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

Prof. Dr. med. Beat Michel

Basistherapien bilden den Grundpfeiler der Behandlung von 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, ebenso findet für einzelne Substanzen eine Erweiterung der Indikationen statt, sodass der Überblick schwierig wird.

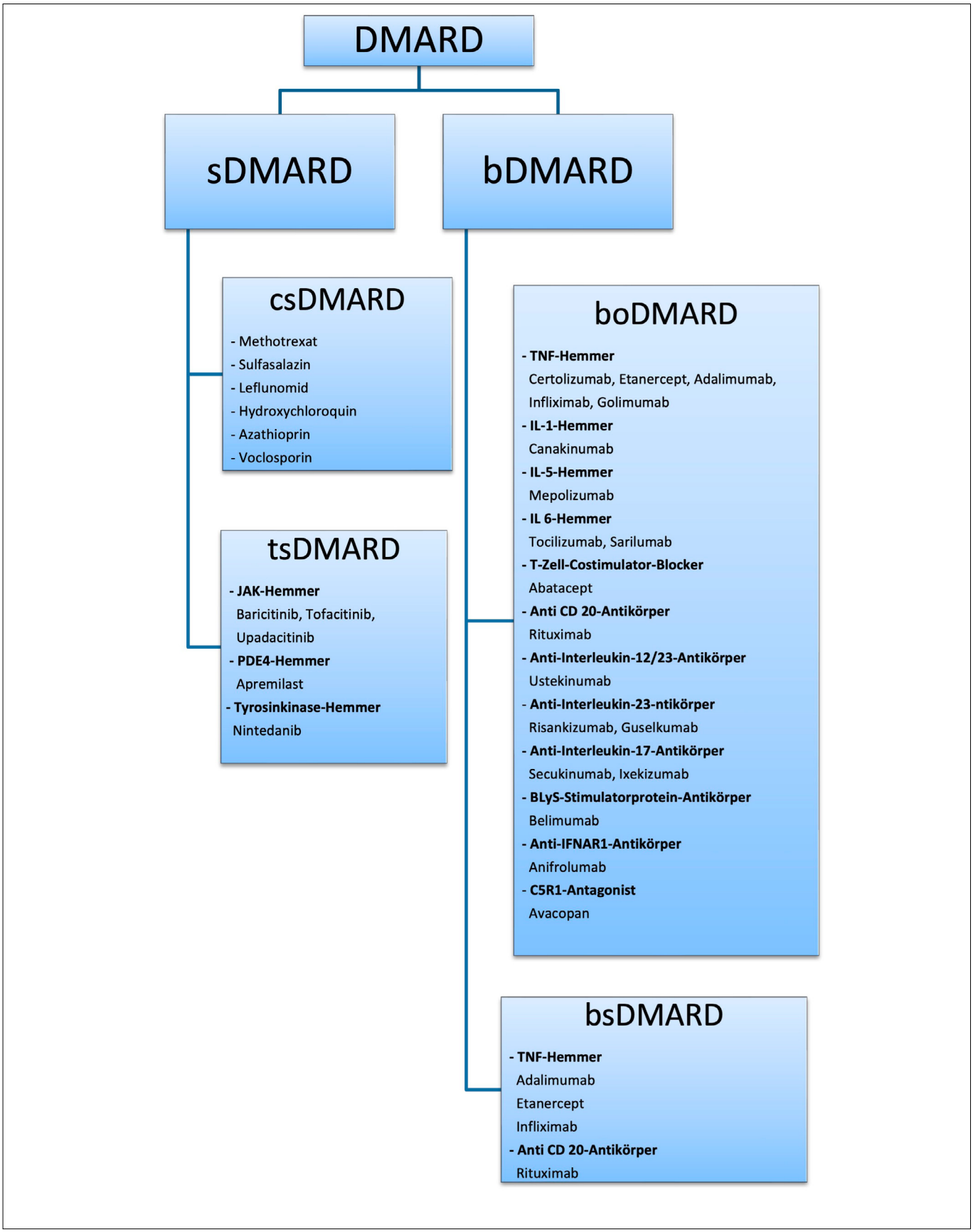
Diese Übersicht vermittelt den gegenwärtigen Stand der Dinge. Sie beschreibt wichtige Kennmerkmale der Substanzen, welche für offizielle Indikationen zugelassen sind. Für Details der Anwendung verweisen wir auf das Compendium (https://compendium.ch/).

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

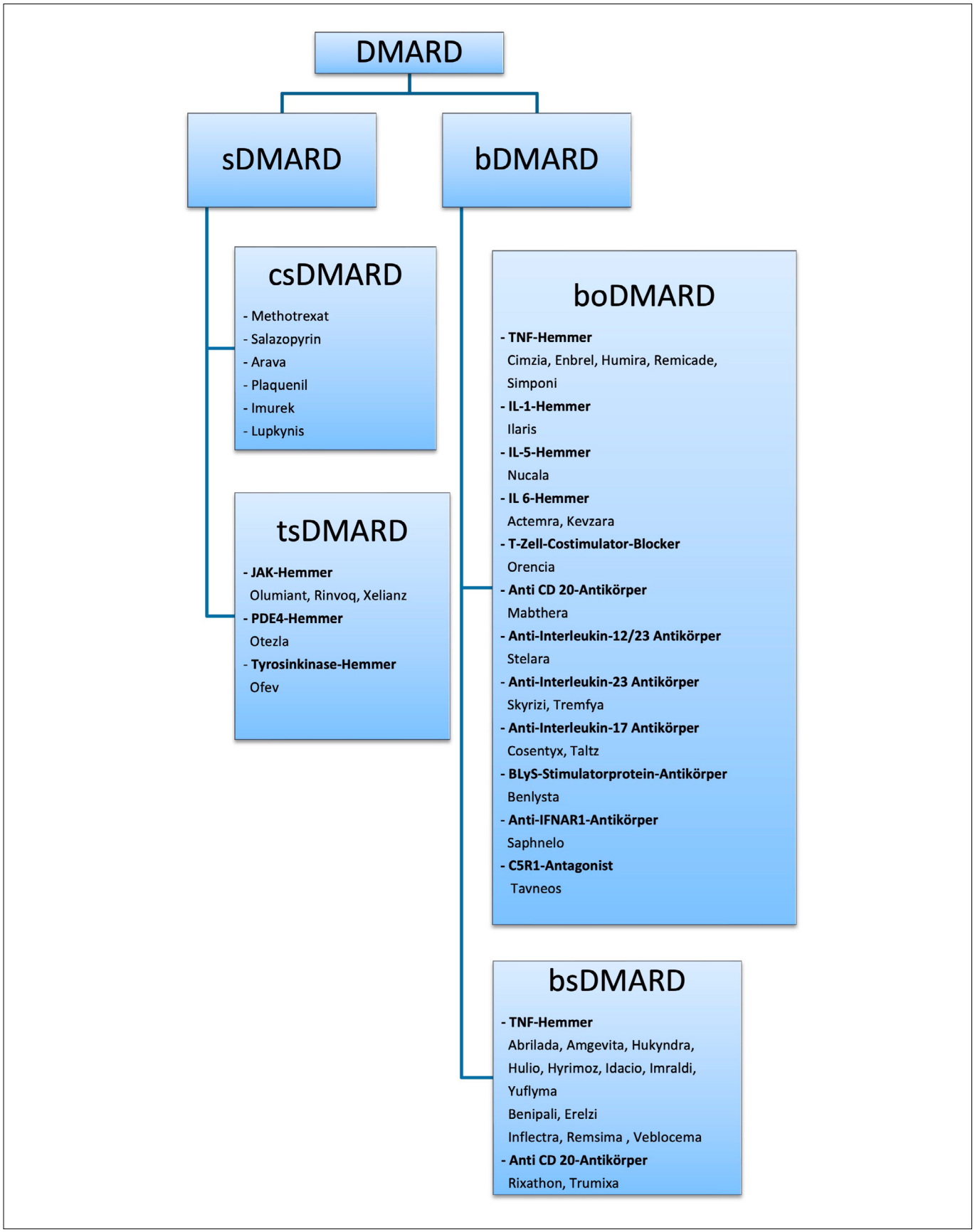
- Therapie-Empfehlungen der SGR (Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie): www.rheuma-net.ch/de/fachinformationen/behandlungsempfehlungen
- Therapie-Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism): www.eular.org/recommendations-management
- Therapie-Empfehlungen des ACR (American College of Rheumatology): www.rheumatology.org/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 dargestellt. Zudem dienen zwei Abbildungen zur raschen Orientierung (Abb 1: Substanznamen; Abb. 2: Produktenamen). Diese Übersicht ist auf dem Portal Rheuma Schweiz publiziert und wird stets erneuert (www.rheuma-schweiz.ch/krankheitsbilder/fachbereiche/therapien/basistherapien-in-der-uebersicht/.

Basistherapeutika (Substanznamen)



Basistherapeutika (Markennamen)



CLASSICAL SYNTHETIC (CS-) DMARDS

METHOTREXAT

Metoject®, Methrexx®, Nordimet®,
Methotrexat Accord®, Mepha®, Orion®, Pfizer®, Sandoz®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, idiopathische juvenile Arthritis, Psoriasisarthritis, M. Crohn

Applikation:
Subcutan oder per os

Wirkmechanismus:
Hemmt die Dehydrofalat-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 > 15 mg/Wo
- Primärer Kombinationspartner der TNF-Hemmer (ab 10 mg Reduktion der Anti-TNF-Ak Clearance, Hemmung der Anti-Drug-Ak und damit des Wirkungsverlustes)

SULFASALAZIN

Salazopyrin EN®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Häufig angewandt auch für periphere Spondyloarthritis, reaktive Arthritis, enteropathische Arthritis

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Der genaue Wirkmechanismus ist nicht klar. Verschiedene immunmodulatorische Effekte scheinen beteiligt

Interaktionen:
Einige orale Antikoagulanzien 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 Gebro®, Mepha®, Sandoz®, Spirig HC®, Zentiva®

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®
Hydroxychloroquin Zentiva®

Indikation:
Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis (vor allem 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:
- Bei höheren Dosen QT-Verlängerung möglich
- Günstige Effekte vor allem beim SLE belegt
- Zusatzmedikament bei RA und kardiovaskulärem Risiko

AZATHIOPRIN

Imurek®
AzarekR, Azafalk®

Indikation:
Systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis/Polymyositis, Rheumatoide Arthritis (Reservemedikation), Panarteriitis nodosa

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Derivat von 6-Mercaptopurin mit immunsuppressiver Wirkung

Interaktionen:
Allopurinol führt über die Hemmung der Xanthinoxidase zu einem verminderten Abbau von Azathioprin; deshalb bei gleichzeitiger Gabe Reduktion der Dosierung von Azathioprin auf ein Viertel

Besonderes:
- Gabe während Schwangerschaft möglich
- Bei Langzeittherapie häufig Warzenbildung (bes. an Händen)

VOCLOSPORIN

Lupkynis®

Indikation:
Aktive Lupusnephritis (zusätzlich zur Standardtherapie mit Mycophenolatmofetil)

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Calcineurin-Inhibitor

Interaktionen:
Mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Besonderes:
- Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (Anzeichen einer Nierenschädigung); Hypertonie

TARGETED SYNTHETIC (TS-) DMARDS

JAK-HEMMER

TOFACITINIB
Xelianz®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf MTX, in Kombi- oder Monotherapie), Psoriasisarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs, in Kombitherapie mit csDMARD); axiale Spondyloarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf NSAR und mind. 1 TNF-Hemmer), Colitis ulcerosa

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Januskinasehemmer, dadurch Hemmung der intrazellulären Signalübertragung und damit Zytokinhemmung

Interaktionen:
Möglich mit Medikamenten, welche die Metabolisierung durch CYP3A4 beeinflussen

Besonderes:
- Vorsicht bei Alter >65 Jahre (erhöhtes Risiko für Infektionen, Myokardinfarkt, maligne Erkrankungen)
- 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), Psoriasisarthritis (Mono- oder Kombitherapie mit csDMARD nach Nichtansprechen auf csDMARD), ankylosierende Spondylitis (nach ungenügendem Ansprechen auf NSAR).

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Januskinasehemmer, dadurch Hemmung der intrazellulären Signalübertragung mit Zytokinhemmung

Interaktionen:
Möglich mit Medikamenten, welche die Metabolisierung durch CYP3A4 beeinflussen

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; orale Ulcera bei M. Behçet

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

TYROSINKINASE-HEMMER

NINTEDANIB
Ofev®

Indikation:
Interstitielle Lungenerkrankung assoziiert mit Systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Tyrosinkinase-Inhibitor vom Typ der kleinen Moleküle, dadurch Hemmung der Proliferation, Migration und Transformation von Fibroblasten

Interaktionen:
Möglich mit Medikamenten, welche die Metabolisierung durch CYP3A4 und P-gp beeinflussen

Besonderes:
- Vorsicht bei Leberfunktionsstörung

BIOLOGICAL ORIGINATOR (BO-) DMARDS, BIOSIMILAR (BS-) DMARDS

TNF-HEMMER

ADALIMUMAB
boDMARD: Humira®
bsDMARD: Abrilada®, Amgevita®, Hukyndra®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Yuflyma®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis, Uveitis, SAPHO-Syndrom mit Acne inversa (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie); M. Crohn/Colitis ulcerosa

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Monoklonaler rein humaner TNF-Antikörper

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
Einzige biologische Basistherapie mit der Zulassung zur Behandlung des SAPHO-Syndroms (mit Acne inversa)

CERTOLIZUMAB
Cimzia®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis inkl. nr-axiale SpA (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie); M. Crohn

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

ETANERCEPT
boDMARD: Enbrel®
bsDMARD: BenepaliR, Erelzi®

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

GOLIMUMAB
Simponi®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis inkl. nr-axiale SpA (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie); Colitis ulcerosa

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Monoklonaler rein humaner TNF-Antikörper

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Subcutaner TNF-Hemmer mit dem längsten Spritzintervall

INFLIXIMAB
boDMARD: Remicade®
bsDMARD: Inflectra®, Remsima®, Veblocema®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, axiale Spondyloarthritis (nach ungenügendem Ansprechen auf Standardtherapie); M. Crohn/Colitis ulcerosa

Applikation:
Intravenös (Infusionslösung); subcutan (VeblocemaR)

Wirkmechanismus:
Chimärer Antikörper gegen TNF alpha

Interaktionen:
Keine bekannt

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

IL1-HEMMER

CANAKINUMAB
Ilaris®

Indikation:
Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS), Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes Syndrom (TRAPS), Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)/ Mevalonatkinasedefizienz (MKD), Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), Sill-Syndrom, systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humaner monoklonaler Interleukin-1-Betablocker

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Selten Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und syst. Symptomen (DRESS)

IL5-HEMMER

MEPOLIZUMAB
Nucala®

Indikation:
Zusatztherapie für Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, kappa) gegen das humane Interleukin-5 (IL-5)

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Zusatz zur Standard-Basistherapie

IL6-HEMMER

TOCILIZUMAB, SARILUMAB
Actemra®, Kevzara®

Indikation:
Rheumatoide Arthritis; polyartikuläre und systemische 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 (Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopische Polyangiitis)

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 Lungengefall 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/ Colitis ulcerosa

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humaner Ak gegen IL-12 und IL-23

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Axial wenig wirksam

ANTI-INTERLEUKIN-23 ANTIKÖRPER

GUSELKUMAB
Tremfya®

Indikation:
Psoriasisarthritis (Mono oder Kombi (MTX) nach ungenügendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf csDMARDs)

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humaner Ak gegen IL-23

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Auch gute Wirkung bei Daktylitis, Enthesitis

RISANKIZUMAB
Skyrizi®

Indikation: Psoriasisarthritis (Mono oder Kombi (csDMARD) nach ungenügendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf csDMARDs)

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humanisierter IgG1 monoklonaler Ak gegen IL-23

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Auch gute Wirkung bei Daktylitis, Enthesitis

ANTI-INTERLEUKIN-17 ANTIKÖRPER

SECUKINUMAB
Cosentyx®

Indikation:
Psoriasisarthritis (als Mono- oder Kombitherapie (MTX) nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs); axiale Spondyloarthritis inkl. nr-axiale SpA (nach ungenügendem Ansprechen auf NSAR); Enthesitis-assoziierte Arthritis

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

IXEKIZUMAB
Taltz®

Indikation:
Psoriasisarthritis (als Mono- oder Kombitherapie nach ungenügendem Ansprechen auf csDMARDs); axiale Spondyloarthritis inkl. nr-axiale SpA (nach ungenügendem Ansprechen auf NSAR)

Applikation:
Subcutan

Wirkmechanismus:
Humanisierter 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), Lupusnephritis (zusätzlich zur Standardtherapie)

Applikation:
Infusion

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

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Belimumab wird zusätzlich zur Standard-Basistherapie gegeben

ANTI-IFNAR1-ANTIKÖRPER

ANIFROLUMAB
Saphnelo®

Indikation:
Systemischer Lupus erythematodes (zusätzlich zur Standardtherapie)

Applikation:
Infusion

Wirkmechanismus:
Humaner monoklonaler Immunoglobulin-G1-kappa-Antikörper, bindet an Untereinheit 1 des Typ-I-Interferon-Rezeptors (IFNAR1); dadurch Blockade der Aktivität von Typ-I-Interferon

Interaktionen:
Keine bekannt

Besonderes:
- Anifrolumab wird zusätzlich zur Standard-Basistherapie gegeben

C5R1-ANTAGONIST

AVACOPAN
Tavneos®

Indikation:
Schwere aktive ANCA-assoziietre Vaskulitis (Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopische Polyangiitis) (zusätzlich zur Standardtherapie mit Rituximab oder Cyclophosphamid)

Applikation:
Per os

Wirkmechanismus:
Selektiver Komplement-5a-Rezeptor-Antagonist (C5aR1), dadurch Hemmung der Interaktion zwischen C5aR1 und dem Anaphylatoxin C5a

Interaktionen:
CYP3A4-Substrat, dadurch Interaktionen mit CYP3A4-Induktoren, auch Grapefruit, Johanniskraut

Besonderes:
- Avacopan wird zusätzlich zur Standard-Basistherapie mit Rituximab oder Cyclophosphamid gegeben