

Rheumatoide Arthritis: medikamentöse Therapie

H.-R. Ziswiler, P. M. Villiger

Einleitung

Die traditionelle medikamentöse Therapie basiert auf der sogenannten Behandlungs-Pyramide. Das heisst, zu Beginn wurden nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) zur Verminderung von Schmerzen und Morgensteifigkeit eingesetzt. Erst nach Wochen bis Monaten wurden krankheitsmodifizierende Medikamente (sogenannte Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: DMARDs) eingesetzt. Bei Ineffizienz wechselte man nach und nach zu aggressiveren und potentiell toxischeren Medikamenten. Drei Annahmen lagen dem Pyramidenprinzip zugrunde:

1. Die rheumatoide Arthritis ist eine gutartige, nicht lebensbedrohliche Erkrankung.
2. Aspirin und andere NSAIDs sind harmlose Therapien.
3. DMARDs sind zu toxisch für einen routinemässigen frühen Einsatz.

In den letzten zehn Jahren wurde die Pyramide auf Grund diverser pathogenetischer und klinischer Erkenntnisse quasi auf den Kopf gestellt. Im wesentlichen kann man wiederum 3 Punkte auführen:

1. Die rheumatoide Arthritis ist keine gutartige Erkrankung: Bei zu milder Therapie führt sie zu einer progredienten Behinderung und verkürzt die Lebenserwartung.
2. NSAIDs sind nicht harmlos: ihre gastrointestinale Toxizität verursacht beträchtliche Morbidität und Mortalität.
3. Viele DMARDs sind in geübten Händen nicht toxischer als NSAIDs.

Symptomatische Therapie

Trotz der geänderten Strategie gehören die entzündungshemmenden **nicht-steroidalen Antirheumatika** grundsätzlich zu jedem Therapieplan einer rheumatoiden Arthritis. Durch Blockade der Cyclooxygenase hemmen sie die Prostaglandinsynthese. Der Nachweis mehrerer Isoformen der Cyclooxygenase und v.a. die Möglichkeit einer selektiven Hemmung der bei-

den Enzyme, der Cyclooxygenase(COX-)1 und COX-2 stellen einen wichtigen Schritt zur gezielteren und nebenwirkungsärmeren Pharmakotherapie dar.

Die konstitutionell in Magen, Darm, Nieren und Thrombozyten exprimierte COX-1 produziert Prostaglandine mit mehrheitlich physiologischer Funktion, während die COX-2 v.a. im Rahmen entzündlicher Vorgänge induziert wird, jedoch gleichzeitig konstitutiv in Hirn, Nieren und Reproduktionsorganen vorkommt. Die selektive Hemmung der COX-2 (auf dem Schweizer Markt sind z.Z. zwei COX-2-Hemmer erhältlich) ermöglicht also die Unterdrückung der entzündungsbedingten Prostaglandinsynthese, ohne dass die physiologische Prostaglandinsynthese inhibiert wird (z.B. normale Mukusproduktion im Magen) [1]. Gemäss korrekt durchgeführter Studien sind die selektiven COX-2-Hemmer vergleichbar mit den konventionellen NSAIDs bezüglich Wirkung (Schmerzreduktion, Verminderung der Morgensteifigkeit, schmerzfreie Gehstrecke), erwartungsgemäss treten hingegen die potentiell gefährlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen deutlich weniger häufig auf (Inzidenz vergleichbar mit Placebo). Dies liessen die Endoskopiestudien vermuten und wurde durch die klinisch relevanteren Resultate aus Arbeiten mit den Endpunkten «Perforation oder Obstruktion im unteren Gastrointestinaltrakt», «symptomatische Ulzera» und «Blutungen (PUB)» bestätigt [2,3]. Zwei ergänzende Bemerkungen sind hier aber angebracht: Durch die hohe Selektivität fehlt bei COX-2-Inhibitoren auch die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Als praktische Konsequenz muss bei gegebener Indikation (Koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Insulte) eine Thrombozytenaggregationshemmung zusätzlich erfolgen. Des weiteren bleibt festzuhalten, dass auch diese neuen, selektiven NSAIDs zu Störungen der Nierenfunktion führen können. Folgen davon sind (meist reversible) Niereninsuffizienz und Probleme des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Zusammenfassend halten wir fest, dass konventionelle NSAIDs oder selektive COX-2-Hemmer in jedes Behandlungskonzept bei rheumatoider Arthritis gehören, im Einzelfalle die potentiellen Nebenwirkungen aber adäquat gewichtet werden müssen. Der Entscheid zwischen konventionellen bzw. selektiven COX-2-Hemmern richtet sich in erster Linie nach Risikofaktoren hinsichtlich gastrointestinaler Ulzera, Alter (über 60jährig) und allfälliger Komedikation (Gastroprotektiva können abgesetzt werden).

Korrespondenz:
Prof. Peter Villiger
Klinik für Rheumatologie und
klinische Immunologie/
Allergologie
Inselspital
CH-3010 Bern

E-mail: peter.villiger@insel.ch

Glukokortikoide

Glukokortikoide führen zu einer sofortigen Reduktion der Krankheitsaktivität. Dieser Effekt konnte auch in Kombinationen mit verschiedensten DMARDs nachgewiesen werden. Die Glukokortikoide sind insbesondere hilfreich als **überbrückende** Entzündungshemmung in Phasen hoher Krankheitsaktivität, bis die Wirkung der DMARDs zum Tragen kommt.

In der **Langzeitanwendung** werden tiefdosierte Glukokortikosteroide (5–7,5 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) oral verabreicht. Eine einzige Studie hat deren zusätzlichen Nutzen in Kombination mit unterschiedlichsten Basistherapien evaluiert. Es wurden minimale Effekte auf Krankheitsaktivitätsparameter und Globalfunktion gezeigt. Erstaunlicherweise resultierte jedoch ein signifikanter Vorteil für die Steroidbehandelten in bezug auf die radiologische Krankheitsprogression [4].

Ergänzend zur systemischen Pharmakotherapie werden Steroide **lokal** in entzündete Gelenke, Sehnenscheiden und Schleimbeutel appliziert. Diese sehr wirkungsvolle Massnahme erlaubt in aller Regel eine Reduktion der systemischen Glukokortikoide mit Minimierung von Steroidnebenwirkungen. Ultraschallgesteuerte Punktionen ermöglichen einerseits die Überprüfung der korrekten Indikation (liegt eine exsudative Entzündung vor? Sind Sehnenläsionen vorhanden?), andererseits können tiefliegende Strukturen wie das Hüftgelenk oder komplexe mittelgrosse Gelenke wie oberes und unteres Sprunggelenk mit der nötigen Treffsicherheit angegangen werden.

Basistherapeutika (Disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs)

Allein sie vermögen den Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis zu beeinflussen, messbar in der Verlangsamung des Auftretens oder der Verhinderung der Gelenkdestruktionen (Auftreten von Erosionen). Mehrere Studien belegen sowohl den Kurzzeit- als insbesondere

auch den Langzeit-Benefit eines früheren und aggressiveren therapeutischen Vorgehens.

Methotrexat (MTX) bleibt der etablierte Leader der Basismedikamente. Das sehr günstige Wirkung-Nebenwirkungs-Profil, die vielfältigen und einfachen Applikationsmöglichkeiten, das relativ rasche Ansprechen und der günstige Preis trugen wesentlich zu dieser Stellung bei. Berechtigterweise gilt Methotrexat als Goldstandard, an dem jedes neue Basismittel zu messen ist. In einer Fülle von Studien wurde die gute Wirksamkeit sowohl auf die Akutphasenreaktion, die Gelenkdestruktion als auch auf Globalfunktion und Lebensqualität dokumentiert (Abbildung 1). Anfängliche Befürchtungen wegen möglicher Langzeittoxizität haben sich glücklicherweise nicht bestätigt.

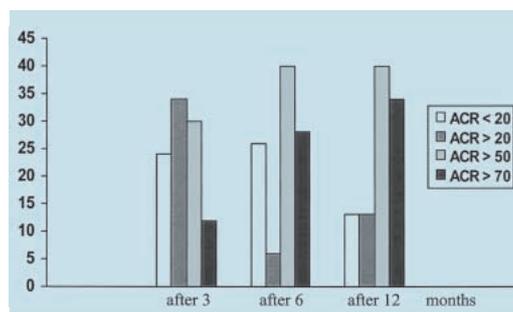
Parenterale **Goldsalze** haben an Bedeutung verloren, sie stellen aber eine gute Therapiealternative bei fraglicher Patientencompliance dar und können längere Krankheitsremissionen induzieren. **Antimalarika** und **Sulfasalazin** nehmen unverändert eine wichtige Stellung ein bei mildereren Verläufen und kommen in neuen Kombinationstherapien zum Einsatz.

Kombinationstherapien

Mehrere Argumente sprechen für das Kombinieren verschiedener DMARDs. Im Vordergrund steht das ungenügende Ansprechen oder das Auftreten von Nebenwirkungen bei voll ausgebaute Dosierung eines einzelnen Basismedikaments. Obwohl die Wirkmechanismen der älteren DMARDs relativ breit sind, sind sie keineswegs deckungsgleich. Durch Kombination der verschiedenen Substanzen kann ein synergistischer oder zumindest additiver Effekt erwartet werden. Dies erlaubt tiefere Dosierungen der Einzelsubstanzen und ergibt oft insgesamt ein besseres Nutzen-Toxizitäts-Profil. Schliesslich wird argumentiert, dass medikamentöse Resistenzen weniger auftreten sollen. Einige Patienten, welche initial auf ein DMARD ansprechen, erleben nach einer gewissen Zeit einen Aktivitätsanstieg der rheumatoiden Arthritis, was theoretisch auf eine Medikamenten-Resistenz zurückgeführt werden könnte. Bisher stehen nur wenige gute Arbeiten zur Bewertung der Kombinationstherapien zur Verfügung. Für folgende Kombinationen liegen klinisch verwertbare Daten vor:

- Ciclosporin und MTX sind sinnvoll, wenn die MTX-Wirkung wegen dosislimitierender Toxizität ungenügend ist.
- Die Dreierkombination von MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin zeigt signifikant bessere Wirkungen im Vergleich zur Zweiertherapie Sulfasalazin mit Hydroxychloroquin und im Vergleich zur MTX-Monotherapie, dies bei weniger Nebenwirkungen.

Abbildung 1.
MTX-Responder aus der Studie
Seitz.



- Kombinationen von MTX mit Tumornekrosefaktor-Antagonisten zeigen vielversprechende Resultate (s.u.).

Eine Sonderstellung im Einsatz für therapieresistente Situationen und/oder bei speziellen Organmanifestationen oder im Rahmen von Vaskulitiden nehmen die klassischen Immunsuppressiva ein wie **Azathioprin**, **Endoxan** und **Ciclosporin**. Ihr Einsatz gehört unseres Erachtens in die Domäne des erfahrenen Spezialisten und wird hier nicht näher besprochen.

Ergänzt wurde unser therapeutisches Armamentarium 1998 durch **Leflunomid (Arava®)** und mit Kassenzulässigkeit seit 15.4.2000 durch TNF- α -antagonisierende Prinzipien.

Leflunomid (Arava®). Nach einem Jahrzehnt ohne wesentliche Neuerungen stellt dieses erst 1998 lancierte neue DMARD eine wichtige Bereicherung dar. Leflunomid führt zu einer Immunmodulation und entwickelt antiproliferative Wirkungen, welche sich v.a. auf aktivierte T-Lymphozyten auswirken.

Wegen der sehr langen Halbwertszeit (zwei Wochen!) werden Ladedosen von 100 mg über 3 Tage verabreicht, mit dem Ziel, rasch ein steady-state der Serumspiegel zu erreichen. Die nachfolgende tägliche Erhaltungsdosis beträgt (10–)20 mg peroral.

Die **klinische Wirksamkeit** von Leflunomid wurde bisher in 4 kontrollierten Studien dokumentiert. Sie ist vergleichbar mit jener von Sulfasalazin und Methotrexat (Abbildung 2). Auch bezüglich Krankheitsschäden schnitt Leflunomid gut ab. Die radiologische Krankheitsprogression war mit Leflunomid signifikant geringer als mit Placebo. Die Leflunomid-Wirkung in bezug auf neu auftretende radiologische Veränderungen scheint identisch zu MTX und Sulfasalazin zu sein. Ob Leflunomid tatsächlich die gleich gute Wirkung wie MTX aufweist, bei geringerer Langzeittoxizität, werden die kommenden Jahre klären [3].

Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil von Leflunomid. (Richtlinien zur Therapie und zum Monitoring existieren in Merkblattform an den grösseren Rheumazentren und sind geplant zur Publikation im Internet: www.rheuma-net.ch). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magen-

Darm-Symptome, Atemwegsinfekte, Haarausfall und Hautausschläge, alle in einer Häufigkeit von 10–15% aller Patienten. Anstiege der Aspartat-Amino-Transaminase (ASAT) und der Alanin-Transaminase (ALAT) werden bei 2–13% der Patienten beobachtet, mit Normalisierung bei Dosisreduktion oder Absetzen des Medikamentes. Als Minimum sollten diese Werte bei Therapiebeginn und danach monatlich kontrolliert werden. Erhöhte Blutdruckwerte traten bei 6% der Leflunomid-Behandelten auf, regelmässige Blutdruckkontrollen sind daher angezeigt. Unter Leflunomid traten keine klinisch relevanten Veränderungen von Elektrolyten, Nierenfunktion und Blutbild auf. **Kontraindikationen** sind Schwangerschaft, wegen potentiell schädlicher Wirkung auf den Fetus, Laktation und das Kindesalter. Zur Beschleunigung der Elimination bei unerwarteter Schwangerschaft oder Überdosierung wird Cholestyramin (8 g p.o. 3 \times täglich für 11 Tage) empfohlen. Cholestyramin soll den enterohepatischen Kreislauf von Leflunomid unterbrechen.

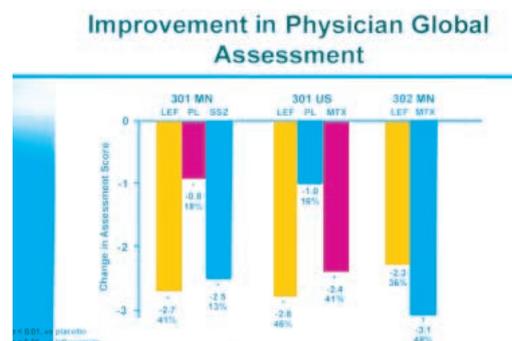
Biologische Substanzen (Biologicals)

Entzündungsmediatoren erlangten in den 90er Jahren grosses Interesse (siehe auch vorangehender Artikel über Pathogenese der rheumatoiden Arthritis). Im Vordergrund stehen heute die Zytokine, welche der zellulären Kommunikation dienen und bezüglich Regulation entzündlicher und reparativer Prozesse eine zentrale Rolle spielen. Nach der Charakterisierung der pro-inflammatorischen TNF und IL-1 wurde im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung intensiv nach antagonistischen Prinzipien gesucht. Verschiedene endogene Hemmer von TNF und IL-1 wurden identifiziert, so der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1ra), lösliche IL-1-Rezeptoren und lösliche TNF-Rezeptoren. Eine ganze Reihe von Substanzen mit Blockadefunktion und Interferenz mit Zytokinfunktionen wurde in klinischen Versuchen getestet. Am erfolgreichsten schnitten bis heute Substanzen ab, welche den **Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α)** antagonisieren können. Im März 1992 wurde der erste Patient mit einem TNF-Blocker behandelt. 1994 waren die Resultate der ersten Placebo-kontrollierten Studie verfügbar, und 1998 erfolgte die erste offizielle Registrierung als Medikament. Zwei TNF- α -antagonisierende Substanzen sind in den USA durch die FDA zugelassen: Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®).

Wir halten uns bei der Verschreibung, Therapieüberwachung und für allfällige Abbruchkriterien für TNF- α -Antagonisten an den kürzlich publizierten internationalen Konsens [6]. Die wesentlichen Punkte wurden durch die Ein-

Abbildung 2.

Verbesserung der globalen Beurteilung durch den Arzt unter Leflunomid im Vergleich zu Placebo, Methotrexat und Sulfasalazin.



schränkungen bei der Aufnahme auf die Spezialitätenliste aufgenommen:

- Indikationsüberprüfung durch einen Rheumatologen;
- Einschluss in die Swiss Clinical Quality Management bei rheumatoider Arthritis (SCQM);
- Vorgängige Kostengutsprache durch die Krankenkasse;
- Versagen mindestens einer voll ausdosierten und genügend lang durchgeführten DMARD-Therapie.

Etanercept (Enbrel®). Etanercept ist ein Dimer, bestehend aus dem extrazellulären Anteil zweier löslicher TNF-Rezeptoren (sTNFR-75 [75 steht dabei für 75kDalton]) gebunden an den Fc-Teil von humanem Immunglobulin G1 (sTNFR-Fc). Etanercept bindet zwei Moleküle von zirkulierendem TNF- α oder TNF- β und verhindert dadurch deren Bindung an TNF-Rezeptoren auf Zelloberflächen.

Sicherheit, Pharmakokinetik und potentielle klinische Wirksamkeit wurden zuerst in einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Dosis- eskalationsstudie bei Patienten mit aktiver, therapierefraktärer rheumatoider Arthritis untersucht. In den mit Etanercept behandelten Patienten wurde eine mehr als 50prozentige Verminderung von geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken und des C-reaktiven Proteins (CRP) beobachtet [7] (Abbildung 3).

Diese ermutigenden Resultate wurden in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studien bestätigt.

Die Zugabe von Etanercept zu einer bereits etablierten Basistherapie mit MTX bringt zusätzlichen Nutzen. So zeigte sich in jenen Patienten, die zusätzlich zum MTX neu Etanercept erhielten, in 71% eine zusätzliche signifikante Verbesserung gegenüber lediglich 27% der Patienten, die Plazebo in Kombination mit MTX erhielten [8].

Nebenwirkungen der Etanercept-Therapie sind vergleichsweise gering. Am häufigsten kommt es zu Hautreizungen an der Injektionsstelle, selten wird dadurch ein Abbruch der Behandlung nötig. Auch bei längerer Therapie wurden bisher keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Das Risiko für neu auftretende Infekte wird nicht erhöht. Allerdings können durch Unterdrückung der Entzündungskaskade bereits vorhandene Infektionen maskiert werden. **Kontraindikationen** für TNF-Hemmer sind floride Infekte, Schwangerschaft, Laktation, Malignom oder kürzlich zurückliegende Malignomtherapie (bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz mittels Knochenmarksbiopsie abklären), Multiple Sklerose, Infektionen mit HIV, Hepatitis B, Hepatitis C sowie Allergien auf Enbrel® (Mannitol, Succrose, Trometamol).

Infliximab (Remicade®). Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper aus humaner Fc-Region und muriner hypervariabler (Fv) Region. Es wird intravenös infundiert und bindet spezifisch an lösliche und membrangebundene Formen von TNF- α . Während Infliximab unter dem früheren Kürzel cA2 bereits vor über 10 Jahren in der Literatur auftauchte, wurde erst 1994 die klinische Wirksamkeit beim Menschen nachgewiesen. Zuerst in einer offenen, nachfolgend in einer doppelblinden, europäischen Multizenterstudie wurden mit Infliximab Therapieansprechraten von 79% bei hoher Dosierung und 44% bei tiefer Dosierung erreicht. Diese waren jenen mit Plazebo (8%) deutlich überlegen. Die Wirkungsdauer stand in Relation zur ursprünglichen Dosierung und zur Verweildauer des Antikörpers im Serum. Mit der höheren Dosis von 10 mg/kg hielt die Wirkung im Mittel acht Wochen an. Der Antikörper wurde sehr gut ertragen, einfache Infekte und Hautausschläge waren die häufigsten Nebenwirkungen. An acht ursprünglich in der offenen Studie eingeschlossenen Patienten wurde anschliessend auch der Nutzen in der Langzeitanwendung gezeigt.

In der vielzitierten ATTRACT-Studie wurde durch Zugabe von Infliximab zu MTX die Therapieansprechrate gegenüber der MTX-Monotherapie verdoppelt (Abbildung 4). Erstmals wurde eine Verhinderung (!) der radiologischen Krankheitsprogression durch eine Basismedikation gezeigt [9].

Abbildung 3.
Enbrelwirkung auf CRP.

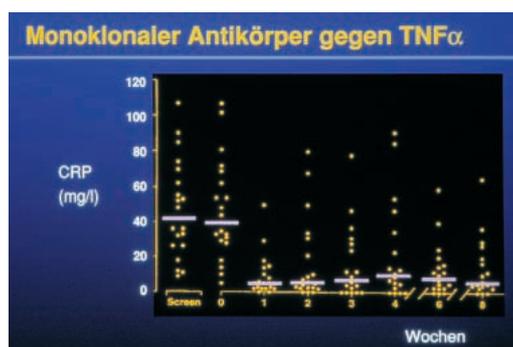
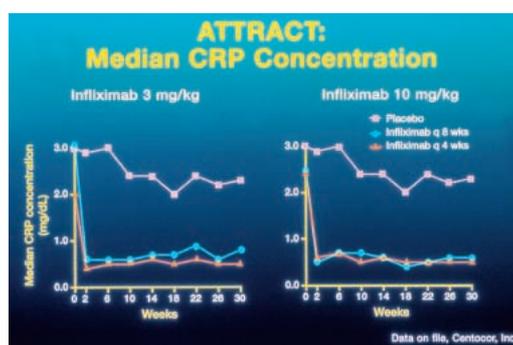


Abbildung 4.
ATTRACT-Studie.



Quintessenz

- Die rheumatoide Arthritis soll frühzeitig mit Basismedikamenten (DMARDs) behandelt werden. DMARDs sind in geübten Händen nicht toxischer als die konventionellen, lediglich symptomatisch wirksamen nicht-steroidalen Entzündungshemmer.
- Glukokortikosteroide sollen systemisch im Krankheitsschub, allenfalls im Sinne einer Basismedikation langfristig tief dosiert (5–7,5 mg Prednison-Äquivalent) und v.a. lokal verabreicht werden.
- Das neue Basismedikament Leflunomid, v.a. aber die TNF-Hemmer Etanercept und Infliximab stellen einen enormen Fortschritt in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis dar.

Da der chimäre Antikörper körperfremde Strukturen enthält, kann er grundsätzlich eine Immunantwort induzieren. Humane anti-chimäre Antikörper, welche potentiell Infliximab neutralisieren können und dadurch dessen Verfügbarkeit verkürzen, wurden tatsächlich nachgewiesen. Bemerkenswert ist ferner, dass 10% der Infliximab-Behandelten Antikörper gegen doppelsträngige DNS aufwiesen, einer davon zeigte das Bild eines medikamenteninduzierten Lupus erythematoses. Die genannten Autoimmunphänomene verschwinden allerdings wieder nach Absetzen der Therapie. Da MTX die humorale Immunreaktion offenbar hemmt, wird heute strikte eine Ko-Medikation von MTX und Infliximab durchgeführt.

Literatur

- 1 Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-14.
- 2 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- 3 Bombardier C, Loren L, Schnitzer T, et al. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 4 Laan RFJM, Jansen TLTH, van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:6-12.
- 5 Emery P, Breedveld VC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomid and methotrexat in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-65.
- 6 Smolen JS, Breedfeld FC, Burmester GR, et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:504-5.
- 7 Moreland LW, Baumgartner SW, Shiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
- 8 Weinblatt ME, Kremer JM, Banhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- 9 Maini R, St, Clair EW, Breedfeld F, Furst D, Kalden J, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in patients receiving concomitant methotrexat: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.