

### Forschung

## Infektanfälligkeit bei Rheumapatienten besser verstehen

von Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Ärztin und Medizinjournalistin, Nordhorn, [www.medicinundtext.de](http://www.medicinundtext.de)

Unter chronischen rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen leiden in Deutschland mehr als eine Million Menschen. Als wäre diese Erkrankung allein nicht schon Belastung genug, wird sie meist von einer erhöhten Infektanfälligkeit begleitet. Eine mögliche Ursache dafür haben nun Wissenschaftler am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung Twincore in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) gefunden: Die Abwehrzellen von Rheumapatienten sind erschöpft – sie leiden sozusagen an einem T-Zell-Burnout.

### Rheumapatienten sind infektanfällig

Rheumapatienten nehmen häufig Immunsuppressiva ein, die die normale Funktion des Immunsystems unterdrücken. „Immunsuppressiva können aber nicht der einzige Auslöser für die erhöhte Infektanfälligkeit von Rheumapatienten sein, denn auch Rheumapatienten, die nur Schmerzmittel einnehmen, leiden häufiger unter schweren Infekten“, sagt Dr. Theresa Frenz, Wissenschaftlerin am Twincore.

Sie konnte für ihre Forschung Patienten der MHH mit zwei verschiedenen Rheumaerkrankungen gewinnen: 30 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) und 30 Patienten mit Spondylarthritis. Als Kontrolle dienten 30 gesunde Probanden.

Aus dem Blut der Studienteilnehmer isolierten die Forscher T-Helferzellen (CD4-Zellen). T-Helferzellen spielen eine zentrale Rolle im Immungeschehen. Sie regen die zuständigen B-Zellen zur Produktion von Antikörpern an und unterstützen andere T-Zellen. Gleichzeitig können T-Helferzellen jedoch auch Mitverursacher rheumatisch-entzündlicher Erkrankungen sein.

### Physiologische T-Zell-Antwort

T-Helferzellen besitzen unterschiedliche Rezeptoren. Der Hauptrezeptor bindet normalerweise Teile von Krankheitserregern, die durch eine antigenpräsentierende Zelle (APC) angeboten werden. Daneben gibt es Ko-Rezeptoren, die die Funktion der T-Helferzellen mitsteuern:

- **Aktivierende Rezeptoren** (z. B. CD28-Rezeptor) sorgen dafür, dass die T-Helferzellen sich teilen, Botenstoffe ausschütten und das restliche Immunsystem aktivieren.
- **Inhibierende Rezeptoren** (z. B. CTLA-4) fahren dann später – wenn die Infektion überstanden ist – das aggressive Abwehrprogramm zurück und lassen die Zellen absterben.

### T-Zell-Antwort bei Rheumapatienten

„Bei Rheumapatienten ist diese klare Trennung in Aktivierung und Inhibition aufgehoben. Die Zellen befinden sich in einem unklaren Zustand, gefangen zwischen Teilung und Tod, und können nur unzureichend für eine Abwehrreaktion gegen Krankheitserreger aktiviert werden. Schaden können sie jedoch immer noch anrichten!“, hat Theresa Frenz beobachtet. In dem be-

schriebenen Zwischenzustand können T-Helferzellen noch Tumornekrosefaktor (TNF) ausschütten.

TNF gehört zu einer Gruppe Zytokine, die die Akute-Phase-Proteine aktivieren und die für die Rheumasymptome verantwortlich sind. Die Immunzellen sind bei Rheumapatienten erschöpft – ähnlich wie bei einer chronischen Virusinfektion – und können schlechter auf angreifende Krankheitserreger reagieren als bei gesunden Menschen. Dies begünstigt eine Immunschwäche.

### Abatacept bessert Zellerschöpfung

Unter den unterschiedlichen Rheumamedikamenten, die auf dem Markt sind, ist das Biologikum Abatacept in der Lage, die beschriebene Zellerschöpfung zu lindern – es bringt sozusagen die erschöpften T-Helferzellen wieder in ihr inneres Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Inhibition.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das an antigenpräsentierende Zellen binden kann und so die Stimulation der T-Helferzellen unterbindet. Es ist in Deutschland in der Kombination mit Methotrexat zur Therapie der RA zugelassen. Aufgrund der Nebenwirkungen sollte es jedoch nur verordnet werden, wenn die Therapie mit DMARDs einschließlich Methotrexat und TNF-Inhibitoren nicht erfolgreich war.

### QUELLEN

- Frenz T. et al.: CD4 T cells in patients with chronic inflammatory rheumatic disorders show distinct levels of exhaustion. *J Allergy Clin Immunol* 2016,138:586-589.
- Mitteilung des Twincore vom 6.6.2016: Ursache für erhöhte Infektanfälligkeit bei Rheuma geklärt

Leitlinie**Gichtarthritis systematisch behandeln**

von Silke Jäger, Fachjournalistin Gesundheitswesen, Marburg, [www.silke-jaeger.de](http://www.silke-jaeger.de)

Gichtpatienten werden oft weder systematisch noch konsequent behandelt, obwohl die Gicht prinzipiell gut therapierbar ist. Eine neue fachärztliche Leitlinie der Evidenzklasse S2e soll nun dazu beitragen, dass sich die medizinische Versorgung bei Gichtarthritis verbessert.

Die Leitlinie richtet sich nicht nur an Rheumatologen, sondern auch an andere Fachärzte, die Gichtpatienten behandeln. Außerdem an nichtärztliche Berufsgruppen, wie zum Beispiel Oecotrophologen und Physiotherapeuten. Für Patienten und Angehörige kann sie zur Orientierung beitragen.

**Sicher diagnostizieren**

Besteht der Verdacht auf einen Gichtanfall, sollte zuerst eine bakterielle Arthritis ausgeschlossen werden. Die Leitlinie zur fachärztlichen Versorgung der Gichtarthritis empfiehlt zur Differenzialdiagnostik eine Punktion des Gelenks, um Natriumuratkristalle und Erregewachstum in der Gelenkflüssigkeit festzustellen. Zur Sicherung der Diagnose – oder wenn eine Gelenkpunktion nicht möglich ist –, sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Dabei haben Ultraschalluntersuchungen von Gelenken und parartikulären Weichteilen (Arthrosonographie) sowie die Dual-Energy-Computertomographie (DECT) die höchste Aussagekraft:

- Die **Arthrosonographie** liefert im Falle einer Gichtarthritis Aufnahmen, die das sogenannte Doppelkonturzeichen am Knorpel zeigen und Tophi nachweisen. Vor allem bei schon länger bestehender Gichtarthritis können mithilfe konventioneller Röntgenaufnahmen knöcherner Erosionen dargestellt werden.
- Bei der **DECT** kann das unterschiedliche Röntgenabsorptionsverhalten von kalziumhaltigen Strukturen und Natriumurat einen Hinweis auf Gichtarthritis liefern.

**Therapien kombinieren**

Die Therapie der Gichtarthritis hat grundsätzlich zwei Ziele: Schmerzen und Entzündungen schnell einzugrenzen und die Serumharnsäure nachhaltig zu senken. Die Leitlinie Gichtarthritis empfiehlt die folgende Vorgehensweise.

**Medikamentöse Therapie**

- **Zur raschen Reduktion von Schmerz und Entzündungen** (in alphabetischer Reihenfolge) in Abhängigkeit von vorbestehenden Erkrankungen:
  - niedrig dosiertes Colchicin
  - Glukokortikoide
  - nicht-steroidale Antirheumatika
- **Bei schweren Komorbiditäten** und rezidivierenden Gichtattacken (> 3 pro Jahr) oder wenn Glukokortikoide ausgeschlossen sind – z. B. Interleukin-1 $\beta$ -Antikörper
- **Zur Senkung der Serumharnsäure:**
  - Urikostatika (1. Wahl): Allopurinol (einschleichend dosieren) und Febuxostat
  - Alternativ oder ergänzend bei bestimmten Patienten: Urikosurika
  - Begleitend: vierteljährliche Kontrolle der Serumharnsäure

Sollte sich die Symptomatik innerhalb von 24 bis 72 Stunden nicht bessern, muss die Therapie zielorientiert angepasst werden.

**Zielwerte Serumharnsäure**

- Zur Reduktion des Rezidivrisikos: < 6 mg/dl Serumharnsäure
- Bei schweren Gichterkrankungen: < 5 mg/dl Serumharnsäure, um Tophusgröße zu reduzieren

**Patientenedukation**

Zielgerichtete Patientenschulungen über Erkrankung, Ursachen und sinnvolle Verhaltensänderungen

- erhöhen die Therapietreue und
- sorgen für schnelleres Erreichen der Serumharnsäurezielwerte.

**Schwere Gichtarthritis vermeiden**

Rezidivierende Gichtanfälle, wie sie initial vorkommen, können zu einer fortgeschrittenen Gicht führen, die durch wiederkehrende akute Schübe gekennzeichnet ist. Unbehandelt kann sie in eine chronisch-tophöse Form münden, die schwere Konsequenzen für die Lebensqualität hat. Circa 75 % der unbehandelten Gichtpatienten entwickeln diese Gichtform nach 20 Jahren.

**QUELLEN**

- Leitlinie Gichtarthritis: <http://tinyurl.com/h5t4dta>
- Rees, F., M. Hui, and M. Doherty, Optimizing current treatment of gout. Nat Rev Rheumatol, 2014. 10 (5): p. 271-83 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614592>

**Rheumatoide Arthritis (RA)****Bei rund jedem vierten Patienten mit früher RA in Remission ist Absetzen der Medikation möglich**

Bei RA-Patienten im Frühstadium wird eine konsequente Therapieintensivierung bis zum Erreichen einer anhaltenden Remission empfohlen. Dann kann ein Ausschleichen der Medikation erwogen werden. Ein vollständiges Absetzen der DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) ist nach dem Ergebnis einer niederländischen Studie mit rund 140 Patienten mit früher RA und anhaltender Remission im Verlauf von zwei Jahren bei etwa jedem Vierten möglich. Allerdings kam es bei rund 40 Prozent von ihnen im Verlauf eines Jahres erneut zu einem Krankheitsschub, der den Beginn einer erneuten spezifischen Therapie erforderlich

te. Damit wurde bei zwei Dritteln der Betroffenen im Verlauf von zwei Jahren eine erneute Remission erreicht.

Die Daten der Studie verdeutlichen auch, dass eine Remission (Disease-Activity-Score [DAS] < 1,6 bei zwei konsekutiven Messungen) bei Patienten mit früher RA ein realistisches Ziel ist. Allerdings wurde dieses Ziel auch nur bei weniger als 60 Prozent der insgesamt 280 eingeschlossenen Patienten erreicht. Dabei war es unerheblich, ob die Patienten bereits initial intensiv mit einer Triple-DMARD-Therapie oder mit einer Methotrexat-Monotherapie und bei Bedarf zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Lag unter diesen Therapien beim Monitoring alle drei Monate der DAS > 2,4, wurde die Therapie auf einen TNF-alpha-Blocker umgestellt.

#### QUELLE

- Kuijper TM et al.: Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2016, doi:10.1136/annrheumdis-2016-209272

#### Multicenterstudie

### Chondroprotektiva bei Kniearthrose in neuer Studie ohne Nutzen

Zur Wirksamkeit von Chondroprotektiva – Chondroitinsulfat (CS) und Glukosaminsulfat (GS) – bei Patienten mit symptomatischer Kniearthrose liegen bisher keine überzeugenden Daten vor. In einer aktuellen spanischen Multicenterstudie bei 164 Patienten war auch eine Kombinationstherapie mit CS (1.200 mg täglich) und GS (1.500 mg täglich) über 6 Monate nicht wirksamer als Placebo. In beiden Gruppen verbesserte sich der WOMAC-Gesamtscore und die Scores für Schmerzen und Funktion bei der per-Protokoll-Analyse in etwa gleichem Maße, berichten die Autoren. Bei der modifizierten Intention-to-treat-Analyse schnitten die Patienten der Verumgruppe sogar schlechter ab. Beim Einsatz von Bedarfsmedikation und bei der Rate von Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

#### QUELLE

- Roman-Blas J et al.: Chondroitin sulfate plus glucosamine sulfate shows no superiority over placebo in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016, doi: 10.1002/art.39819

#### Indikationsgerechte Verordnungen

### Zunehmend Prüfanträge der Krankenkassen!

Die Krankenkassen prüfen vermehrt ihre Leistungspflicht in den Bereichen, in denen sie direkt zahlungspflichtig sind, die nicht aus der Gesamtvergütung aller Ärzte oder aus sonstigen Budgets bezahlt werden. So wird geprüft, ob es bei den von den Krankenkassen extra zu bezahlenden Leistungen (Vorsorge, ambulante Operationen usw.) etwas zu beanstanden gibt, ob die Verordnungen zu den angegebenen Diagno-

sen passen und neuerdings verstärkt, ob die verordneten Arzneimittel eine Zulassung für die behandelten Erkrankungen bzw. für die angegebenen Diagnoseangaben (ICD-10-Codes) haben. Aus mehreren KVen ist zu vernehmen, dass derartige Prüfanträge stark zugenommen haben.

#### Hintergrund

Die KV kann anhand der eingereichten Quartalsabrechnungen nicht prüfen, welche Verordnungen bei welchen Erkrankungen ausgestellt wurden, da die in den Apotheken eingelösten Rezepte über Verrechnungsstellen der Apotheken an die Krankenkassen weitergeleitet werden. Diagnoseangaben auf Rezepten sind nicht zulässig. Somit werden erst bei den Krankenkassen die Rezepte und die Abrechnungsunterlagen der Ärzte zusammengeführt und die Verordnungen mit den angegebenen Diagnosen (ICD-10-Codes) verglichen. Die Krankenkassen ihrerseits stellen bei Unstimmigkeiten Anträge auf die Einleitung eines Prüfverfahrens bei der zuständigen KV.

#### Immer zugelassene Indikation per ICD-10-Code angeben

Wird bei einer Verordnung von Arzneimitteln keine Diagnose für deren indikationsgerechte Anwendung angegeben, wird der Prüfungsausschuss die betroffenen Ärzte um eine Stellungnahme bitten. Werden dann die entsprechenden Diagnosen genannt mit der Angabe, dass diese lediglich vergessen wurden, ist in der Regel nicht mit einem Regress zu rechnen. Aber: Den Ärzten bleibt der Ärger wegen des Prüfantrages und auch für das Abfassen der verlangten Stellungnahme muss Zeit investiert werden, zumal es Behandlungszeiträume betrifft, die häufig Quartale oder auch Jahre zurück liegen. Deswegen: Immer kontrollieren, welche Indikationen für die verordneten Arzneimittel vorgesehen sind (Beipackzettel) und die entsprechenden ICD-10-Codes angeben.

## Impressum



#### Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH  
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen  
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99  
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg  
E-Mail: [info@rheumaguide.de](mailto:info@rheumaguide.de)

#### Redaktion

RAin, FAin StR Franziska David (Chefredakteurin),  
Dr. Stephan Voß M.A. (Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

#### Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

#### Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen  
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290  
E-Mail: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

#### Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.