Medikamentöse Therapie entzündlicher Rheumaerkrankungen

Prof. Dr. Stefan Schewe
Internist, Rheumatologe
Praxen in München und Baldham/Vaterstetten
Bundesvorstand Rheuma-Liga

Behandlungsmöglichkeiten

Welche Erfahrung haben Sie mit welchen Medikamenten?

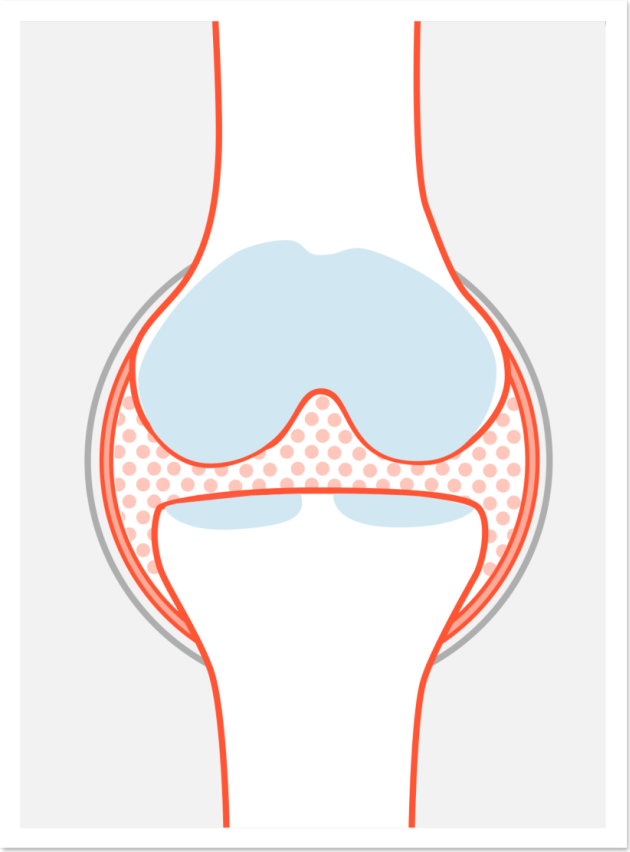
Versuchen Sie einzuordnen, welchen Haupteffekt diese Medikamente haben!

Schmerzlinderung
Entzündungshemmung
Unterdrückung der Erkrankung

Ihre Erfahrungen mit Medikamenten

- Symptomatisches Schmerzmedikament (z.B. Tramal etc.)
- NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatica, NSAIDs, Coxibe)
- Kortison
- Basismedikamente: (cs)DMARD (conventional (synthetic) Disease modifying antirheumatic drug)
- bDMARD (biologic DMARD, Biologikum – bsDMARD Biosimilar)
- tsDMARD (targeted (synthetic) DMARD, small molecule)

Wie sehen Ihre Therapieziele aus?



Therapieziele bei RA, AS, PsA:

- Gelenkschäden und damit Funktionseinschränkungen zuvorkommen
- Versteifung verhindern
- Schmerzen lindern
- Krankheitsaktivität eindämmen (Remission)
- Mitbefall innerer Organe, Haut verhindern
- Ein normales Leben ermöglichen

→ Früher Therapiebeginn ist wichtig (3 Monate)!

Rheumatoide Arthritis – was hilft?

- Aufklärung und Information
- Austausch mit anderen
- Medikamentöse Therapie
- Nicht-medikamentöse Therapie:
  - Bewegung↑ Belastung↓
    - z.B. Funktionstraining
  - Physikalische Therapie
  - Ergotherapie
  - Operative Therapie

Medikamentengruppen nach Wirkung

- Schmerzlinderung

  Reine Schmerzmedikamente
  NSAR mit entzündungshemmender Komponente (NSAR und Coxibe)

- Entzündungshemmung

  Kortison
  Basismedikamente (DMARDs, csDMARD, tsDMARD)
  Biologika (bDMARDs, bsDMARDs) u.a.

- Magenschutz
- Osteoporoseschutz
- Internistische Begleittherapie

  Blutdruckmedikamente
  Cholesterinsenker
  Gerinnungshemmer u.v.a.

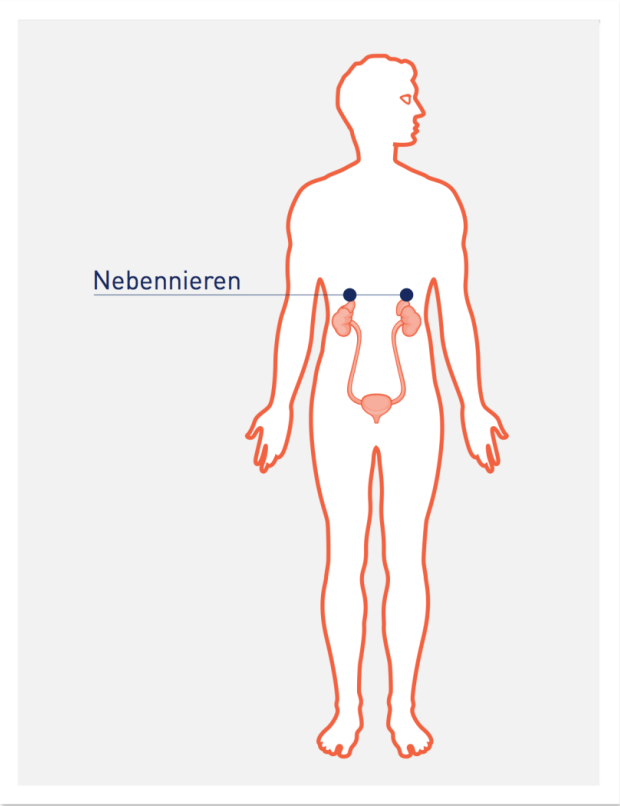
Reine Schmerzmittel

Wirkort	vor Ort Schmerzzentrum im Gehirn
Beispiele	Paracetamol, Metamizol, Tramadol, Tilidin, Morphin, Opiat-Schmerzpflaster
Hinweise	• Vor Ort wirkende Schmerzmittel machen nicht abhängig. • Alle Schmerzmittel können mit den anderen Rheumamedikamenten kombiniert werden. • Aspirin/ASS ist kein reines Schmerzmittel sondern ein cortisonfreier Entzündungshemmer.

Was sind NSAR und welche Bedeutung haben sie?

- NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika, Rheumamedikamente ohne Kortison, NSAID non steroidal anti-inflammatory drugs
- Enthalten kein Kortison
- Schnelle Besserung von:
  - Schmerzen, Schwellung, Entzündung
- Beispiele
  - Viele Gruppen mit marginal unterschiedlichen Risiken
    - Ibuprofen, Diclofenac, u.a.
  - Coxibe: Celecoxib, Etoricoxib
- Mögliche Nebenwirkungen an:
  - Nieren (Nierenfunktion, Eiweiß im Urin, Beinschwellung-Ödeme)
  - Magen-Darmtrakt (Magenblutung, Magengeschwür) → begleitender Magenschutz (?)
  - Herz-Kreislauf (Blutdruck, Herzinfarkt-Risiko)
  - Leber (Anstieg der Leberwerte) u.a.

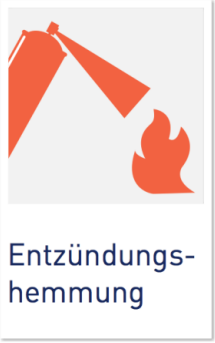
Was ist Kortison?



Kortison …

- ist ein lebenswichtiges Hormon der Nebennierenrinde.
- hat vielfältige Aufgaben im Körper.
- unterdrückt Immunreaktionen.
- ist unser natürlicher Entzündungshemmer im Körper.

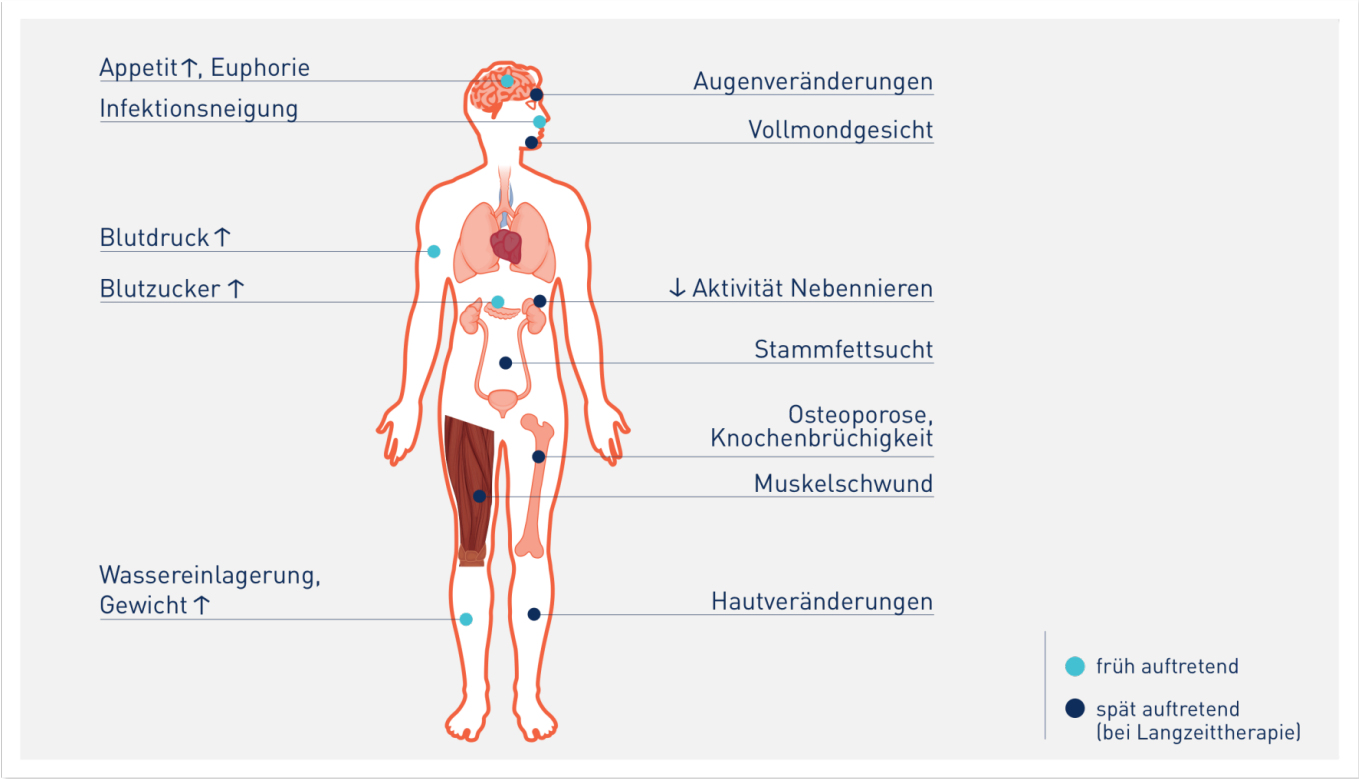
… und was bewirkt Kortison bei entzündlichen Rheumaerkrankungen?



- Schnelle & starke Besserung von:
  - Entzündungsprozessen
  - Gelenkschwellung und -schmerzen
  - Gelenkzerstörung

  → Besserung & Bewahrung der Gelenkfunktion!
- Positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs
- »Brückenmedikament« bis zum Wirkungseintritt von Basismedikamenten
- Unterschiedlich starke Wirkung der verschiedenen **G**luco**c**orticoide GC
- ***Kein*** Schmerzmedikament

Welche Nebenwirkungen können unter Kortison auftreten?



Kortison-Nebenwirkungen vorbeugen – geht das?

- Nebenwirkungen abhängig von:
  - Dosis (so wenig wie möglich!)
  - Dauer (so kurz wie möglich! KEINE DAUERTHERAPIE!)
  - Art des Kortisons (z.B. Prednisolon, Dexamethason)

- Nebenwirkungen sind vermeidbar:
  - Regelmäßige Gewichts- und Blutdruckkontrollen
  - Ausgeglichene Ernährung
  - Alkohol in Maßen
  - Ausreichende Bewegung, Fitness

Was sind Basismedikamente (csDMARD)?

Basismedikamente (csDMARDs)…

- gehören zu einer Gruppe verschiedenartiger Wirkstoffe.
- vermindern / stoppen die autoimmune Entzündung.
- haben die Beendigung der Krankheitsaktivität (Remission) bzw. den Stillstand der RA, PsA zum Ziel. (wirken kaum bei AS).
- sollten <u>frühzeitig</u> in den ersten 3 Monaten nach Symptombeginn zum Einsatz kommen.
- wirken erst verzögert nach 1 – 3 Monaten.
- werden langfristig eingenommen.

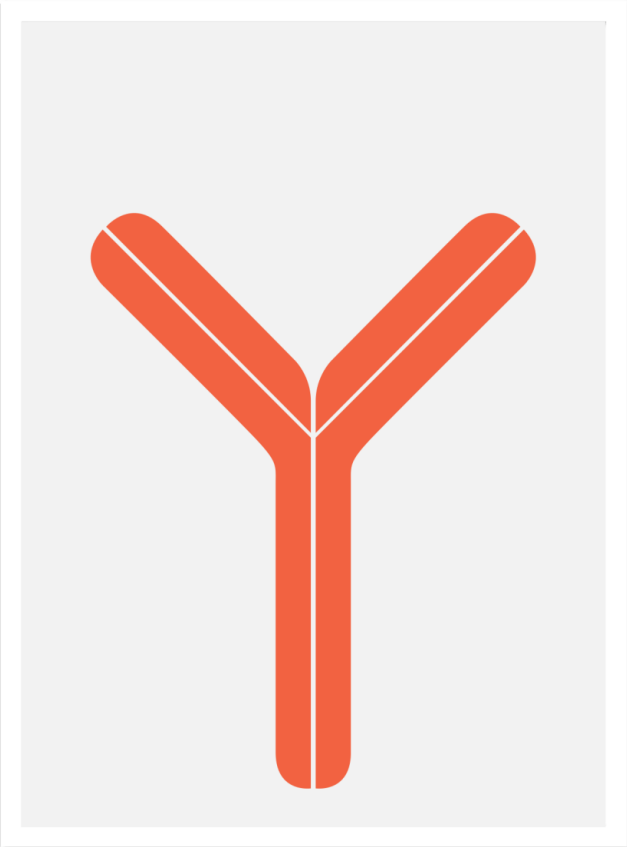
Welche Basismedikamente gibt es?

- Rheumatoide Arthritis (RA)
  - Methotrexat (oral, s.c.)
  - Sulfasalazin
  - Leflunomid
  - Chloroquin, Hydroxychloroquin
  - (Azathioprin)
  - (Cyclosporin)
  - (Cyclophosphamid)
  - und andere
- Bechterew (AS), Psoriasis-Arthritis (PsA)
  - (NSAR)
  - Methotrexat (nicht an WS wirksam)
  - Sulfasalazin (gering wirksam)
  - Leflunomid (nur bei PsA)

Wie lauten die goldenen Regeln der Basistherapie?

- Kein schneller Wirkungseintritt, keine Akuttherapie → Geduld!
- Unveränderte Fortführung der Basistherapie auch bei Rückgang der Krankheitssymptome!
- Dosisänderungen/ Therapieabbruch nur nach Absprache mit Arzt!
- Regelmäßige Therapieüberwachung!

Was sind Biologika (bDMARDs)?



Biologika (bDMARD, bsDMARD) …

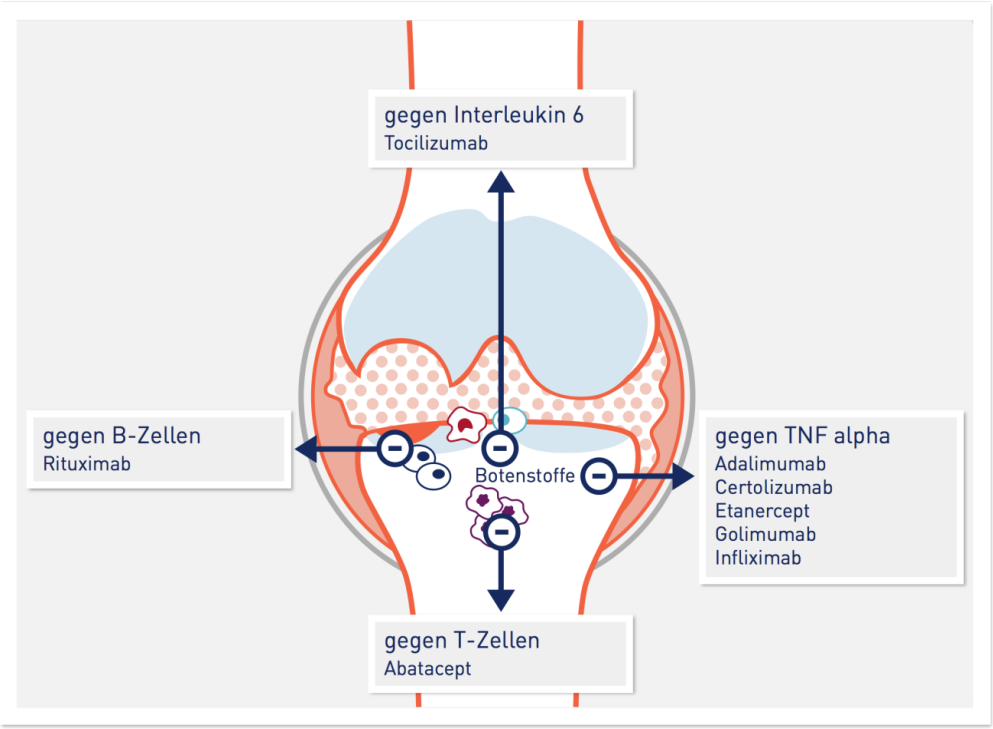
- sind biotechnologisch hergestellte Eiweiße (deshalb s.c., i.v.)
- greifen gezielt in den Krankheitsverlauf ein durch Neutralisierung von:
  - entzündungsfördernden Botenstoffen
  - Lymphozyten.
- kommen in der Regel erst dann zum Einsatz, wenn vorausgegangene Basistherapien (AS: 2 NSAR) nicht ausreichend wirksam waren.

Voraussetzung/Empfehlungen für Biologika-Therapie

- Ausschluss latente Tuberkulose
  - Anamnese
  - Ggf. Röntgen der Lunge
  - TBC – Test
- Impfungen
  - Pneumokokken (Prevenar, Pneumovax)
  - Grippe (Influenza)
  - Aktualisierung der Standardimpfungen (Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus, Polio … Hepatitis, Meningokokken)
  - Herpes zoster (Shingrix)

Welche Biologika gibt es und wie wirken sie?

- Rheumatoide Arthritis



JAK-Inhibitoren, weitere Botenstoffe der Entzündung

- Bechterew, Psoriasis Arthritis

  - gegen TNF alpha
  - gegen IL-12,23 (Ustekinumab)
  - gegen IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab)
  - gegen IL-17A,F (Bimekizumab)
  - gegen IL-23 (Guselkumab)
  - (gegen T-Zellen (Abatacept))
  - und andere

Risiken der Biologika

- Infektionen !
  - Respirationstrakt (Husten, Atemnot u.a.; deshalb Impfungen!)
  - Urogenitaltrakt (Brennen beim Wasserlassen, Ausfluss u.a.)
  - Gastrointestinaltrakt (Blähungen, Durchfall u.a.)
  - Haut (Hautpilz u.a.)
- Selten Nebenwirkungen an Lunge, Leber, Niere, Blutfette
  - Regelmäßige Kontrollen durch den Hausarzt, Rheumatologen
- Sehr selten erhöhtes Krebsrisiko (Hautkrebs, Kontrollen Hautarzt; Lymphom (?) Zunehmende Lymphknotenvergrößerung)

Was sind Biosimilars

- Nachahmerprodukte von schon lange bekannten Originalprodukten
- Zugelassen nur, wenn sie in Studien in ihrer Wirkung und Nebenwirkungsrisiken ähnliche Effekte beweisen konnten
- Wirkung und Nebenwirkungsrisiko vergleichbar mit Originalen
- Im Preis etwas 20% niedriger als die Originale
- Aufstrebender Konkurrenzmarkt mit vielen „Playern“
- Unübersichtlichkeit in der Namensgebung
  - z. B. Adalimumab (Humira): Imraldi, Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio ….
- Austauschbarkeit z.T. umstritten, durch wen?

Was sind JAK-Inhibitoren ?

- JAK (Janus-Kinase, steuern intrazelluläre Prozesse)
- Baricitinib (Olumiant), Tofacitinib (Xeljanz), Upadacitinib (Rinvoq), Filgotinib ….
- In Europa seit 2017 zugelassen, Xeljanz in USA, Schweiz seit 2013, Upa seit 2019
- Orale tägliche Therapie, 1-2 Tabletten/Tag
- Angriffspunkt intrazellulär

  Verhinderung der Aktivierung von entzündlichen Botenstoffen (viele gleichzeitig)
- Wirkung den TNF-Alpha-Blockern (mindestens) vergleichbar

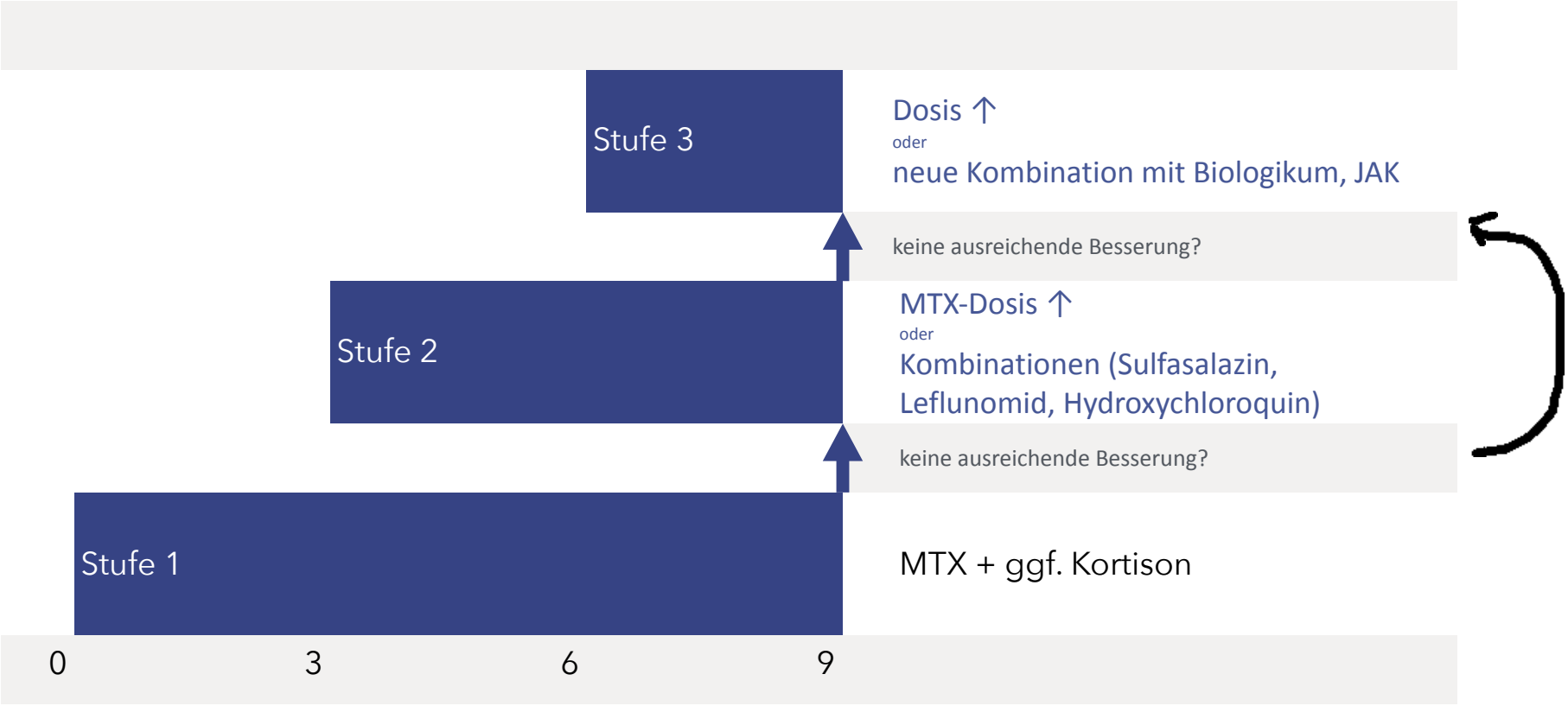
Nebenwirkungen der JAK-Inhibitoren

- Infektionen !
  - Vergleichbar mit den Biologika
  - Herpes zoster – Gürtelrose – Risiko erhöht (deshalb Impfung vorher: Shingrix)
- Fettstoffwechselstörungen
  - Anstieg Cholesterin, aber nicht LDL/HDL Verhältnis
- Relativ seltene Organnebenwirkungen: Leber, Niere,
- Erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien (?)
  - Unterschiede zwischen den JAKs möglich
- Tofacitinib: Leicht erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufprobleme, Krebs

Wirksamkeit der Medikamente

Substanzgruppe	Schmerz	Lokale Symptome (z.B. Gelenkschwellung)	Entzündungszeichen (z.B. BSG, CRP)	Entzündlich bedingte Gelenkschäden
reine Schmerzmittel	+	–	–	–
kortisonfreie Entzündungshemmer	+	+	–	–
Kortison	+	+	+	+/–
klassische „Basismedikamente“	+	+	+	+
Biologika, JAK	+	++	++	+++

Zeitlicher Einsatz der Medikamente



Zeit nach Krankheitsbeginn (Monate)

Wann ist welches Medikament notwendig?

- Leitlinien RA
  - Beginn mit Methotrexat (o.a.)
  - (Kombination von Basismedikamenten)
  - JAK-Inhibitoren
  - Biologika / Biosimilars

Früher Beginn, Wechsel nach 3 Monaten bei Unwirksamkeit (treat to target)

- Leitlinien Bechterew, Pso-Arthritis
  - NSAR (mindestens 2, jedes für wenigstens 2 Wochen)
  - Methotrexat (o.a.) bei peripherer Gelenkbeteiligung
  - Apremilast, Leflunomid (bei PsA)
  - Biologika / Biosimilars

treat to target ?

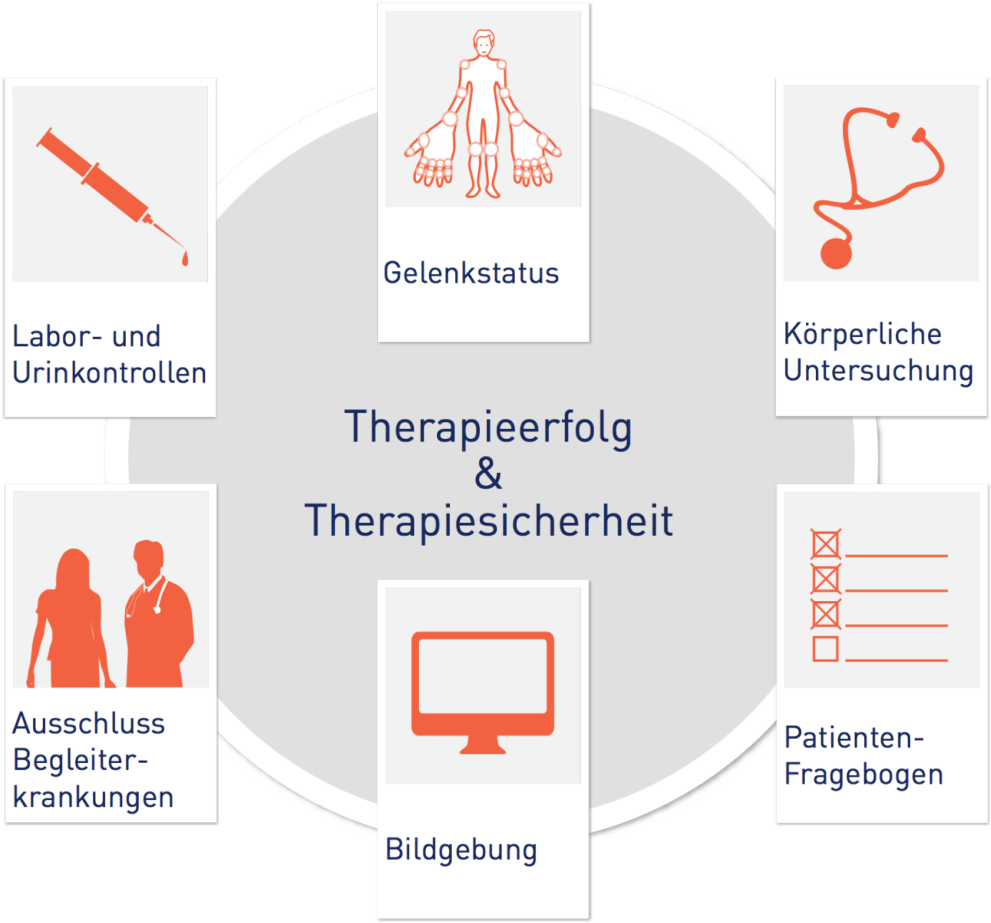
Weitere Maßnahmen mit klar antientzündlichem Effekt

- Vagus-Nerv Stimulation
- Regelmäßiges Bewegungsprogramm
  - Nicht die Art sondern die Regelmäßigkeit (täglich!) ist von Bedeutung
  - Je nach Gelenksituation angepasst (Hilfe durch Physiotherapie)
  - Überwachung durch Außenmessung (z.B. Schrittzähler, Gadgets etc.)
- Gewichtsabnahme
  - Bauchumfang (viszerales Fett) wichtiger als BMI (body mass index)
- Ernährung
  - Mediterrane Kost (viel Gemüse, Obst, grüner Salat, Öle mit ungesättigten Fettsäuren, wenig Fleisch, mehr Fisch)
  - Intervall – Essen
- Selbstmanagement

Wie überwacht der Patient selbst seine Therapie?

- Zeichen für Therapie-Nebenwirkungen:
  - Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall
  - Haut- / Schleimhaut-Veränderungen
  - Fieber
  - Blut im Urin / Stuhl
  - Langdauerndes Husten, Atemnot
- Zeichen für entzündlichen Schub:
  - ↑ Schwellung, Schmerzhaftigkeit & Steifigkeit der Gelenke
  - Allgemeinsymptome
- Absetzen?

… und was kontrolliert der Arzt?



Rheumatoide Arthritis
DAS 28 (Untersuchungsbefund plus Patientenurteil Schmerz plus Labor)
u.a.

Bechterew
BASDAI (Patientenurteil)
u.a.

Psoriasis Arthritis
Gelenke, Sehnenansätze, DAS 28 ?
Haut (PASI, BSA, Nägel)
u.a.

„Rheuma rechtzeitig erkennen und handeln“