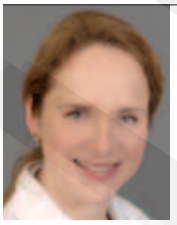
Fortschreiten von Gelenkdestruktionen verlangsamen resp. stoppen

Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische, auch remittierend oder schubweise verlaufende Systemerkrankung, welche durch entzündlichen, destruierenden Gelenksbefall sowie die Bildung von Auto-Antikörpern gekennzeichnet ist und sich mit oder ohne extraskelettale Manifestationen präsentieren kann (1).

Dr. med. Jotinder Singh Kainth
Aarau



Dr. med. Juliane Franz
Aarau

Wie bei den meisten rheumatologischen Erkrankungen existieren keine harten Diagnosekriterien, sondern sogenannte Klassifikationskriterien, die bei der Diagnosestellung helfen sollen (2). Dieser Artikel orientiert sich an den neuesten Empfehlungen der European League against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahr 2010, welche 2013 aktualisiert wurden.

Die RA ist nicht heilbar. Es steht jedoch heutzutage eine wachsende (grosse) Palette von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) zur Verfügung (Tab. 1), welche klinische Zeichen und Symptome sowie Behinderungen vermindern respektive aufheben, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit verbessern und das Fortschreiten von Gelenkdestruktionen verlangsamen resp. stoppen können (3).

Therapieprinzipien nach EULAR (4)

Generell sollte die Behandlung von Patienten mit RA eine bestmögliche Therapie zum Ziel haben und auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Rheumatologen basieren, welcher in jedem Fall hinzugezogen werden sollte. Die RA verursacht hohe individuelle, soziale und medizinische Kosten. Alle diese Aspekte sollten im Krankheitsmanagement vom behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.

Im individuellen Einzelfall gelten 2 Grundregeln: Eine Therapie mit DMARDs sollte frühest möglich (= mit Diagnosestellung) begonnen werden, und das Ziel sollte die Remission oder eine tiefe Krankheitsaktivität sein. Bis zur Erreichung dieses Zieles sind häufige Verlaufskontrollen notwendig, konkret anfangs alle 1 bis 3 Monate, im weiteren Verlauf alle 6–12 Monate.

Der Beginn der medikamentösen Therapie erfolgt in den meisten Fällen mit Methotrexat. Da der Wirkeintritt verzögert ist, ist oft eine begleitende kurzzeitige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder niedrig dosierten Glucocorticoiden sinnvoll. Bei letzteren ist eine Osteoporose-Prophylaxe zu beginnen und die Durchführung einer Densitometrie zu evaluieren.

Wird das Therapieziel innert 3–6 Monaten nicht erreicht, ist in der Regel der Einsatz eines biologischen DMARDs notwendig. Alternativ ist eine Kombinationstherapie mit mehreren csDMARDs (parallel) möglich. Falls prognostisch ungünstige Faktoren wie hoher Rheumafaktor-/Anti-CCP-Titer, sehr hohe Krankheitsaktivität oder frühe Gelenkschäden fehlen, kann auch der sequenzielle Einsatz eines zweiten csDMARD erfolgen (vor Einsatz eines Biologikums). Sollte auch dadurch das Ziel innert 6 Monaten nicht erreicht werden, muss der Wechsel auf ein (anderes) biologisches DMARD oder Tofacitinib als derzeit einzigen Vertreter der tsDMARDs vorgenommen werden.

TAB. 1 Übersicht über die DMARDs

DMARD	Wirkstoff	Wirkungsweise	Handelsnamen
csDMARD (conventional synthetic)	Methotrexat	Folsäureantagonist	div. Generika
	Sulfasalazin	unbekannt	Salazopyrin®
	Leflunomid	Hemmer der Pyrimidinsynthese und Tyrosinkinase	Arava®, div. Generika
tsDMARD (targeted synthetic)	Tofacitinib	JAK-Kinase-Hemmer	Xeljanz®
boDMARD (biological originator)	Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab	TNF-alpha-Inhibitor	Humira®, Cimzia®, Enbrel®, Simponi®, Remicade®
	Abatacept	CTLA-Ig-Fusions Protein (CD80/CD86)	Orencia®
	Rituximab	Anti-B-Zell-AK (CD20)	MabThera®
	Tocilizumab	IL 6-Rezeptor-AK	Actemra®
	Anakinra	IL 1-Rezeptor-Antagonist	Kineret® (keine Zulassung in CH)
bsDMARD (biosimilar)	bs-Infliximab	TNF-alpha-Inhibitor	keine Zulassung in CH

Pharmakotherapie (5)

Betreffend Informationen zu Untersuchungen vor und während der Therapie mit den einzelnen Wirkstoffen sei (aus Platzgründen) an dieser Stelle auch auf die Website der SGR verwiesen (www.rheuma-net.ch/Richtlinien), welche diese sehr übersichtlich darstellt. Grundsätzlich ist vor Einsatz eines ts/boDMARDs das Einholen einer Kostengutsprache erforderlich.

csDMARDs („Basistherapeutika")

Methotrexat (MTX)

Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist, der als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese eine intrazelluläre Hemmung der Dehydrofolat-Reduktase bewirkt. Zusätzlich wirkt es über Adenosin-Rezeptor vermittelte, folatunabhängige Mechanismen. Mit einem Wirkungseintritt ist frühestens nach ca. 6 Wochen zu rechnen. Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit sind bei parenteraler Applikation am besten. Hauptnebenwirkungen sind Nausea und Oberbauchbeschwerden, Diarrhöe, Hepatopathie sowie eine Depression der Blutbildung im Knochenmark.

Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung stellt die MTX-Pneumopathie dar (6). Vorsicht ist bei Niereninsuffizienz geboten (Dosisreduktion). MTX ist kontrainidiziert bei Kinderwunsch, sowohl beim Mann als auch bei der Frau.

Sulfasalazin (Salazopyrin®)

Der Wirkmechanismus von Sulfasalazin ist noch ungeklärt. Es bindet aus aktivierten Phagozyten freigesetzte reaktive Radikale und vermindert die Bildung verschiedener Arachidonsäure-Metaboliten wie Prostaglandine, Leukotrien B4 und Thromboxan A2. Zudem vermindert es die Chemotaxis sowie die Killerzell-Aktivität. Die Wirkung setzt nach ca. 4–6 Wochen ein. Als wichtige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Fotosensibilisierung und Exantheme sowie eine Knochenmarksdepression zu nennen.

Leflunomid (Arava® und Generika)

Leflunomid hemmt die Pyrimidinsynthese und hat dadurch eine antiproliferative Aktivität. Mit einem Wirkungseintritt ist nach 4–12 Wochen zu rechnen. Als Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und eine gestörte Hämatopoese zu nennen.

Hydroxycholoroquin (Plaquenil®)

Das Antimalariamittel Plaquenil ist zwar kein DMARD i.e.S., hat in der Behandlung der RA aber seinen Stellenwert in der Kombinationstherapie und während der Schwangerschaft. Es wirkt wahrscheinlich durch Stabilisierung von Lysosomen-Membranen antiphlogistisch und immunmodulatorisch.

tsDMARDs

Tofacitinib (Xeljanz®)

Das erste in der Rheumatologie zugelassene „small molecule" Tofacitinib ist ein Inhibitor der Januskinasen JAK1 und JAK3, in geringerem Masse auch der JAK2. Durch diese Hemmung wird die Wirkung verschiedener Cytokine blockiert, darunter auch der aufgrund ihrer proinflammatorischen Wirkung bei der Pathogenese der RA eine Rolle spielenden Interleukine 6, 12, 15, 21 und 23. Häufigste Nebenwirkungen sind Infekte, Abdominalschmerzen, Blutbildveränderungen sowie Hyperlipidämie. Zugelassen ist Xeljanz® als Monotherapie oder kombiniert mit konventionellen Basistherapeutika.

boDMARDs

TNF-alpha Inhibitoren: Adalimumab (Humira®), Certolizumab pegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®), Infliximab (Remicade®)

Alle Vertreter dieser Gruppe mit Ausnahme von Etanercept binden lösliches und zellständiges TNF-alpha und neutralisieren dessen Wirkung. Etanercept selbst bindet nur an lösliches TNF-alpha, aber auch an Lymphotoxin und neutralisiert deren Wirkungen. Infekte, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Pancytopenie sowie das Auftreten von Zeichen eines SLE sind als Nebenwirkungen zu nennen. Indiziert und kassenzulässig sind alle diese Präparate in der Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs, mit Ausnahme von Golimumab, welches nur in Kombination mit MTX zugelassen ist. Voraussetzung ist ein Versagen oder eine Unverträglichkeit von MTX.

Abatacept (Orencia®)

Abatacept ist ein lösliches Fusionsprotein aus dem extrazellulären Anteil des T-Lymphozyten-assoziierten-Antigens 4 (CTLA-4) und dem Fc-Teil des humanen IgG1. Es bindet CD80 und CD 86 auf antigen-präsentierenden Zellen. Dadurch wird die Interaktion mit CD28 der T-Lymphozyten und somit deren Aktivierung gehemmt. Nebenwirkungen sind Infektionen sowie Hautreaktionen an der Injektionsstelle. Die Anwendung setzt ein Versagen einer Basistherapie mit konventionellen DMARDs oder anderen Biologika voraus.

Rituximab (MabThera®)

Der monoklonale chimäre Antikörper Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20 von B-Lymphozyten und bewirkt deren Lyse. In den meisten Fällen steigt die B-Zell-Zahl im peripheren Blut ab der 24. Woche wieder an. Als Nebenwirkungen sind vor allem Infektionen sowie Infusionsreaktionen zu nennen. Die kassenzulässige Indikation setzt ein Versagen einer Therapie mit TNF-Hemmern voraus.

Tocilizumab (Actemra®)

Tozilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin 6-Rezeptor und hemmt dessen Signalübertragung. Als Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Infekte, Blutbildveränderungen sowie Exantheme/Pruritus/Urticaria zu nennen. Der Einsatz erfolgt als Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika nach Versagen einer Behandlung mit konventionellen DMARDs oder TNF-Blockern.

Therapie in der Schwangerschaft/Stillzeit

Grundsätzlich sind alle genannten Präparate mit Ausnahme von Sulfasalazin und Hydroxychloroquin kontraindiziert (7). Es gibt jedoch Präparate, die unmittelbar bis zum Eintritt der Schwangerschaft resp. während der Stillzeit eingesetzt werden können. Andere müssen bis zu 12 Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt werden. Daher sollte im Einzelfall bei bestehendem Kinderwunsch die Wahl eines geeigneten Therapeutikums mit einem Rheumatologen unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses evaluiert werden.

Impfungen (8, 9)

Vor Behandlungsbeginn sollte der Impfstatus überprüft und ggf. gemäss BAG-Impfplan ergänzt/komplettiert werden. Dies betrifft v.a. die Lebendimpfstoffe und Auffrischimpfungen für Diphtherie und Tetanus. Aufgrund des erhöhten Infektrisikos sind Impfungen

gegen Pneumokokken (möglichst Konjugatimpfstoff, da immunogener) sowie die saisonale Grippeschutzimpfung sinnvoll.

Mit Ausnahme von Sulfasalazin und Hydroxychloroquin sind unter Therapie mit allen anderen oben genannten Präparaten Lebendimpfstoffe kontraindiziert (BCG, Cholera, Polio oral, Varizellen, Gelbfieber, Masern/Mumps/Röteln, Typhus oral). Relativen Einschränkungen unterliegen Methotrexat und Glucorticoide je nach Dosis.

Sollten Lebendimpfstoffe vor der immunsuppressiven Therapie eingesetzt werden, ist mit dem Behandlungsbeginn 4 Wochen abzuwarten. Ist eine Lebendimpfung während einer immunsuppressiven Therapie notwendig, muss das entsprechende Präparat mind. 3 Monate vorher abgesetzt werden. Der Impferfolg ist während der B-Zell-Depletion unter Rituximab reduziert, weswegen eine Impfung mindestens 4 Wochen vor Therapiebeginn erfolgen sollte.

Perioperatives Management (10)

Neben der Evaluation eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und Affektionen der HWS (Intubation) ist im Hinblick auf das medikamentöse Management Folgendes zu beachten: csDMRADs können in der Regel weitergegeben werden. Biologika sollten 2 Halbwertszeiten vor der Operation resp. bis zum Abschluss der Wundheilung abgesetzt werden.

Dr. med. Jotinder Singh Kainth
Dr. med. Juliane Franz
Klinik für Rheumatologie
Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau
Jotinder.Kainth@ksa.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- Früher Behandlungsbeginn mit dem Ziel der Remission/niedriger Krankheitsaktivität unter Ausschöpfung der gesamten medikamentösen Palette
- Mitbetreuung immer auch durch einen Rheumatologen
- Vor Behandlungsbeginn Impfungen aktualisieren, während der Behandlung CAVE bei Lebendimpfstoffen
- Sulfasalazin (und Hydroxychloroquin) sind während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher

Literatur:

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-19
2. Aletaha D al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69:1580-88
3. Smolen JS et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861-74
4. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):492-509
5. Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut. Arzneimittelinformation. <http://www.swissmedicinfo.ch > [26 Feb 2015]
6. Zisman DA G et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2001;18(3):243-52
7. Østensen M et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2014 Dec 30. pii: S1568-9972(14)00311-5
8. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen (Stand Februar 2014). Verfügbar unter: http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/14669/index.html?lang=de [01 Mrz 2015]
9. Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. Impfempfehlungen für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Version 11/14). <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien> [26 Feb 2015]
10. Krause ML, Matteson EL. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. World J Orthop. 2014; 5(3): 283–91