

Basistherapien in der Übersicht

Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Dr. med. Barbara Meier, RheumaClinic Bethanien, Zürich

Prof. Dr. med. Beat Michel, RheumaClinic Bethanien, Zürich



Dr. med.
Barbara Meier

Basistherapien bilden den Grundpfeiler der Behandlung bei chronisch systemischen entzündlichen Rheumaerkrankungen. Die Revolution in den Therapieoptionen begann 1998 mit der Markteinführung des ersten TNF-Blockers und hält auch heute noch unverändert an. Die Fülle an Substanzen und Präparaten wächst immer weiter, sodass der Überblick schwierig wird.



Prof. Dr. med.
Beat Michel

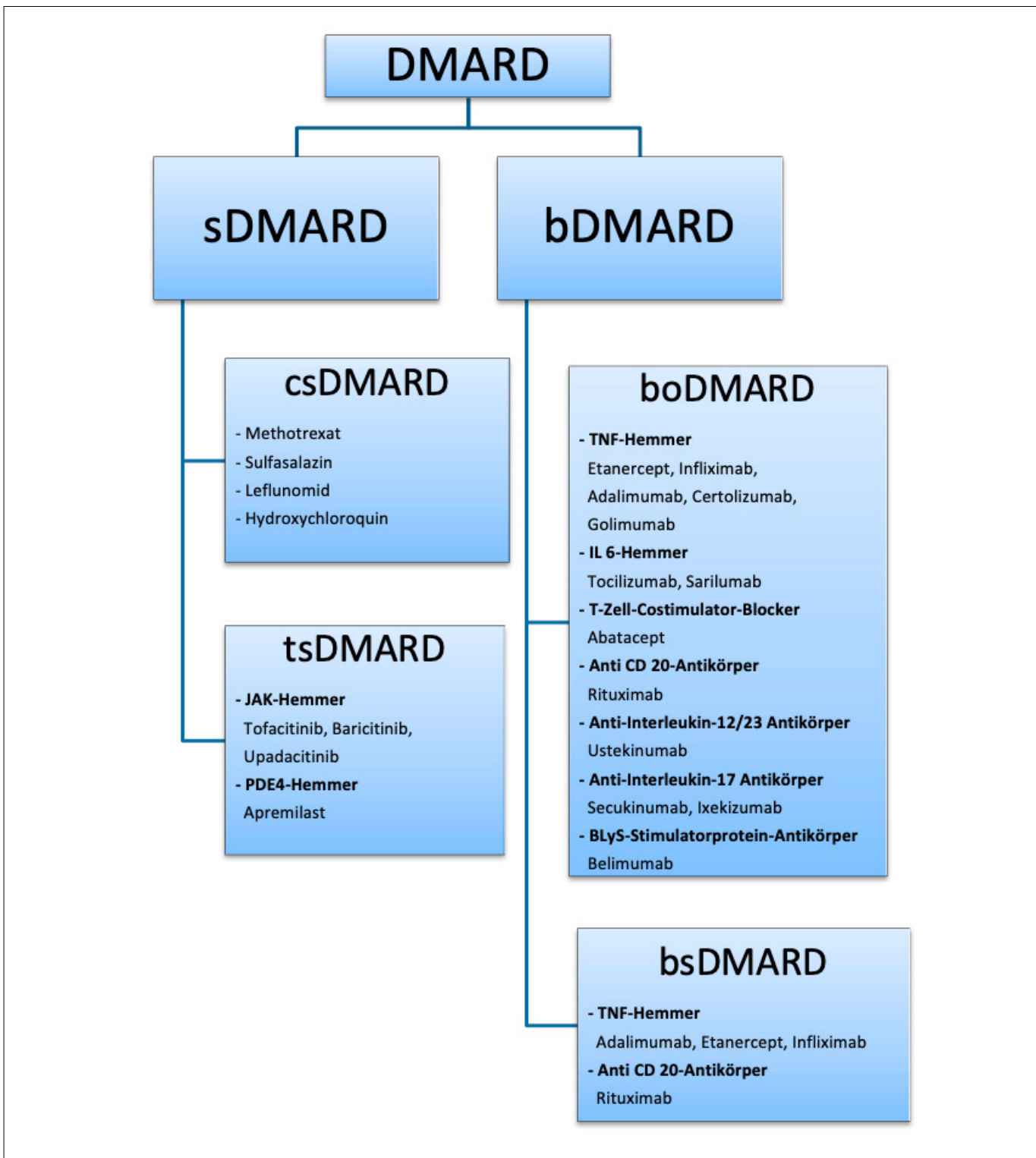
Dies ist uns Grund genug, eine Übersicht zu vermitteln, welche entsprechend den kommenden Neuentwicklungen auch stets neu erweitert wird. Diese Übersicht nennt nur wichtige Kennmerkmale der Substanzen, welche für offizielle Indikationen zugelassen sind. Für Details der Anwendung verweisen wir auf die bewährten Therapie-Empfehlungen der SGR (Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie): www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen.

Verschiedene internationale Gremien haben auch Richtlinien zur Anwendung der Basistherapien publiziert, welche immer wieder aufgefrischt werden:

- Therapie-Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism): www.eular.org/recommendations_home.cfm
- Therapie-Empfehlungen des ACR (American College of Rheumatology): www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines

In der Folge werden die einzelnen Substanzen in ihren Kategorien aufgeführt. Die Kategorien werden in Anlehnung an internationale Definitionen in englischen Bezeichnungen aufgeführt. Schliesslich dient eine Tabelle zur raschen Orientierung (Abbildung 1: Substanznamen; Abbildung 2: Markennamen).

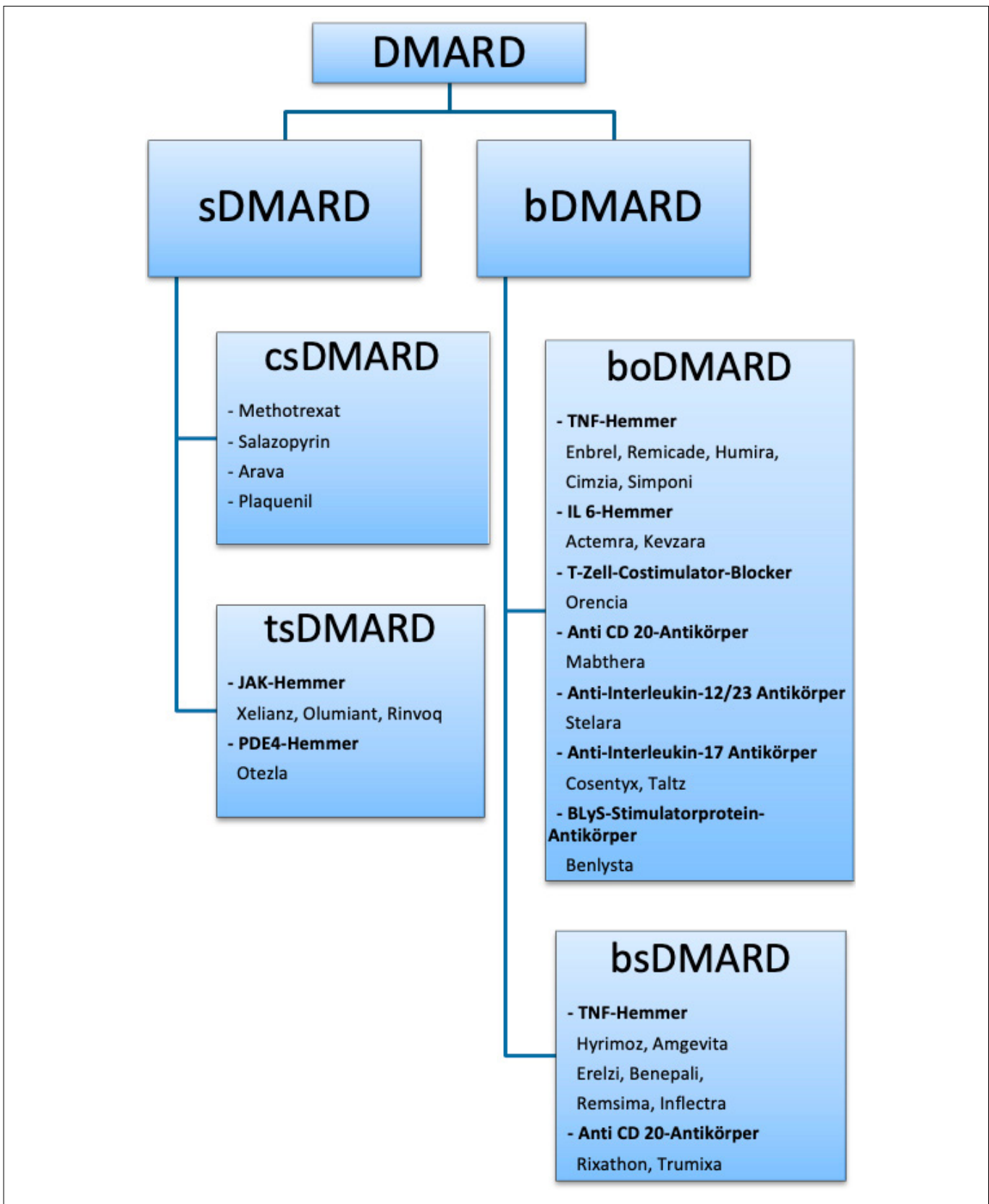
Basistherapeutika (Substanznamen)



Für konkrete Anwendungshinweise (Vorabklärungen, Dosierungen, Verlaufskontrollen) verweisen wir auf die folgenden Empfehlungen:

- Schweizerischen Gesellschaft Rheumatologie (SGR): www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen
- European League Against Rheumatism (EULAR): www.eular.org/recommendations_management.cfm

Basistherapeutika (Markennamen)



CLASSICAL SYNTHETIC (CS-) DMARDS

METHOTREXAT

Metoject[®], Nordimed[®], Methrex[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, idiopathische juvenile Arthritis, Psoriasisarthritis

Applikation:

Subcutan oder per os

Wirkmechanismus:

Hemmt die Dehydrofolat-Reduktase und damit die Nukleinsäuresynthese

Interaktionen:

Hepatotoxische Medikamente (z.B. Retinoide);

Medikamente, die einen Folat-Mangel verursachen (z.B. Sulfonamide, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) oder einen hemmenden Einfluss auf das Knochenmark haben.

Besonderes:

- Folsäuresubstitution verringert Nebenwirkungen
- Bessere Bioverfügbarkeit der subcutanen Applikationsform va bei Dosen > 15mg/Wo
- Primärer Kombinationspartner der TNF-Hemmer (ab 10mg Reduktion der Anti-TNF-Ak Clearance, Hemmung der Anti-Drug-Ak und damit des Wirkungsverlustes)

SULFASALAZIN

Salazopyrin EN[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, periphere Spondyloarthritis, reaktive Arthritis, enteropathische Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht klar.

Verschiedene immunmodulatorische Effekte scheinen beteiligt

Interaktionen:

Einige orale Antikoagulanzen können schlechter abgebaut werden, weshalb die Blutgerinnung kontrolliert werden muss.

Besonderes:

- Kann unter Folsäure-Substitution auch während der Schwangerschaft eingesetzt werden
- Alternativmedikament bei Psoriasisarthritis ohne Hautbefall

LEFLUNOMID

Arava[®]

Leflunomid Zentiva[®], Gebro[®], Mepha[®], Sandoz[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Hemmt die Pyrimidinsynthese und hat somit einen antiproliferativen Effekt

Interaktionen:

Andere potentiell hepatotoxische Medikamente

Besonderes:

- Bei Schwangerschaftswunsch wash-out empfohlen (Frauen)
- Sehr lange Halbwertszeit

HYDROXYCHLOROQUIN

Plaquenil[®]

Indikation:

Kollagenosen (va systemischer Lupus), Rheumatoide Arthritis (va in Kombinationstherapie, geringer Stellenwert in der RA-Monotherapie)

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Synthetisches Antimalariamittel aus der Gruppe der 4-Aminochinoline. Wirkung whs. durch Stabilisierung der Lysosomen-Membranen, wodurch die Freisetzung von hydrolytischen lysosomalen Enzymen verhindert wird

Interaktionen:

Probenecid und Indometacin: erhöhtes Risiko der Sensibilisierung und der Retinopathie

Keine gleichzeitige Verabreichung von MAO-Hemmern

Besonderes:

- Günstige Effekte va beim SLE belegt
- Zusatzmedikament bei RA und kardiovaskulärem Risiko

TARGETED SYNTHETIC (TS-) DMARDs

JAK-HEMMER

TOFACITINIB

Xeliaz®

Indikation:

Rheumatoide Arthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf MTX, in Kombi- oder Monotherapie),
Psoriasisarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs, in Kombitherapie mit csDMARD)

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Januskinasehemmer, dadurch Hemmung der intrazellulären Signalübertragung
und damit Zytokinhemmung

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Herpes Inzidenz erhöht
- Vorsicht bei Thromboembolierisiko

BARICITINIB

Olumiant®

Indikation:

Rheumatoide Arthritis (in Kombi- oder Monotherapie nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs)

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Januskinasehemmer, dadurch Hemmung der intrazellulären Signalübertragung mit Zytokinhemmung

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Herpes Inzidenz erhöht
- Vorsicht bei Thromboembolierisiko

UPADACITINIB

Rinvoq[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis (in Kombi- oder Monotherapie nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs)

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Januskinasehemmer, dadurch Hemmung der intrazellulären Signalübertragung mit Zytokinhemmung

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Herpes Inzidenz erhöht
- Erhöhung der Creatinphosphokinase möglich
- Vorsicht bei Thrombembolierisiko

PDE4-HEMMER

APREMILAST

Otezla[®]

Indikation:

Psoriasisarthritis, Mono oder Kombi, nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs

Applikation:

Per os

Wirkmechanismus:

Kleinmolekularer Inhibitor der Phosphodiesterase 4 (PDE4)

Interaktionen:

CYP3A4-Induktoren vermeiden (Rifampicin, Carbamacepin, Johanniskraut u.a.)

Besonderes:

- Wirkung kann über viele Monate stetig zunehmen
- Auch bei Daktylitis und Enthesitis wirksam

TNF-HEMMER

ETANERCEPT

boDMARD: Enbrel[®]

bsDMARD: Erelzi[®], Benepali[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondyloarthritis
(nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Bindet lösliches TNF-alpha und Lymphotoxin

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Einziger löslicher TNF-Rezeptor
- Nicht wirksam bei Colitis

INFLIXIMAB

boDMARD: Remicade[®]

bsDMARD: Remsima[®], Inflectra[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie)

Applikation:

Intravenös (Infusionslösung)

Wirkmechanismus:

Chimärer Antikörper gegen TNF alpha

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Einziger TNF-Hemmer, der als Infusion gegeben und gewichtsadaptiert dosiert wird

ADALIMUMAB

boDMARD: Humira[®]

bsDMARD: Hyrimoz[®], Amgevita[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis, Uveitis, SAPHO-Syndrom mit Acne inversa (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Monoklonaler rein humaner TNF-Antikörper

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Einzige biologische Basistherapie mit der Zulassung zur Behandlung des SAPHO-Syndromes (mit Acne inversa)

CERTOLIZUMAB

Cimzia[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Fab Fragment eines Anti-TNF-Antikörpers konjugiert mit PEG

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Einzige biologische DMARD-Therapie, die derzeit während der Schwangerschaft zugelassen ist

GOLIMUMAB

Simponi[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis
(nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Monoklonaler rein humaner TNF-Antikörper

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Subcutaner TNF-Hemmer mit dem längsten Spritzintervall

IL6-HEMMER

TOCILIZUMAB, SARILUMAB

Actemra[®], Kevzara[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (nur ActemraR, nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs)

Riesenzellarteriitis (nur ActemraR, s.c.)

Applikation:

Subcutan, ActemraR alternativ auch intravenös als Infusionslösung

Wirkmechanismus:

Humanisierter (ActemraR) bzw. vollhumaner (KevzaraR) monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor von IL-6. Somit wird die Wirkung von IL-6, welches für Entzündungsprozesse wichtig ist, blockiert

Interaktionen:

Möglich mit Medikamenten, welche CYP3A4-Substrate enthalten

Besonderes:

- Beide Medikamente haben neben Baricitinib die besten Daten für eine Monotherapie in der Behandlung der RA
- CRP-Bildung wird gehemmt, da diese ebenfalls IL-6 abhängig ist (cave: Infekterkennung)
- ActemraR ist die bisher einzige biologische Therapie zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (zugelassen: subcutane Form)

T-ZELL-COSTIMULATOR-BLOCKER

ABATACEPT

Orencia[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (in Kombitherapie nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs)

Applikation:

Subcutan oder intravenös als Infusionslösung

Wirkmechanismus:

Blockiert die T-Zell-Costimulation

Interaktionen:

Keine relevanten Interaktionen

Besonderes:

- Ein im Vergleich zu TNF-Hemmern günstiges Nebenwirkungsprofil scheint bei Abatacept in Bezug auf die kardiovaskulären Risiken vorzuliegen
- RA: besonders gutes Ansprechen bei pos. CCP-Ak
- Wirkt auch bei interstitiellem Lungenbefall der RA

ANTI-CD20-ANTIKÖRPER

RITUXIMAB:

boDMARD: Mabthera[®]

bsDMARD: Rixathon[®], Truxima[®]

Indikation:

Rheumatoide Arthritis (als Kombitherapie mit MTX bei ungenügendem Ansprechen auf TNF-Blocker)
ANCA-assoziierte Vaskulitis

Applikation:

Intravenös als Infusionslösung

Wirkmechanismus:

Monoklonaler chimärer Antikörper. Bindet an B-Lymphozyten und bewirkt deren Lyse

Interaktionen:

Keine relevanten Interaktionen

Besonderes:

- Lange Wirkdauer
- Gutes Ansprechen bes. bei pos. RF und CCP-Ak
- Wirkt auch bei interstitiellem Lungenfall der RA
- Cave bei St.n. Hepatitis B (Reaktivierung möglich mit „Umkehr-Serokonversion“)

ANTI-INTERLEUKIN-12/23 ANTIKÖRPER

USTEKINUMAB

Stelara[®]

Indikation:

Psoriasisarthritis, Mono oder Kombi (MTX) nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs, M. Crohn

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Humaner Ak gegen IL-12 und IL-23

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Axial wenig wirksam

ANTI-INTERLEUKIN-17 ANTIKÖRPER

SECUKINUMAB (Cosentyx[®])

Indikation:

Psoriasisarthritis (als Mono- oder Kombitherapie (MTX) nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs);
Spondylitis ankylosans (nach ungenügendem Ansprechen auf NSAR)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Humaner Ak gegen IL-17

Interaktionen:

Medikamente, welche durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden (Kontrolle der Dosierung von Atorvastatin, Kalziumkanalblocker, Benzodiazepine und andere)

Besonderes:

- Unter Therapie Exazerbation eines M. Crohn möglich

IXEKIZUMAB (Taltz®)

Indikation:

Psoriasisarthritis (als Mono- oder Kombitherapie nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs)

Applikation:

Subcutan

Wirkmechanismus:

Humaner Ak gegen IL-17

Interaktionen:

Medikamente, welche durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden (Kontrolle der Dosierung von Atorvastatin, Kalziumkanalblocker, Benzodiazepine und andere)

Besonderes:

- Unter Therapie Exazerbation eines M. Crohn möglich
- Auch gute Wirkung bei Daktylitis, Enthesitis

BLYS-STIMULATORPROTEIN-ANTIKÖRPER

BELIMUMAB

Benlysta®

Indikation:

SLE, nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs

Applikation:

Infusion

Wirkmechanismus:

Humaner Ak gegen B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS oder BAFF)

Interaktionen:

Keine bekannt

Besonderes:

- Bei schwerer ZNS- und Nierenbeteiligung nicht getestet