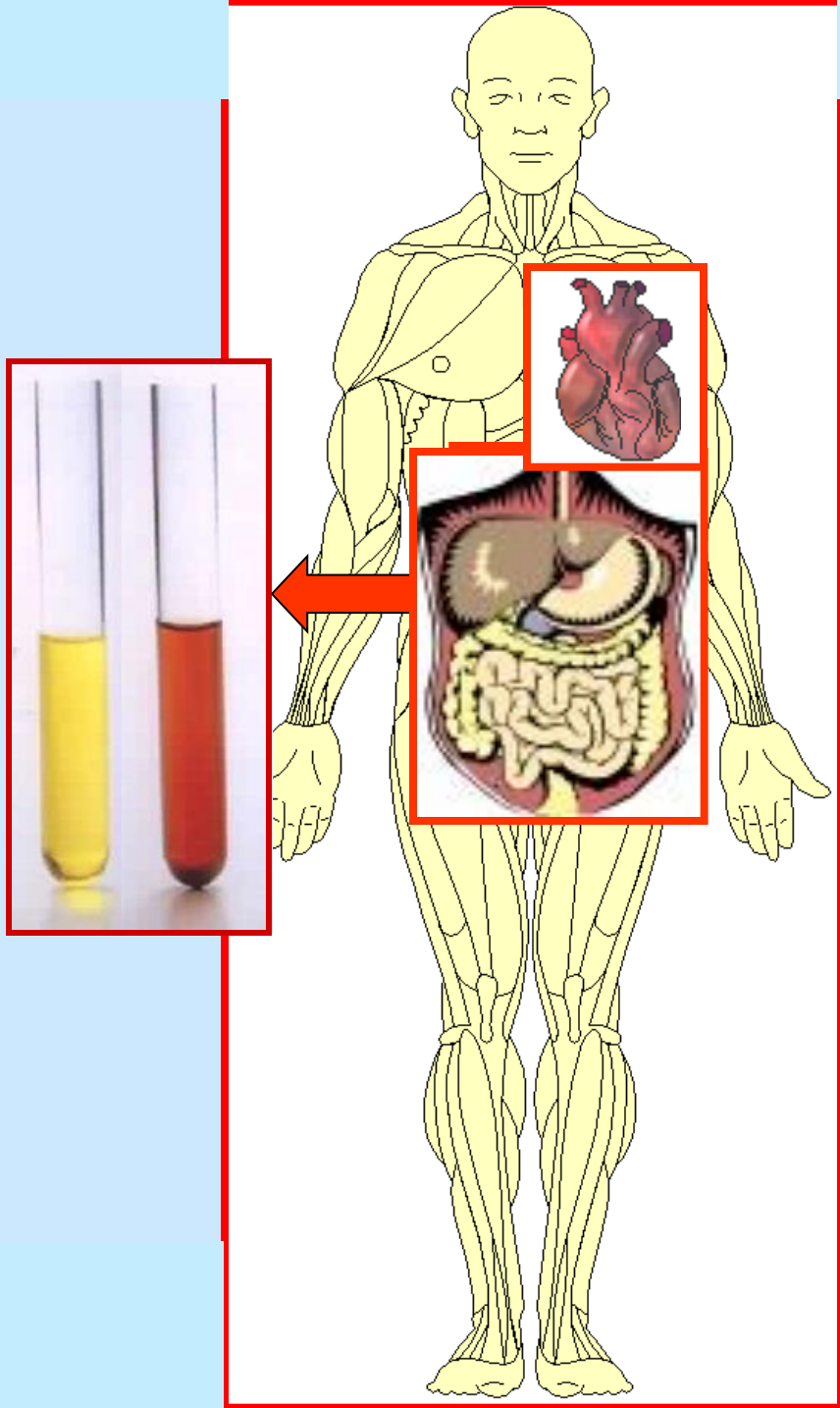




Riesenzellenarteriitis

Takayasu-Arteriitis

Panarteriitis nodosa





M. Wegener

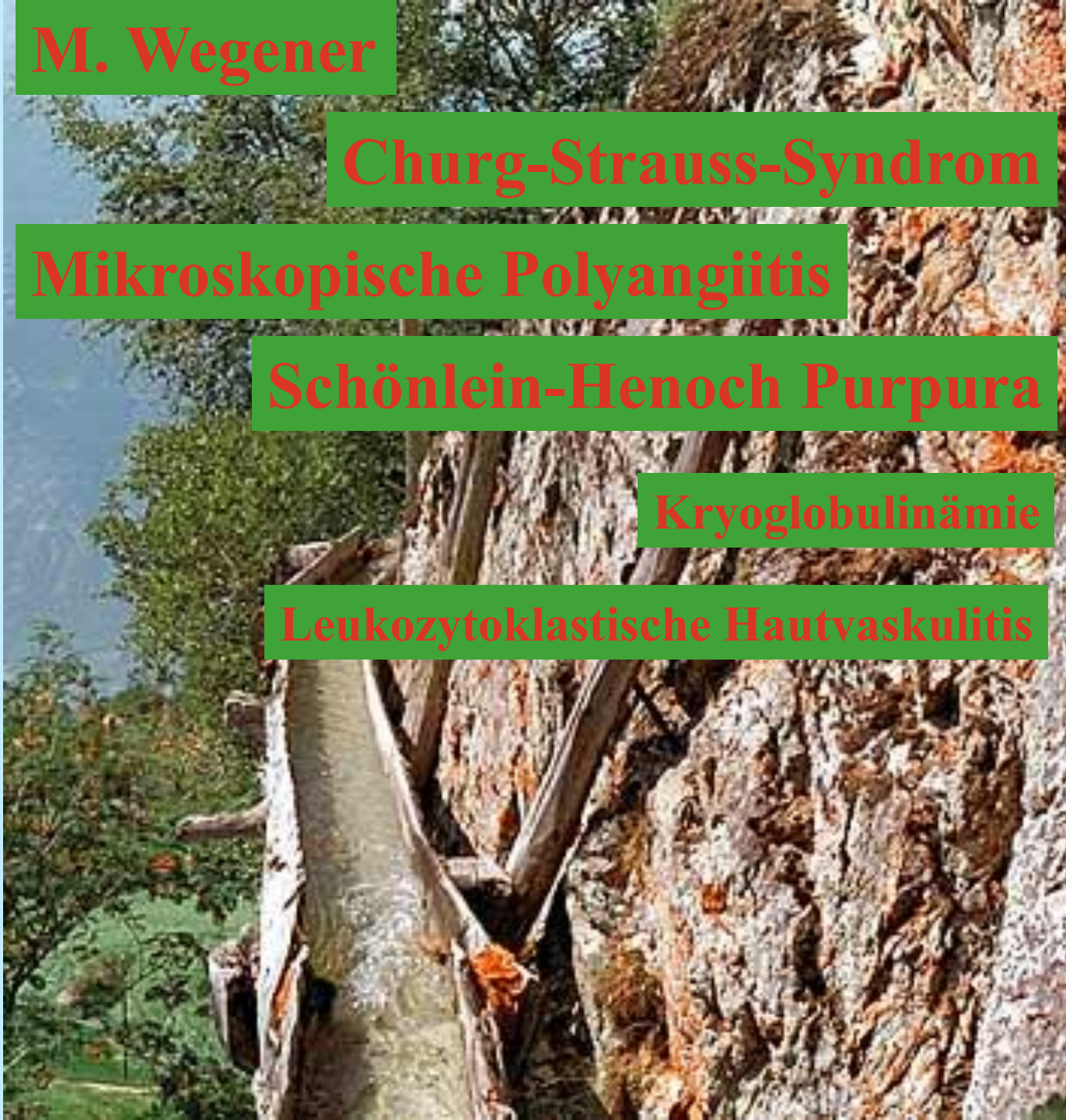
Churg-Strauss-Syndrom

Mikroskopische Polyangiitis

Schönlein-Henoch Purpura

Kryoglobulinämie

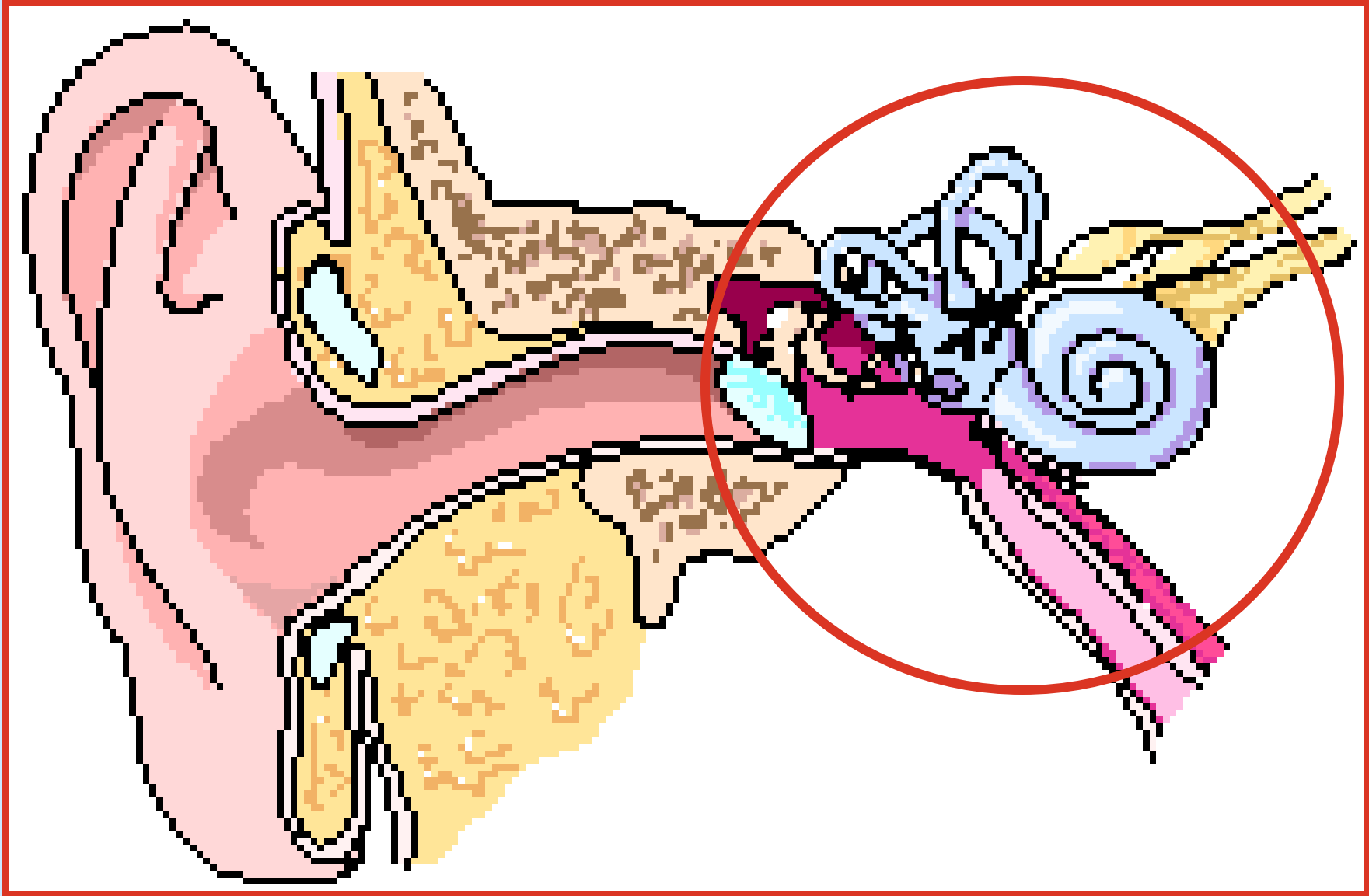
Leukozytoklastische Hautvaskulitis









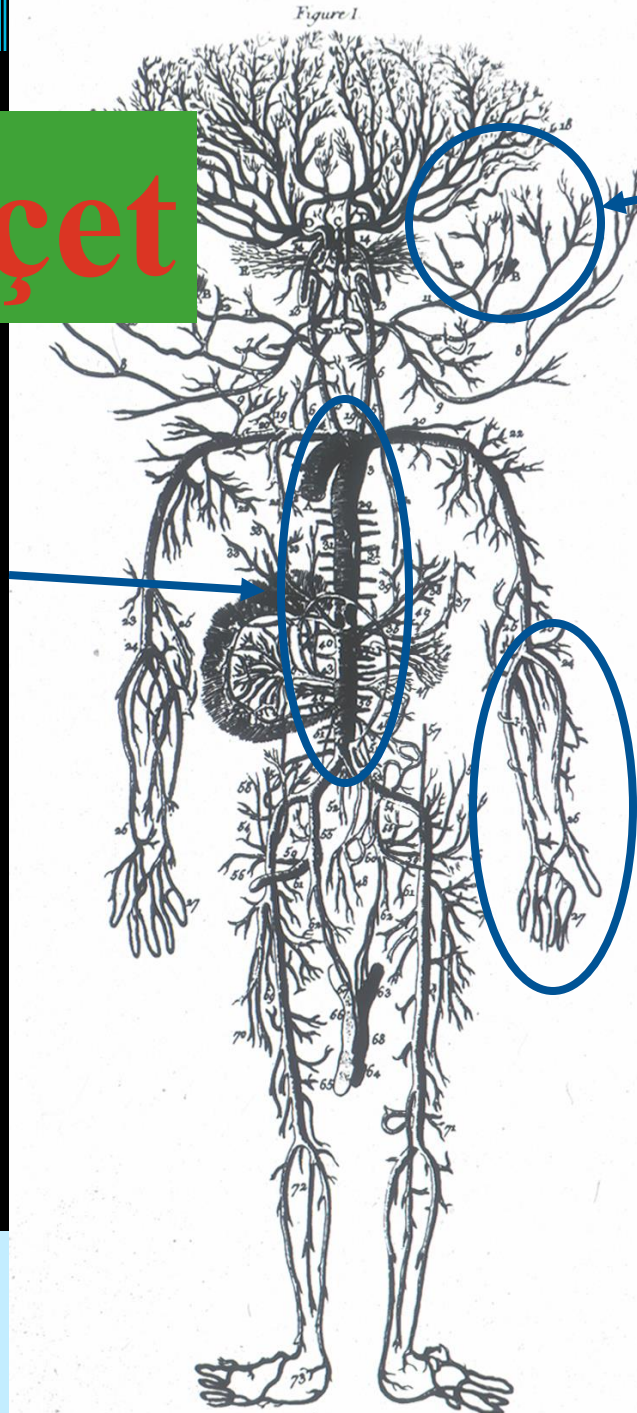


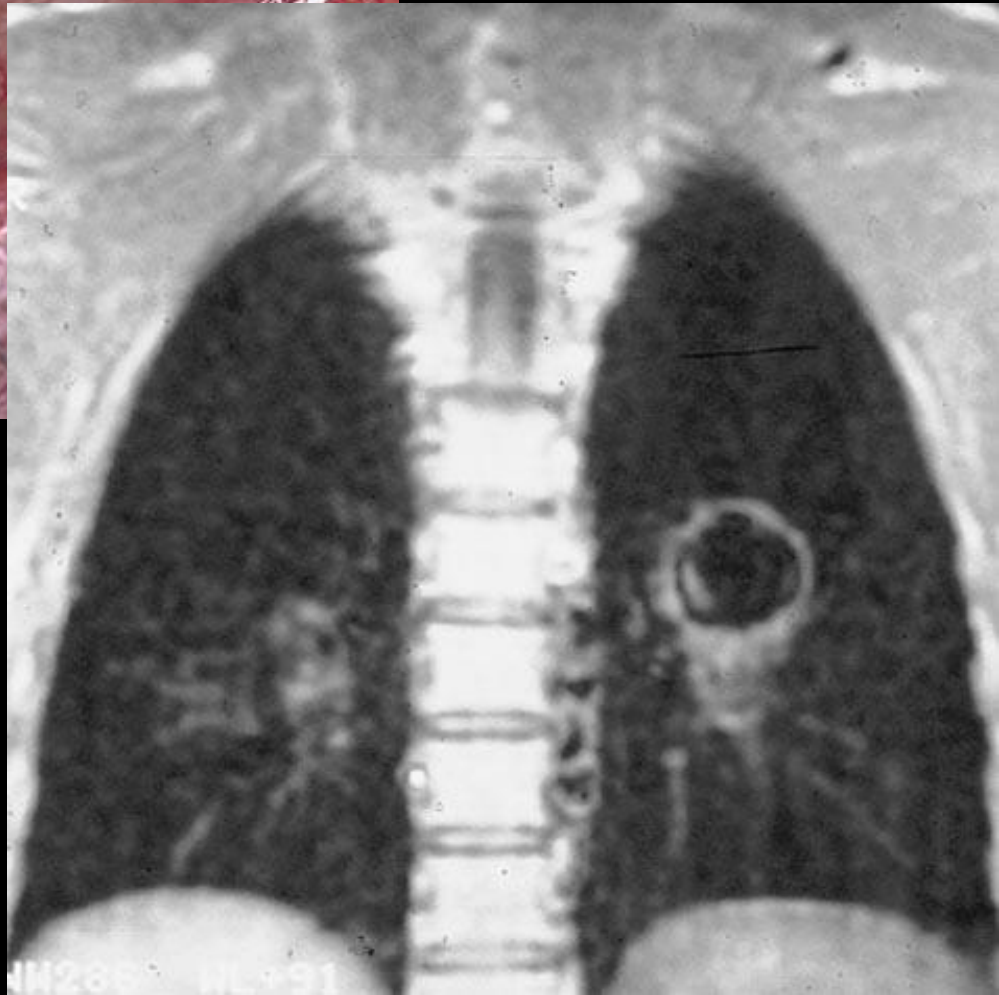
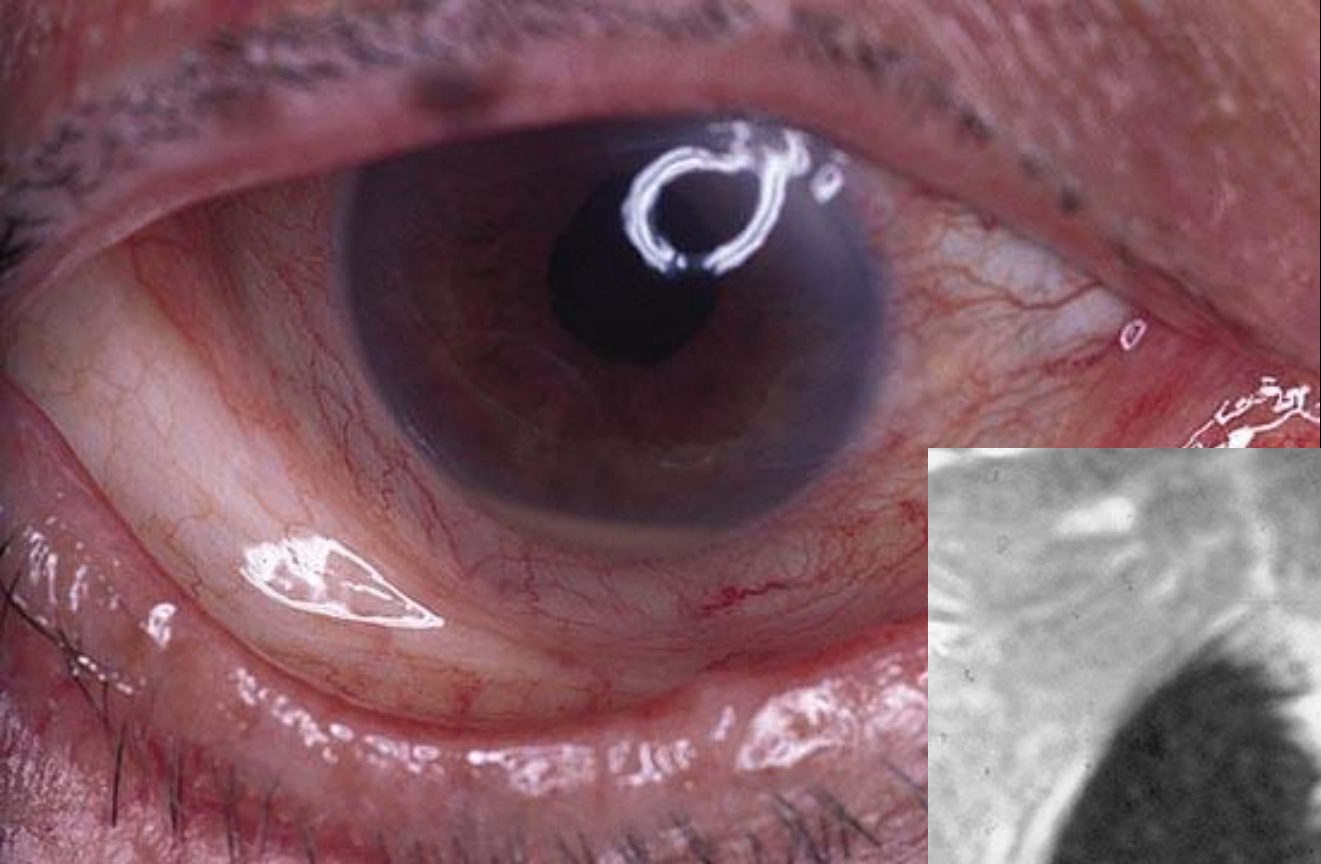
M. Behçet

Grosse Gefässe

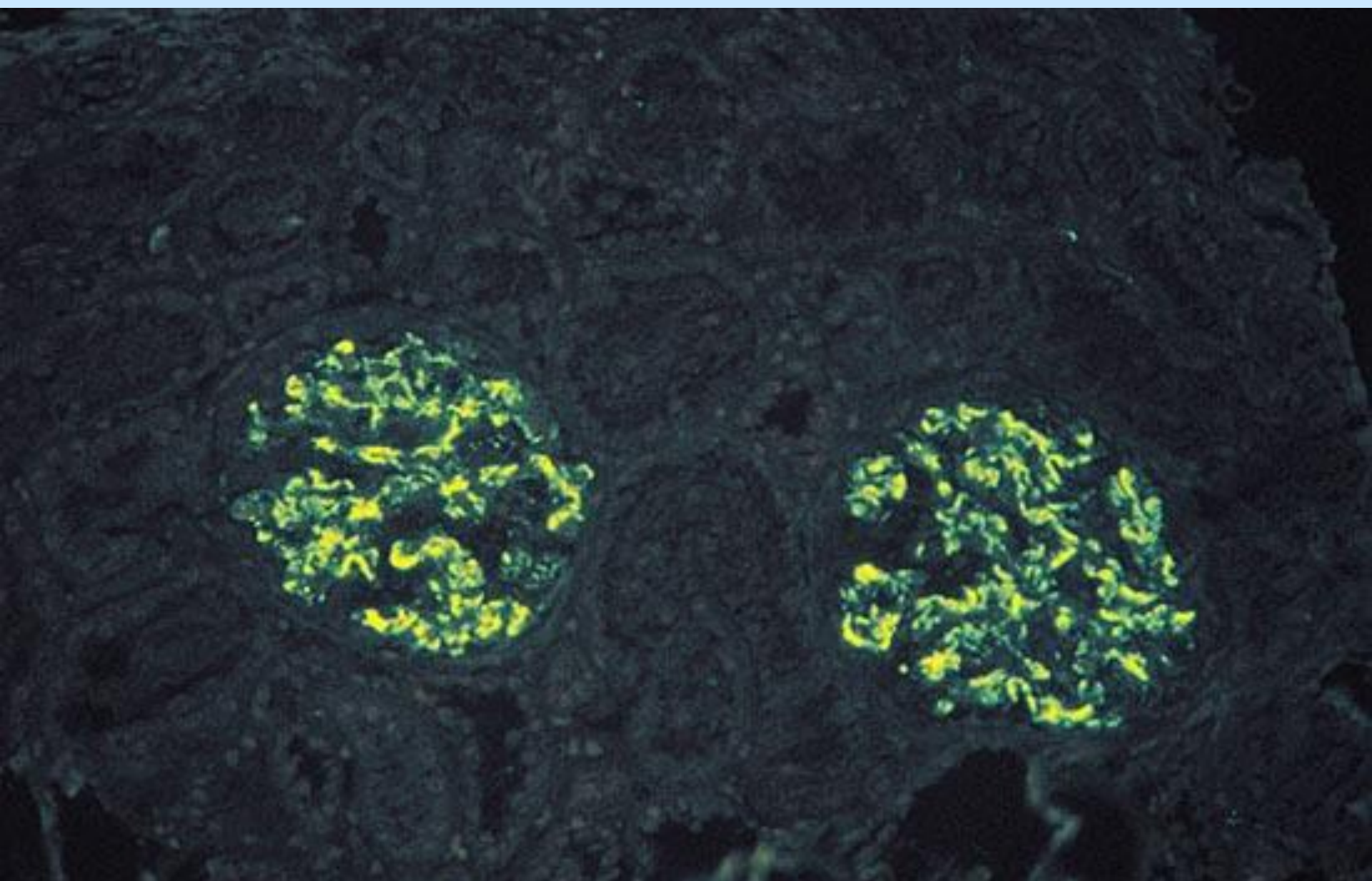
Kleine Gefässe

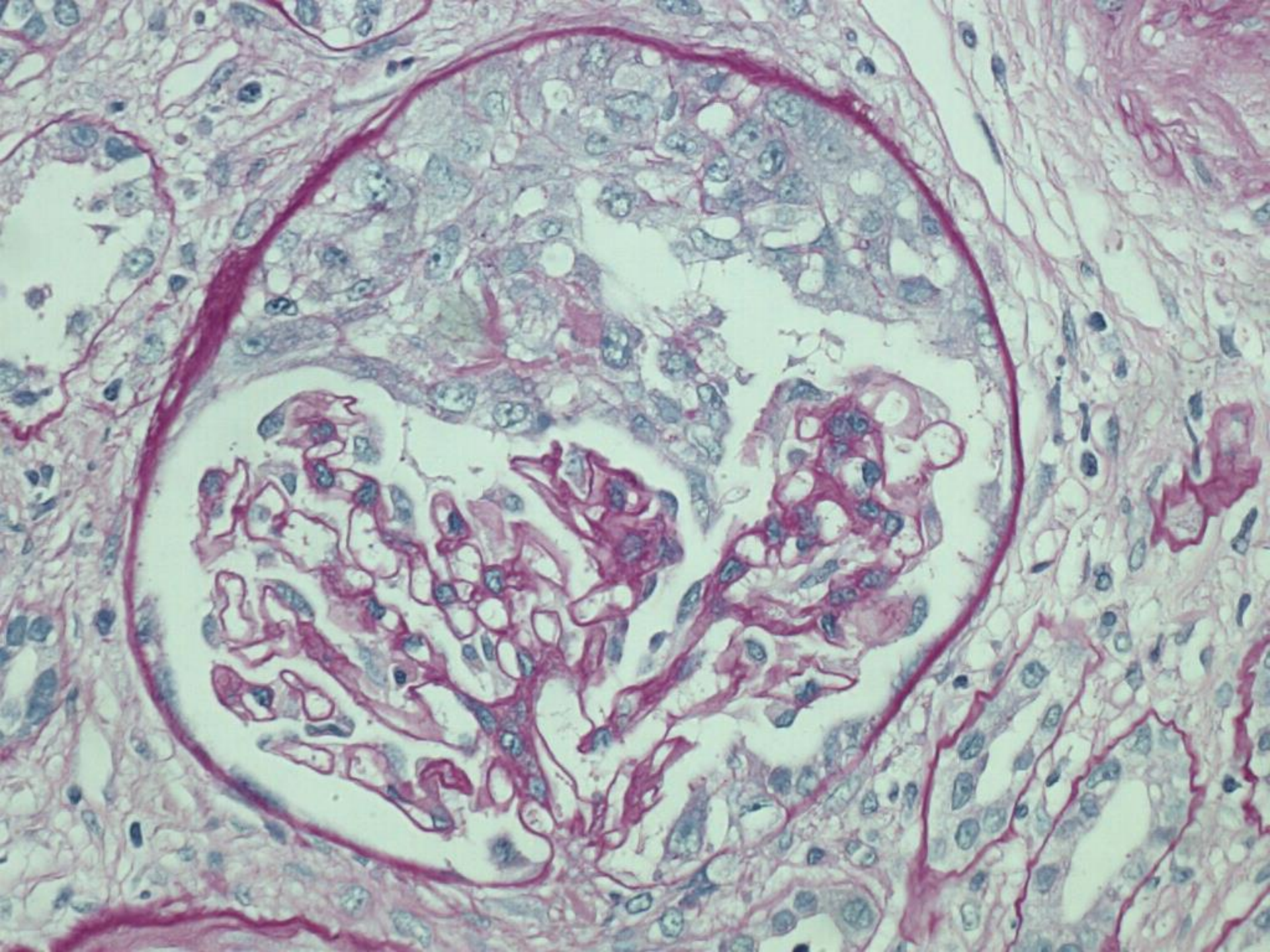
Mittelgrosse
Gefässe





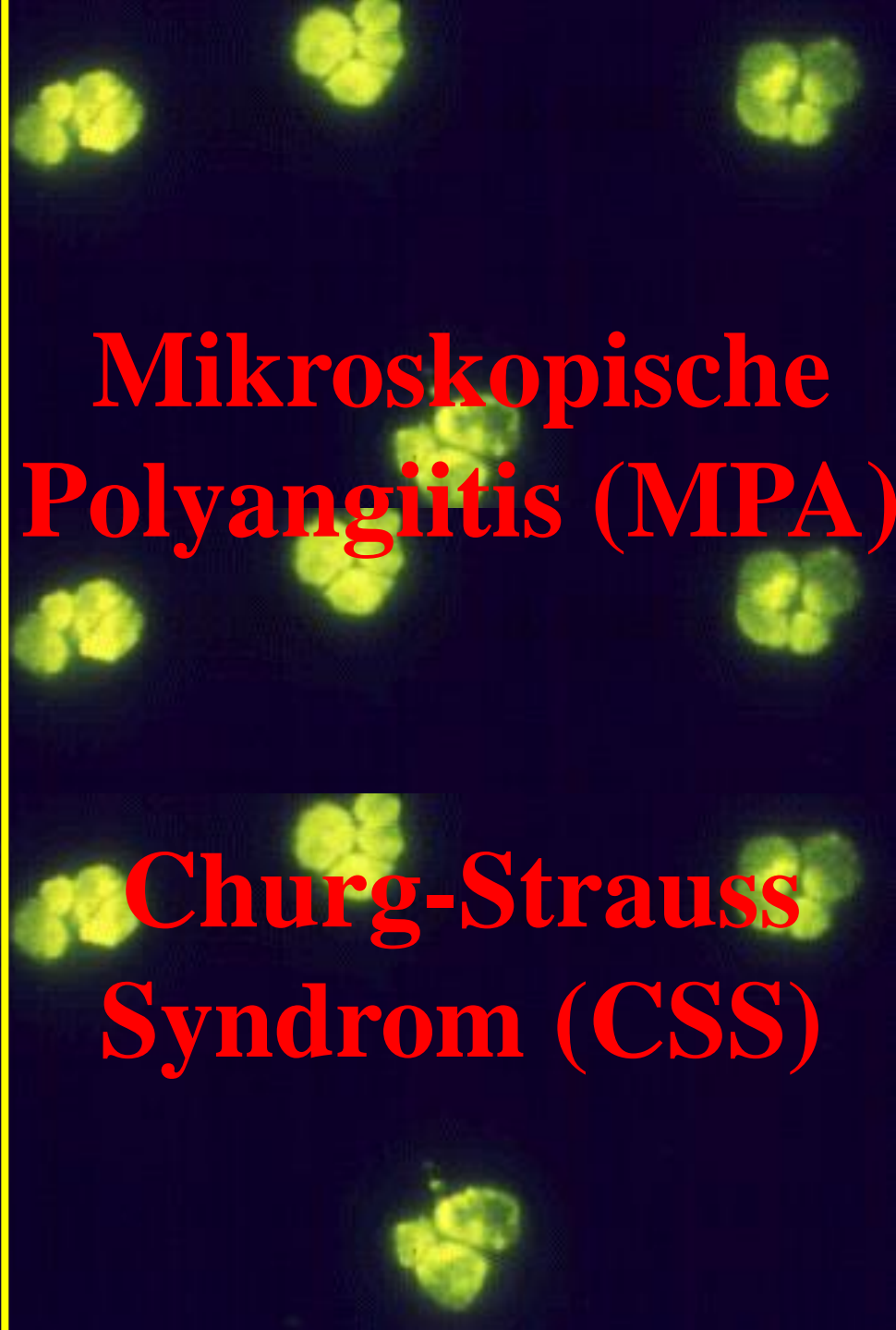








**M. Wegener
(WG)**



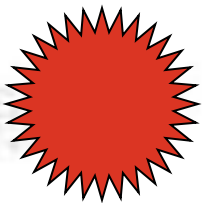
**Mikroskopische
Polyangiitis (MPA)**

**Churg-Strauss
Syndrom (CSS)**

Geordnetes Immunsystem



Weisse Blutkörperchen
Immunzellen



FOTORESEARCH.com

Aktiviertes Immunsystem

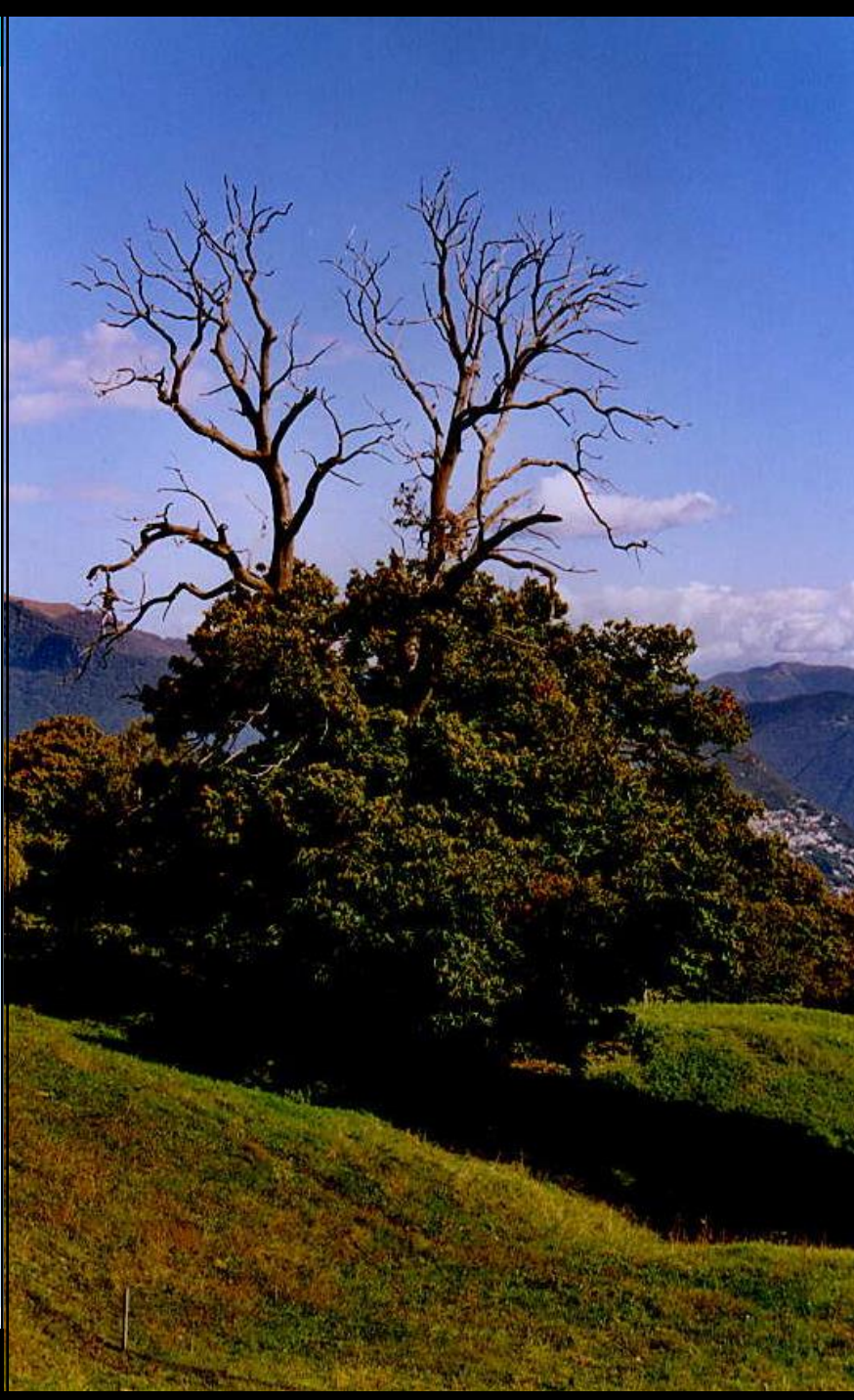
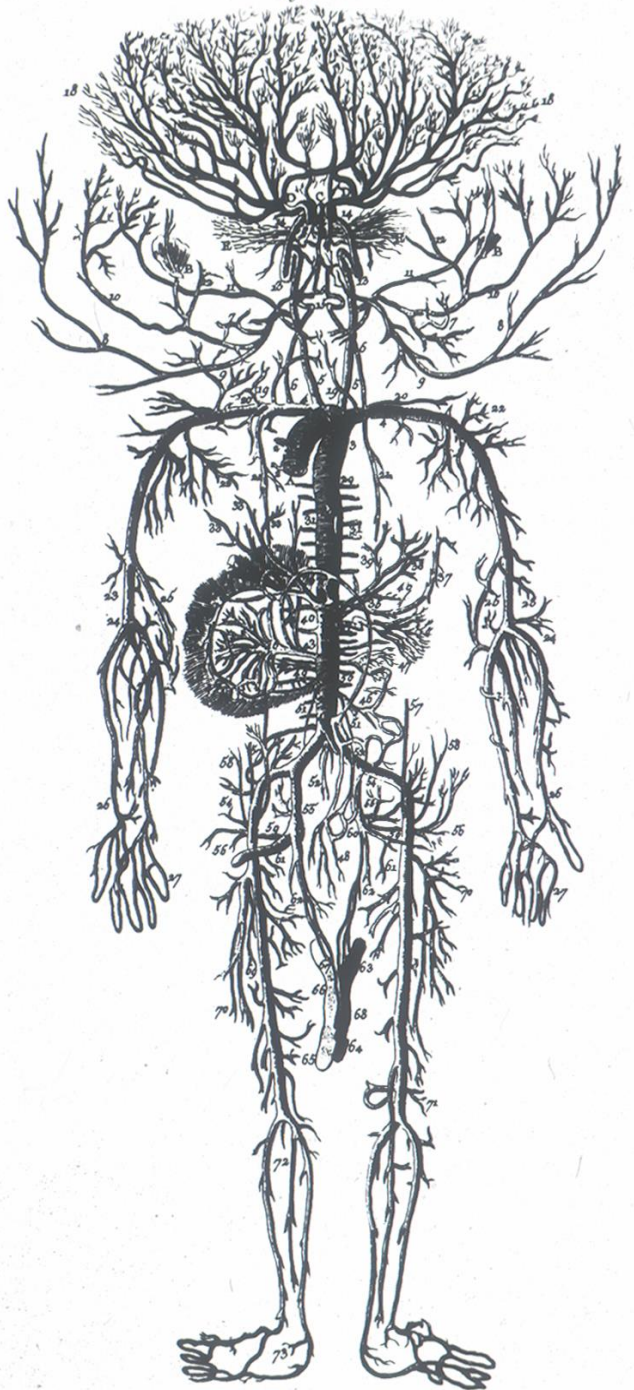


Auslöser ?



FOTORESEARCH

Figure 1



Symptomatische/lindernde Therapie



Antientzündliche Therapie

Immuno-Suppression

Basistherapie



Therapieziele

Fehlen von Entzündung/Kranheitsaktivität

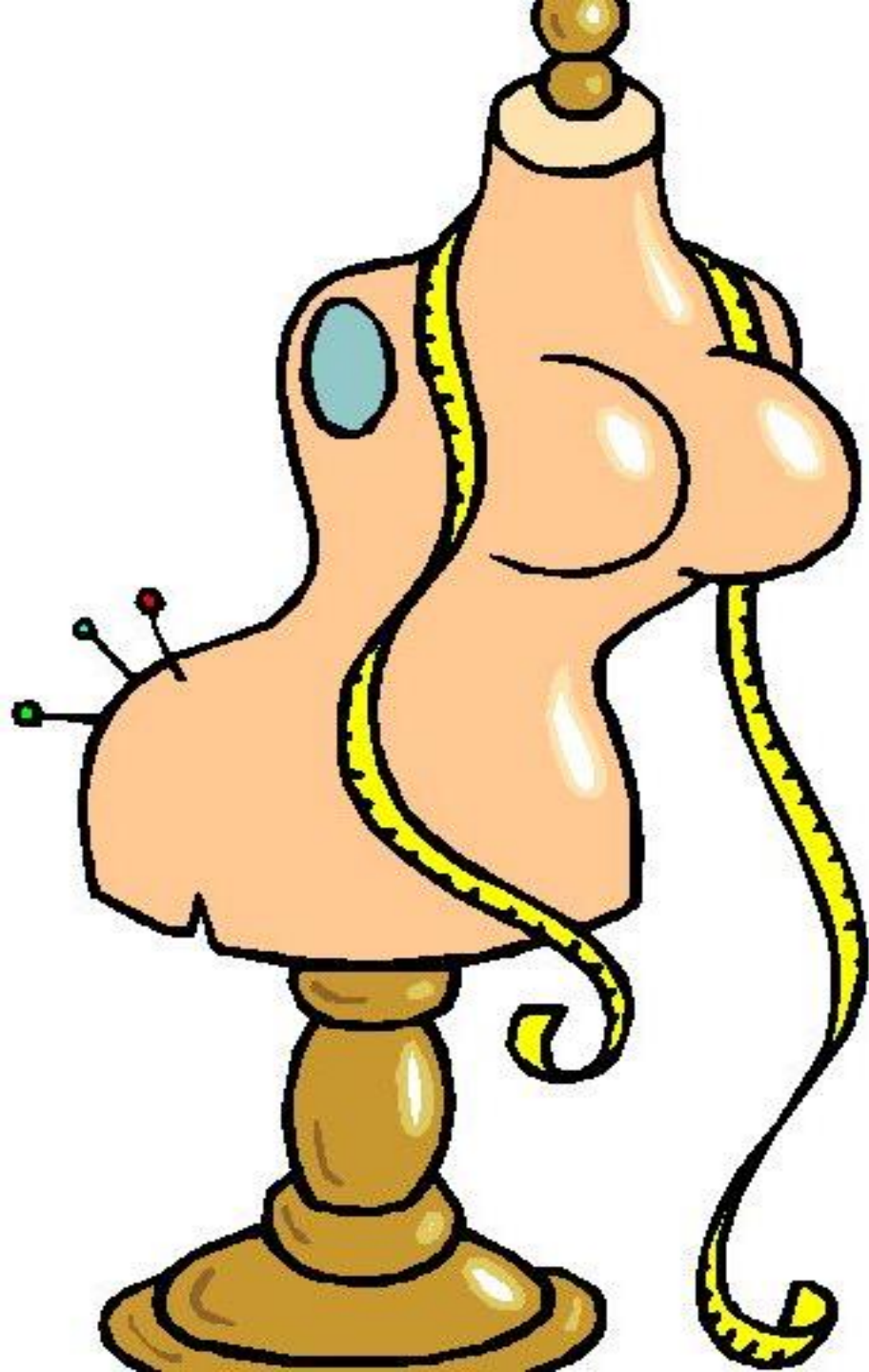
= Vollremission

keine (weiteren) Schäden

Behandlungsrisiken minimal halten

Therapie-Grundsätze

- ***Stufenadaptiert-Manifestationsbezogen***
 - ***Lichtschutz***
 - ***Topisch: Steroide, Tacrolimus***
 - ***Symptomatisch***
 - ***Systemisch: Antientzündlich, Immunosuppression***
 - ***Schwere Organmanifestation: Induktion-Remissionserhaltung***
 - ***Cytotoxisch/Immunosuppressiv: CYC, AZT, MFM, Rituximab***
 - ***(Sekundär-)Prophylaxe: Kardiovaskuläres Risikoprofil, Osteoporose, Gonaden-Protektion, Infektprophylaxe***

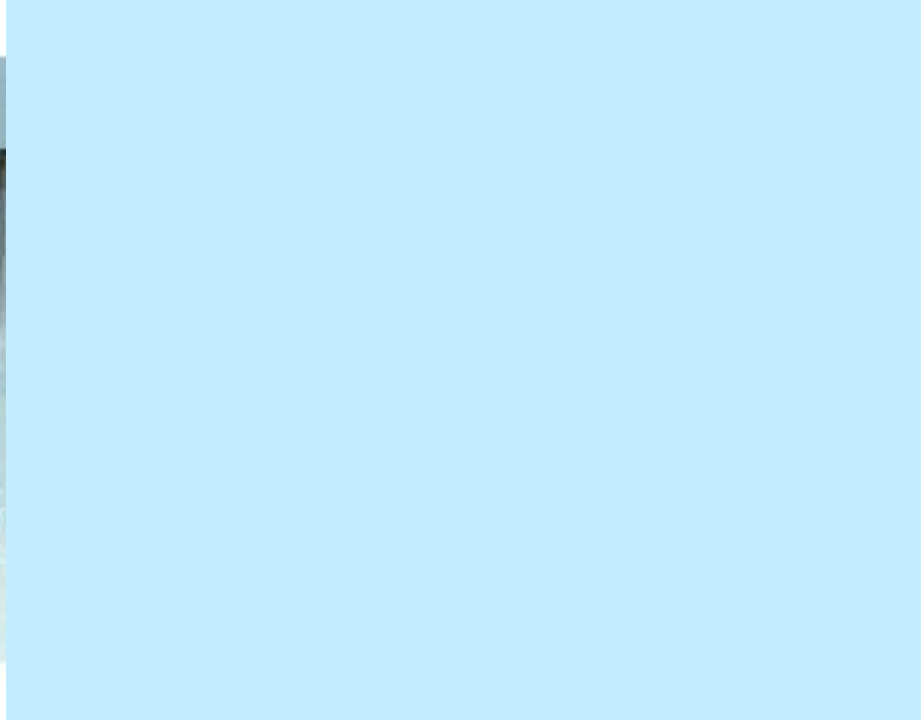


Medikamentöse Therapie

- ***symptomatisch, lindernd, prophylaktisch***
- ***Krankheitsverlauf beeinflussend (Basistherapie)***
 - ***Klassische Immunsuppressiva: Cyclophosphamid, Ciclosporin-A, Azathioprin, Methotrexat, Rituximab***







Standortbestimmung Bestandesaufnahme

Erfassung der Erkrankung mit allen Auswirkungen:

- ***global, Allgemeinbefinden***
- ***Schmerzen***

- ***Organe: Entzündung
Funktionsstörungen
Organschäden***

- ***Soziale und psychische Krankheitsfolgen***

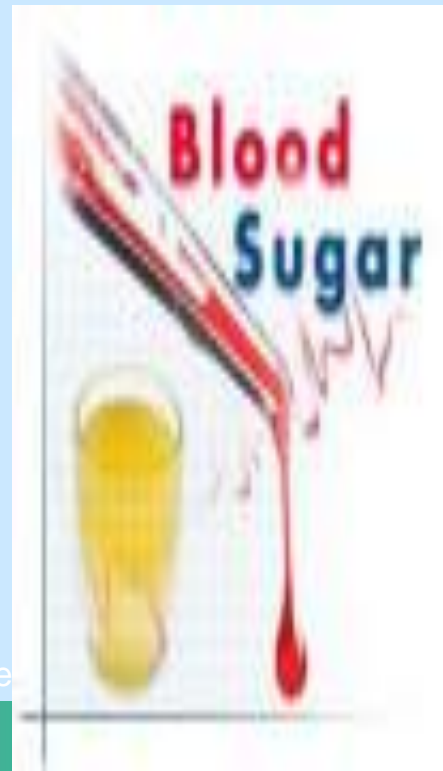
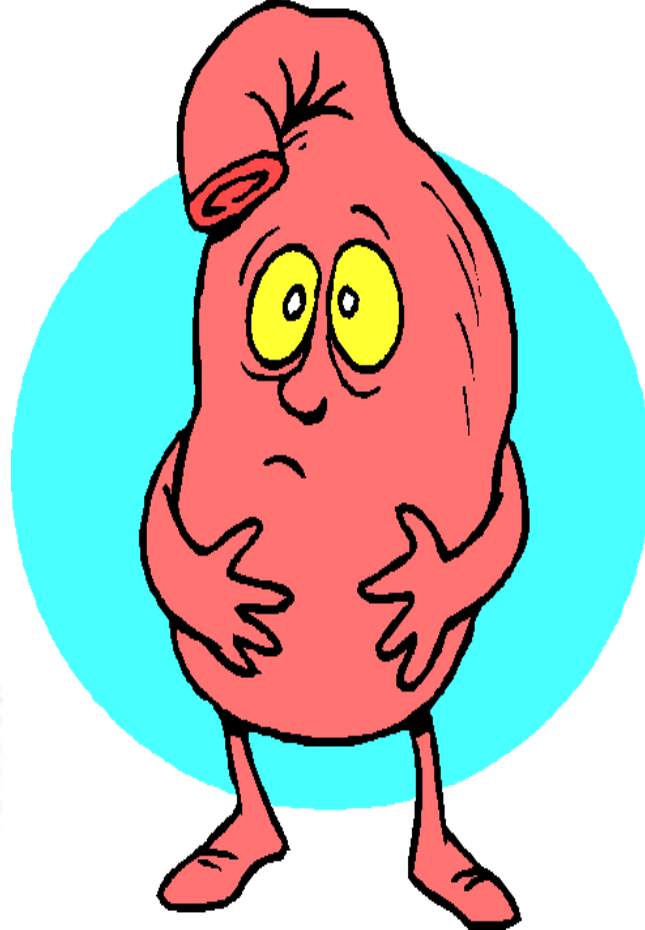
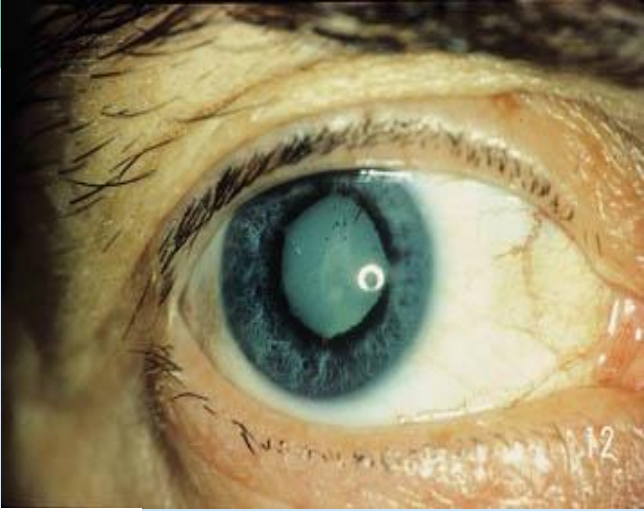
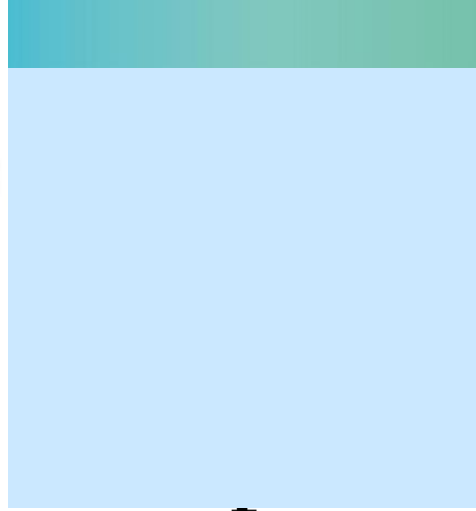
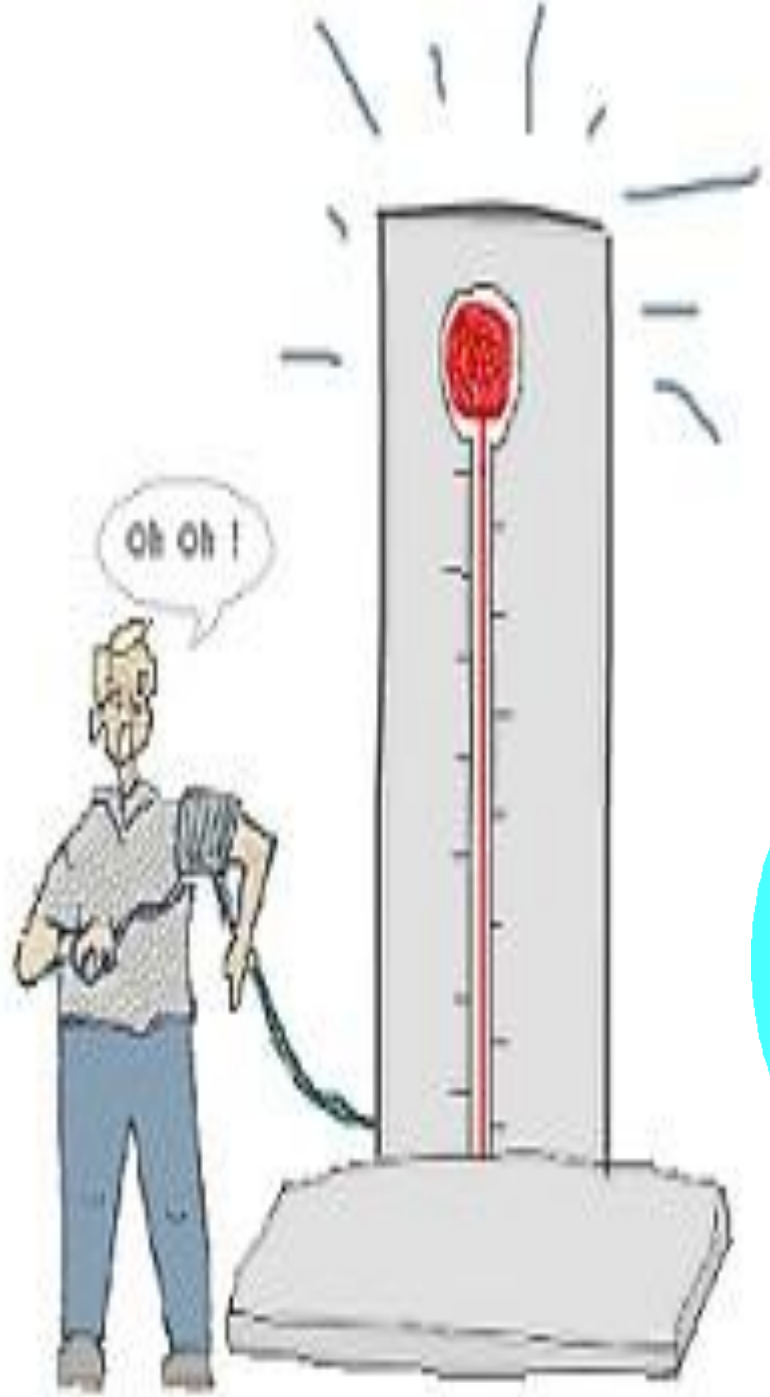
Regelmässige Kontrollen

***Früherkennung von
Entzündungsschüben***

***Verhindern von
Organschäden***

***Anpassen der Therapie
an Aktivität***





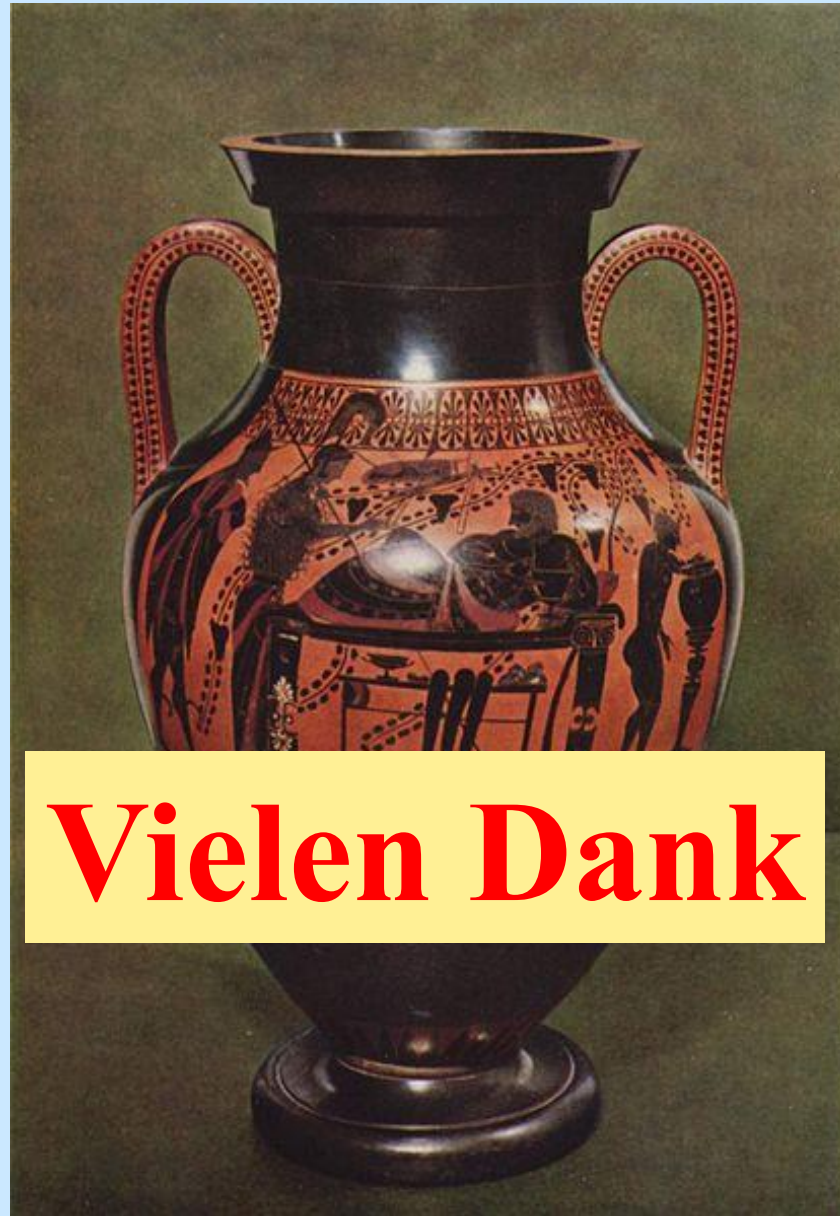
logie

Kontrollen-was kann ich selber tun?

- ***Regelmässig Gewicht kontrollieren***
- ***BD-Messen***
- ***Urinkontrollen (Streifentest zur Eiweissmessung)***

Therapie - was kann ich selber tun?

- ***Sonnenschutz, hoher Schutzfaktor!***
- ***Kälteschutz bei Raynaud-Syndrom***
- ***Gute Hautpflege***
- ***Körperliches Training***
- ***Nicht rauchen***
- ***Ausgeglichene Ernährung***



Vielen Dank