

## **Rheumatherapie Update**

**OA Dr. Maya Thun, Prim. Univ. Doz. Dr. Atilla Dunky**

Eine Rheumatherapie setzt ein komplexes Netzwerk an Behandlungsstrategien voraus, wobei hier nicht nur Medikamente sondern auch Krankengymnastik, Ergotherapie, physikalische Therapie, operative Methoden, konservativ orthopädische Maßnahmen, wie auch Patientenschulung und auch psychologische Beratung einen wesentlichen Teil zur Behandlung von Rheumapatienten beitragen.

Ziele der antirheumatischen Therapie sind Verhinderung von weiterer Gelenksdestruktion, Entzündungshemmung, Schmerzlinderung, Erhaltung der Gelenksfunktion wie auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Für die medikamentöse Rheuma-Therapie stehen uns zunächst die große Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zur Verfügung, die antiphlogistisch und analgetisch wirksam sind, das Fortschreiten der Erkrankung aber nicht aufhalten können. Bei chronischer Anwendung, positiver Ulkusanamnese, und weiteren Risikofaktoren, wie eine Kombination mit Glukokortikoiden oder oralen Antikoagulantien etc., ist die gemeinsame Therapie mit Protonenpumpenblockern zu empfehlen. Vorteile bieten hierfür die COX-2-Hemmer, bei denen das Ulkusrisiko reduziert aber nicht aufgehoben ist. Aufgrund der rezenten Studienergebnisse bezüglich erhöhten Morbiditätsrisiko bei KHK-Patienten ist die Indikation für COX-2-Hemmer, streng laut Fachinformation mit Berücksichtigung der Kontraindikationen, zu wählen.

Mit dem Einsatz von Glukokortikoiden werden Entzündungsprozesse und die Produktion von Akut Phase Proteine deutlich gehemmt, sie können systemisch wie auch intraartikulär gegeben werden. Bei langfristiger Gabe, auch niedrig dosiert, ist auf eine Osteoporoseprophylaxe, besonders bei Frauen, zu achten.

Eine Verhinderung der Progression einer Gelenksdestruktion, objektivierbar durch eine Verlangsamung der radiologische Progression, und eine Verbesserung der Gelenksfunktion, ist jedoch nur mit den DMARD's, „disease modifying antirheumatic drugs“, möglich.

Vertreter dieser Gruppe sind derzeit Methotrexat (MTX), zur Zeit der „Goldene Standard“ in der antirheumatischen Therapie. Wirkungsprinzip ist sowohl immunsuppressiv wie auch antiphlogistisch.

Methotrexat wird einmal wöchentlich entweder oral, subcutan oder intramuskulär verabreicht, und ist im Rahmen einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen DMARDs ( COBRA-Schema), wie auch in Kombination mit Biologicals höchst effektiv.

Regelmäßige Laborkontrollen ( BB, Leberwerte, Nierenwerte anfangs in 2 dann in den ersten drei Monaten in monatlichen ,später in 3 monatlichen Abständen) zu empfehlen. Weiters ist eine Rückmeldung beim behandelnden

Rheumatologen bei fieberhaften Infekten des Patienten unbedingt erforderlich  
Weitere Vertreter der DMARD`s sind andere Immunsuppressiva wie das Cyclosporin A, und Azathioprin.

Wirksamkeit bei geringern klinischen Aktivitätszeichen, zeigen auch Chloroquin und Hydroxychloroquin, im Rahmen einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen DMARDs wie mit MTX. Zu beachten sind die bekannten ophtalmologischen Nebenwirkungen, da sich die Substanzen an der Retina und Chornea ablagern können, weshalb halbjährliche augenärztliche Kontrollen unbedingt erforderlich sind.

Goldpräparate sind wegen der hohen Nebenwirkungsrate (Agranulozytose, dermatologische Läsionen) bei fehlender Effektivität fast nicht mehr in Verwendung.

Seit einiger Zeit zugelassen ist der Pyrimidinantagonist Leflunomid (Arava®). Eine strengere Blutdrucküberwachung ist bei der Verwendung von Leflunomid wegen der häufig auftretenden arteriellen Hypertonie, erforderlich. Wesentlich seltener als Nebenwirkung ist eine Leberfunktionsstörung und eine Zytopenie, daher sind regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte) wie bei allen anderen DMARDs, laut Empfehlung der ÖGR, durchzuführen.

Vor einigen Jahren haben sich im großen Gebiet der sogenannten DMARD`s tiefgreifende positive Veränderungen mit der Entwicklung sogenannter „Biologica“ stattgefunden.

Diese neuen therapeutischen Ansätze ermöglichen den Rheumatologen in den Entzündungsprozess einiger rheumatischer Erkrankungen einzugreifen, diesen chronischen Entzündungsprozess sogar fast völlig zu stoppen, um so die viel erhoffte komplette Remission zu erzielen. Eine Remission ist definiert als vollständigem Fehlen von entzündlichem Gelenkschmerz, Morgensteifigkeit, wie auch das Fehlen eines radiologischen Nachweises einer Progression der Gelenksdestruktion, bei Verbesserung der Gelenksfunktion und Normalisierung der Entzündungsparameter ( CRP, BSG).

Somit kann vielen Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, denen bis jetzt nur eine quasi symptomatische Therapie zur Verfügung gestanden hat, gezielt geholfen werden, damit sie ein fast nahezu normales Leben, mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität, führen können.

Diese „Biologicals“ richten sich gegen spezielle Zytokine insbesondere gegen den Tumor- nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin 1 (IL-1).

Diese proinflammatorischen Zytokine spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese vieler chronisch entzündlicher Erkrankungen.

In der Rheumatologie betrifft dies, die chronische Polyarthrit (cP) oder auch rheumatoide Arthritis (RA) genannt, die Psoriasis Arthritis (PsA), den Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans, SpA) und last but not least die juvenile chronische Arthritis.

Von diesen Zytokinen bewirkt IL-1 einerseits bereits sehr früh im Krankheitsverlauf die Zerstörung von Knorpelgewebe, andererseits auch, durch Aktivierung knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten), einen Knochenabbau am Gelenk. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis besteht ein Missverhältnis zwischen IL-1 Rezeptorantagonisten und Interleukin 1, sodass daraus ein Fortschritt der Gelenkentzündung mit konsekutiver Gelenksdestruktion resultiert.

Im Krankheitsverlauf entwickelt sich unter dem Einfluss von TNF- $\alpha$  eine zunehmende Gewebsschädigungen, die schließlich in eine fortschreitende Zerstörung von Gelenken, Gelenkknorpel oder Knochen mündet. TNF- $\alpha$  ist somit ein wesentlicher mitverantwortlicher Faktor in der entzündlichen Gelenksdestruktion vieler rheumatologischer Erkrankungen.

## **Biologicals**

Zu diesen in Österreich zugelassenen „Biologica“ zählen einerseits die „TNF- $\alpha$ -Blocker“: Infliximab- (Remicade®), Etanercept-(Enbrel®), Adalimumab (Humira®)

und andererseits der Interleukin-1 Antagonist: Anakinra-(Kineret®).

Wobei nur für den Indikationsbereich rheumatoide Arthritis ( RA) alle vier Biologica zugelassen sind.

Für den M. Bechterew stehen derzeit Infliximab und Etanercept den Patienten zur Verfügung.

Für die Behandlung der Psoriasis Arthritis ist derzeit Infliximab und Etanercept zugelassen. Für die Therapie der juvenile Arthritis ist derzeit nur Etanercept vorgesehen.

Diese „Biologicals“ unterscheiden sich nicht nur in Ihrem Indikationsgebiet sondern auch in Ihrer Applikationsform und Pharmakokinetik voneinander. Im Folgenden werden die Unterschiede bzw. die Gemeinsamkeiten dieser Therapeutika zusammengefasst:

### **Infliximab ( Remicade®)**

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper gegen TNF- $\alpha$  mit einer variablen Region, in dem die Antigenbildungsstelle aus Mäuseprotein besteht. Die Serumhalbwertszeit beträgt 7-10 Tage. Infliximab wird als Infusion intravenös, unter ständiger ärztlicher Kontrolle, über 2 Stunden verabreicht.

Die empfohlene Dosierung beträgt bei RA 3mg /bei SpA und bei PsA 5mg pro kg Körpergewicht zum Zeitpunkt 0, nach 2 Wochen, 6 Wochen und schließlich alle 6-8 Wochen (RA alle 8 Wochen, für PsA und SpA sind 6 Wochenintervalle indiziert). Eine Verkürzung des Therapieintervalls oder eine Dosiserhöhung ist nach Ansprechverhalten des Patienten individuell möglich. Die Kombinationstherapie mit Methotrexat zur Vermeidung der Bildung von antichimärer Antikörper ist für Infliximab vorgesehen.

### **Adalimumab( Humira®)**

Adalimumab ist der erste vollständig humaner monoklonale IgG1-anti-TNF- $\alpha$  Antikörper, er ist unter den TNF-Blockern das neueste Produkt und derzeit nur für die RA zugelassen. Studie bezüglich anderer Indikationsgebiet laufen bereits. Die Halbwertszeit beträgt ca. 14 Tage.

Adalimumab steht als Fertigspritze zu 40 mg zur Verfügung. Vorgesehen ist eine subcutane Verabreichen mittels Fertigspritze alle 14 Tage. Eine Dosissteigerung auf 1mal 40 mg / Woche ist möglich. Eine Kombinationstherapie mit MTX ist zu empfehlen.

### **Etanercept ( Enbrel®)**

Etanercept ist ein Fusionsprotein aus den löslichen P 75-TNF-Rezeptor und der schweren Kette eines IG1- Moleküls. Er bindet neben TNF- $\alpha$  auch TNF- $\beta$ . Im Gegensatz zu Infliximab und Adalimumab zeigt es sich in der Behandlung des Morbus Crohn ineffektiv und bestätigt damit die Unterschiedlichkeiten unter den TNF- Blockern. Die Serumhalbwertszeit beträgt 5 Tage.

Die Applikation erfolgt 2 mal wöchentlich in der Dosierung von 25 mg mittels Spritze s.c. Seit Juli 2004 ist die 1mal wöchentlich Applikation von 50 mg zugelassen. Etanercept ist als Lyophilisat im Handel und muss vor Verabreichung in dem mitgelieferten Lösungsmittel aufgelöst und mittels, einer speziell für Patienten mit RA adaptierte Spritze, subcutan verabreicht werden.

### **Anakinra (Kineret®)**

Rekombinanter humaner Interleukin 1 Rezeptor-Antagonist. Er verdrängt Interleukin-1 kompetitiv vom spezifischen Rezeptor und wirkt so antiinflammatorisch. Anakinra wird täglich mittels Fertigspritzen zu 100 mg subkutan appliziert. Halbwertszeit beträgt 4-6 Stunden.

Neben dem Wirkungsprofil dieser TNF- $\alpha$ -Blocker sind natürlich die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht zu vergessen. Da TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle in der Infektabwehr spielt, ist eine erhöhte Inzidenz an Infektionen, insbesondere der Tuberkulose, unter der Therapie mit TNF- $\alpha$ -blocker nachvollziehbar.

Deshalb ist neben einer strengen Indikationsstellung, der Berücksichtigung von Kontraindikationen, eine sorgfältige internistische Überwachung der Patienten erforderlich.

Die Indikation für den Beginn einer „Biologicaltherapie“ richtet sich nach den Empfehlungen der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) und soll erst nach dem Versagen von zwei DMARD's bei fehlender Remission, zum Einsatz kommen.

Als Kontraindikation zu Berücksichtigen sind wie bei allen anderen DMARD's, eine Schwangerschaft, gesicherte Daten bezüglich einer möglichen Teratogenität fehlen jedoch, schwere bzw. opportunistische Infektionen innerhalb der letzten 3 Monate, wie z.B. Herpes-Vireninfektionen, Infektionen mit Mykobakterien und eine Sepsis.

Weiters sollten TNF- $\alpha$ -Blocker nicht bei einer gesicherten HIV-Infektion oder einer chronisch infektiösen Hepatitis B-Infektion angewendet werden.

Wegen der Gefahr der Reaktivierung einer latenten Tuberkuloseinfektion sollte mittels PPD-Test (streng intracutane Gabe) und C/P vor Therapiebeginn diese ausgeschlossen werden.

Lebendimpfungen sollten noch vor Therapiebeginn durchgeführt werden, während zu „Tot -Impfstoffen“ keine Kontraindikation besteht.

Weitere Kontraindikationen sind vorbestehende demyelinisierende Erkrankungen wie auch lymphoproliferative Erkrankungen. Eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich der Möglichkeit von Non-Hodgkin-Lymphomen ist jedoch, laut W. Graninger, durchaus gerechtfertigt.

Die Biologica, vorallem die TNF- $\alpha$ -Blocker, stellen derzeit eine sehr effektive antirheumatische Therapie dar, unter der viele Rheumapatienten wieder Hoffnung auf ein fast normales Leben gegeben werden kann.

Die Diagnose und die Behandlung von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen sollte durch einen rheumatologisch spezialisierten Facharzt erfolgen um somit die fachlich bestmögliche Betreuung der Patienten zu gewährleisten.

#### Literatur:

1. Mariette C, Bijlsma JWJ, Herold M, Eiselstein J, Spencer-Green GT, Kupper H. Efficacy evaluation of adalimumab (Humira) in combination with single and multiple disease modifying antirheumatic drugs in the REACT trial. EULAR 2004, Abstract FR10099.
2. Furst De et al. Updated Consensus Statement on Biologic Agents, specifically TNF- $\alpha$ -blocking agents and IL-1ra, for the treatment of Rheumatic Disease (2004). Ann Rheum Dis 2004; (suppl): in press,
3. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman MH et al.

Updated consensus statement on biological agent for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disease (May 2002). *Ann Rheum Dis* 2002;61 (Suppl III) :ii2-ii5

4. Jung-Ah Lee S, Kavanaugh A. Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis.

*Nature Reviews* 2003;17: 811-29

5. Sautner J, Leeb BF.

Biologika in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *Nature Reviews* 2003;2: 472-88

6. Skoumal M, Haberauer G. TNF-alpha-Hemmer in der Rheumatologie.

*Universum Innere Medizin* 2004; 2: 12-8

7. Bröll J, Dunky A, Ebner W, Leeb B, Smolen JS et al.

Konsensusstatement der österreichischen Expertenkommission zur Behandlung der ankylisierenden Spondylitis ( Morbus Bechterew) mit Enbrel/Infliximab.

Österreichische Gesellschaft für Dermatologie, 2003.

8. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis.

*Nature Reviews* 2003; 2:472-88.

10. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43 (Suppl3): III17-III23