

Dr. Arno Zifko
Facharzt für Orthopädie
orthopädische Chirurgie und
Rheumatologie
Sportarzt

Kirchplatz 3
8650 Kindberg
Tel.: 03865/3590

Hofmühlgasse 16/8
1060 Wien
Tel.: 0676/9428523

Therapiemöglichkeiten rheumatischer Erkrankungen

Bei immunologisch bedingter, länger als sechs Wochen vorliegender, proliferativer und destruktiver Entzündung mehrerer Gelenke muss, bei vier von sieben international anerkannten ACR-Kriterien, mit einer Basistherapie behandelt werden.

40% der Gelenksveränderungen treten in den ersten zwei Jahren auf.

Extraartikuläre Manifestationen: Rheumaknoten, Vaskulitis, Lungenfibrose, Pleuritis, Pericarditis, Amyloidnephropathie, Anämie.

Ein Fünftel der Weltbevölkerung leidet unter 80 Autoimmunerkrankungen; darunter sind 75% Frauen betroffen.

Die rheumatoide Arthritis ist, gefolgt von der Psoriasisarthritis, die häufigste davon.

Konventionelle immunmodulierende Basistherapien

Sulfosalazin (Salazopyrin) Ind.: CP und enteropathische Arthritis sowie Psoriasisarthropathie.

Aufsättigung von 500 mg auf 2g in 4 Wochen. Bei ungenügender Wirksamkeit nach 8 Wochen Steigerung auf 3 g tgl.

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen tritt in den ersten drei Monaten der Therapie auf. Wirkungsverlust nach längerer Einnahme.

Nicht teratogen: daher Absetzen des Präperates in der Schwangerschaft nicht erforderlich .

Methotrexat (MTX) dzt. das Basistherapeutikum der Wahl:
Hemmung des Enzyms Dihydrofolatreduktase und damit der *Thymidinsynthese*.
Dadurch kommt es zu einer vermehrten Apoptose von aktivierten T-Zellen und einer verminderten Bildung von IL-1 mononukleären Zellen.

Wirkungseintritt nach 4- 6 Wochen,

Standarddosis 7,5 - 10 mg; Steigerung bis auf 25 mg pro Woche erlaubt.

Höhere Dosierung bedingt vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (Leberfunktionsstörungen, Leberversagen, gastrointestinale Unverträglichkeit, Haarausfall, Hautausschläge, Panzytopenie etc).

Gabe: oral, subcutan bzw. intramuskulär: einmal pro Woche

Teratogenes Potential.

Responder: Reduktion der Destruktionsprozesse in ca. 60 % in Röntgenverlaufsuntersuchungen .

Auch bei jahrelanger Gabe tritt kaum Wirkungsverlust ein!

Nach Absetzen kommt es oft zu schweren neuerlichen Schüben!

Co- Medikation mit Folsäure um eine Normalisierung des Homocystein-Spiegels zu erreichen und potentielle MTX-Nebenwirkungen zu verhindern.

Leflunomid (Arava). Ind.: CP, Psoriasisarthropathie.

Hemmung des Enzyms Dihydro-Orotatdehydrogenase, wodurch die Proliferation und Aktivierung von T-Lymphozyten behindert wird.

Initialdosis: 100 mg durch 3 Tage, anschließend 20 mg täglich

Wirkungseintritt nach 6 – 8 Wochen, Reduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen auf 10 mg täglich möglich.

Nebenwirkungsspektrum ähnlich wie MTX, ebenso teratogenes Potential.

Responder mit klinisch und *radiologischer Verzögerung der Gelenksdestruktion* ca 75 %.

Kombinationstherapien wie: MTX, Sulfosalzin und Hydrochlorochin, oder MTX und Leflunomid bzw. MTX und Cyclosporin sind nicht mehr gerechtfertigt und daher nicht mehr state of the art.

Derzeitiges Therapieschema

3 Monate MTX: bei nicht ausreichendem Ansprechen Steigerung der Dosis bzw. bei Unverträglichkeit Wechsel auf ein anderes Basistherapeutikum wie Leflunomid für weitere drei Monate.

Bei ungenügender Wirkungsweise ab dem 6. Monat Kombination des Basistherapeutikums mit einem Biological, dabei Reduktion der Basistherapeuticadosis z. B. von MTX auf 10 mg 1 x wöchentlich.

Biologicals **(Biological Response Modifiers)**

Sind rekombinant hergestellte Proteine, die gezielt Zytokine wie auch zelluläre Rezeptoren oder Moleküle der intrazellulären Signaltransduktion hemmen. Sie wirken direkt an den Entzündungsmediatoren wie zum Beispiel: TNF-alpha, IL1, CD4, MAP-38 Kinasen, die kausal entscheidend sind, für die zellulären und molekularen Vorgänge rheumatisch - entzündlicher Erkrankungen.

TNF- Blocker

Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF – alpha)

Indikation: schwere aktive und progressive Form der rheumatoiden Arthritis sowie zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen chronischen Arthritis bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren, die unzureichend auf eine Methothrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Ferner zur Therapie der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthropathie sowie der Spondylarthropathien bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend.

Kontraindikation sind va.: Infektionskrankheiten vor und während der Behandlung, Hepatitis B, HIV, Tuberkulose - aktiv oder auch nur latent. (Auftreten einer disseminierten, systemischen Tuberkulose)

Eine Zunahme von lymphoproliferativen Erkrankungen und von Schüben bei MS wird diskutiert.

NW: u.a. allergische Granulomatose der Lunge, Neutropenien, urtikarielle Xanthome, Lymphome.

Reaktionen im Bereich der Einstichstellen bei subcutaner Gabe

Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie gleichzeitiger Gabe von Lebendimpfstoffen.

Keine Monotherapie! sondern immer nur in Kombination mit einem Basistherapeuticum!

Nur in der Kombinationstherapie darf mit einer Remission gerechnet werden. *Die Entscheidung über Erfolg/Versagen bzw. Weiterführung/Umstellung der „Biologicals“ soll nach 12 Wochen erfolgen.*

Infliximab (Remicade) ist ein monoklonaler Antikörper, der die TNF- α Moleküle bindet und inaktiviert.

Verabreichungsform: als Infusion: Zum Zeitpunkt Null, nach zwei, sechs, und danach alle acht Wochen. Dosis: 3 – 5(- 10) mg pro kg Körpergewicht.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Infektionen des Respirationstraktes und der ableitenden Harnwege, allergische Reaktionen, kardiale Dekompensation bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Panzytopenie.

M. Chron Studie: Perioperativ besteht kein erhöhtes Komplikationsrisiko.

Etanercept (Enbrel) ist ein rekombinanter, solubler menschlicher Tumorneurosefaktor- Rezeptor der TNF bindet und diesen biologisch inaktiviert, bevor dieses Zytokin an der Zelle aktiv wird.

Zugelassen seit 2000 zur Behandlung der rheumatischen Arthritis, seit 2002 für Psoriasisarthritis und seit 2003 auch für die Spondylitis ankylopoetica.

Verabreichung: 2 x 25 mg subcutan pro Woche.

NW: wie bei Infliximab zusätzlich Reaktionen in Bereich der Einstichstellen. Erhöhtes Risiko für Thrombopenie und Anämie.

Pause: Eine Woche vor und nach der Operation

Adalimumab (Humira): humaner, rekombinanter IgG1 Anti-TNF- α monoklonaler Antikörper.

Verabreichung: subcutan jede 2. Woche.

TNF- α Blocker führen bei Spondyloarthritis erstmalig auch zu einer Besserung der Wirbelsäulenbeschwerden und nicht nur der peripheren Arthritis

Hemmung des IL – 1 Rezeptors

zur spezifischen Beeinflussung der Zytokinkaskade und kausalem Therapieansatz bei Patienten *die nur unzureichend auf Methotrexat alleine* ansprechen:

Interleukin – 1 Rezeptorantagonist (IL – 1 ra) ist ein natürlicher Gegenspieler von IL – 1 und blockiert die Bindung dieses Zytokins an den IL – 1 Rezeptor.

Bei der rheumatischen Erkrankung besteht ein Überwiegen von IL- 1 gegenüber IL-1ra.

Anakrina (Kineret): ist eine rekombinante, nicht-glykosylierte Form des humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1ra), täglich subcutan injiziert.

Zulassung: Zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat bei Patienten, die nur unzureichend auf MTX alleine ansprechen.

Pause von 2 Tagen vor und 5 Tagen nach Knochenoperationen, sonst 10 Tage nach Operationen

NW : erhöhte Rate schwerwiegender Infektionen., Neutropenien, Reaktionen im Bereich der Einstichstelle.

Rituximab: B- Zellen blockierender, monoklonaler Antikörper gegen CD20.

Kombinationen von TNF-alpha und IL-1 Blockern sollen, wegen erhöhtem Risiko an schweren Infektionen, nicht zum Einsatz kommen!

Der Wechsel von TNF auf IL- 1 Blocker bringt keine Vorteil.

COX – 2 selektive NSAR

haben eine wesentliche Besserung der schweren Magen Nebenwirkungen gebracht: Sie blockieren die entzündungsfördernde COX- 2 und wirken auch zentral, führen aber zu *keiner Hemmung der COX- 1* vermittelten Effekte: *Synthese der schleimhautschützenden Prostaglandine* im GI – Trakt, Plättchenaggregation und Serum TXB2-Spiegels.

Dies bedeutet aber nicht eine Nebenwirkungsfreiheit bezüglich anderer Organsysteme (z.B. Hypertonie, Ödeme, Nierenerkrankungen, thromboembolische Ereignisse).

Schon kleine Mengen von ASS die Magenprotektion wieder aufheben.

Cave: Bei Allergie gegen Sulfonamide: Sulfonamidgruppe im Celecoxib
Bei Entzündungsstimulus Steigerung der phlogistischen Antwort von COX-1 um das 2- 4fache.

Cox –2 hat auch die physiologische Funktion der Produktionsförderung vasodilatatorischer Prostaglandine zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen.

IND: Alter > 60 Jahre, Ulkus in der Anamnese, Begleitbehandlung mit Steroiden bzw. Antikoagulantien.

COX-2 Selektivität

Studie nach Warner

Gruppe I: >als das 50fache: **Valdecoxib**

Gruppe II: 5 – 50fache: **Celecoxib (Celebrex), Meloxicam (Movalis),**

Gruppe III: < 5fache: alle übrigen NSAR wirken ebenfalls durch Hemmung der Zytokine, Metalloproteinasen und der Sauerstoffradikale

Nimesulid (Aulin): ist kein COXIB und gehört nicht zu den sauren NSAR. Wirkt auch durch die Hemmung der Histaminfreisetzung im Gewebe und Magen.

..

Steroide

Als Stoss- und Brückentherapie im Hochdosisbereich mit schrittweiser Reduktion bis zur Niedrigdosis, bzw. völligem Absetzen.

Generell: Verabreichung möglichst kurz – bis zum Eintritt der entzündungshemmenden Wirkung der Basistherapie.

Die langsame Dosisreduktion ab einer Tagesdosis von 7,5 mg um 1 mg bis 1,25 mg pro Monat ermöglicht die Langzeittherapie auf niedrigste Dosen bei Patienten bei denen eine low-dose Therapie trotz Basistherapie und Kombination mit Biologicals erforderlich ist.

Alle Patienten, bei denen länger als sechs Wochen Glukokortikoide zum Einsatz kommen, sollten prophylaktisch Kalzium (1000 mg/Tag) und Vitamin D (400 bis 800 IU/Tag) erhalten. Eine jährliche Kontrolle der Knochendichte wird empfohlen.

Es bestehen erhöhte kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Seltene seronegative Spondarthritiden

Rheumafaktornegative entzündliche Arthritis- und Achsenskelettkrankheiten mit urethraler bzw enteraler Mitbeteiligung und Heredität.

Ursprünglich verstand man eine entzündliche Beteiligung des Bewegungsapparates in Zusammenhang mit Arthritis psoriatica, Reiter Syndrom, Colitis ulcerosa, Morbus Chron, Morbus Whipple, Morbus Behcet (Wright & Moll 1976)

Gemeinsamkeiten

Aszendierende Spondylitis, Sakroiliitis, periphere Arthritis
Hauterscheinungen : psoriasisforme Veränderungen, Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, Thrombophlebitis,
chron. entzündliche Darmerkrankungen, Mundschleimhaut-, Darm-, Genitalulcera,
Augenentzündungen, Uveitis
Aortitis, Reiz-Überleitungsdefekte,
Enthesiopathien,
Lungenoberlappenfibrose,
Assoziation mit HLA – B 27, Familienanamnese und Heredität bei oligogener Ätiologie.

M. Chron (Mono oder Oligoarthritis der Knie und Sprunggelenke in 20%, in über 10 % asymptomatische Beteiligung der Sakroiliakalgelenke)
Colitis ulcerosa in 10 % periphere Arthritiden.

In 10 % der Fälle beider enteropathischer Erkrankungen ist eine attackenartige Arthritis der Erstbefund, häufig zusammen mit anderen akuten Krankheitsmanifestationen. Bleibende radiologisch nachweisbare Gelenksschäden sind selten.

In über 30 % treten bei beiden Krankheiten Enthesiopathien und in 3- 4 % eine Spondylitis ankylosans auf.

Sekundäre Komplikationen sind septische Arthritiden, Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, Osteoporose oder Osteomalazie.

M. Whipple – intestinale Lipodystrophie : bakterielle Infektion von Makrophagen der Dünndarmschleimhaut mit Tropheryma whippelii infolge defekter zellulärer Immunabwehr. Morphologische Veränderungen ähnlich der Zöliakie. Die zyklische oft polyartikuläre Arthropathie ist häufig ein Früh- und Leitsymptom (60-90%). Achsenskelettbeteiligung in etwa 3 %.

Sapho Syndrom :Es sind drei Syndrome bzw. zwei Entitäten zusammengefaßt: Spondarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica, sternoclavikuläre Hyperostose, chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis, chron entzündliches vorderes Thoraxwandsyndrom und Arthritis der Akne pustulosa.

Morbus Behcet: schubartig verlaufende systemische Vaskulitis mit Befall venöser und arterieller Gefäße, gastrointestinaler Beteiligung, Aphten, Dysphagien, bilaterale Uveitis und Arthritiden.

Undifferenzierte Spondylarthropathie und die blande **B- 27 assoziierte Oligoarthritis** sind atypische, bzw. initiale „Abortivformen“ der seroneg. Spondarthropathie.

Therapie: Behandlung der Grundkrankheit,
psoriatischer Arthropathie: low dose MTX, Enbrel
Erythema nodosum: Salicylate, Colchicin, lokal Glukokortikoide
Mb. Whipple: Therapie : Cotrimoxazol für 1 Jahr, ohne Ther. letaler Verlauf
Bei gastrointestinaler Manifestation: Sulfasalazin, Mesalazin, Immunsuppression (z.B mit Azathioprin od. Cyclophosphamid),
Colitis Ulcerosa: 20% steroidrefraktär, Azathioprin, MTX, Cyclosporin A, Tacrolimus, Infliximab, Mesalazin
Bei mono/ oligoartikulärem Befall: intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen
Neuropathischer Schmerz: Pregabalin, Lidocain Pflaster
NSAR, Cox-2-Hemmer, adjuvante Schmerztherapeutika
enterale Formuladiät, Gewichtsreduktion
Physiotherapie, Patientenschulung, körperliche Bewegung,.
Psychologische Verfahren.
orthopädisch-technische Hilfsmittel.

Opoide bei nicht Tumor-bedingten Schmerzen nur wenn kausale Therapie und Therapie mit Nicht-Opoiden und Co-Analgetica erfolglos sind, sowie psychogene Ursachen ausgeschlossen wurden und der Patient aktive Mitarbeit aufweist: Oxycontin, transdermales Buprenorphin

Chirurgisch sparsame Resektion (z.B. bei Enteritis terminalis) bis Koloproktomie (Colitis ulcerosa).