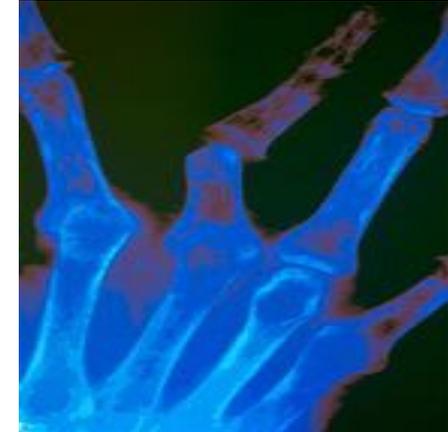




# Rheumamedikamente in der Praxis



Dr. med. Patric Gross

Learn and Dine Kreuzlingen 1.12.2016

# Fall 1

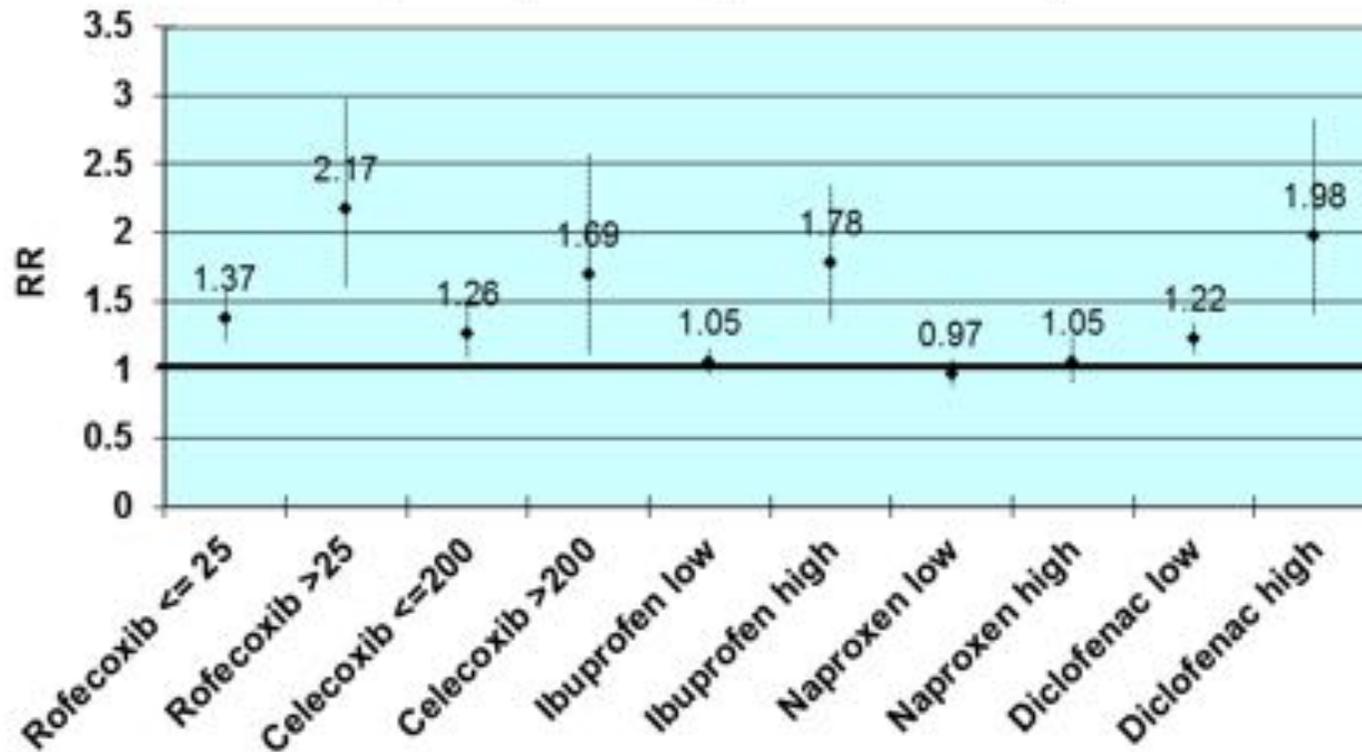
- 74j. Patient mit COPD, KHK (asymptomatisch, 3 x Stents vor 2 J.), Diabetes mellitus Typ 2
- Rehabilitation nach Hüft-TP
- Medikamente:
  - Aspirin cardio 100 mg, Sortis 20 mg, Lisinopril, Spiriva, Seretide Diskus, Brufen 800 mg, Dafalgan 1g, Targin 10/5
- Der Patient erleidet einen STEMI während der Reha und stirbt kurz nach Verlegung ins Spital

# NSAR

- Naproxen, Ibuprofen, Coxibe:  
verhindern die Antiaggregation von Aspirin  
indem sie sich an dem Cox-1 Rezeptor binden
- ✓ Die Einnahme von NSAR sollte mind. 2  
Stunden nach Aspirin erfolgen
- ✓ Mit NSAR steigt das Risiko einer  
Herzinsuffizienz v.a. wenn  $Cl < 60 \text{ ml/min}$
- ✓ NSAR (v. a. Coxibe) sind verbunden mit einem  
erhöhten Risiko von kardiovask. Ereignissen

# NSAR

Summary relative risk estimates by dose, serious cardiovascular events, observational study meta-analysis (McGettigan and Henry, PLoS Medicine 2011)



## Fall 2

- 40-jährige Patientin mit RA, unter Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>) und Prednison 5 mg/Tag
- Husten mit gelbem Auswurf seit 3 Tagen
- 1 x T 38° 1 Tag vorher, T° 37.6 aktuell
- BB Leuko 8.6 G/l, CRP 2 mg/l
- Medikamente:
  - Paracetamol 1 g 3 x Tag b. B., Resyl plus Tr.
  - Prednison, Actemra vor 4 Wochen

# Tocilizumab

- Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>):  
humanisierter, monoklonaler Antikörper  
gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor
- IL-6 stimuliert die Sekretion der Akut-Phase –  
Proteine, u.a. des CRP
- Tocilizumab verhindert ein Ansteigen des CRP  
bei einem Infekt!

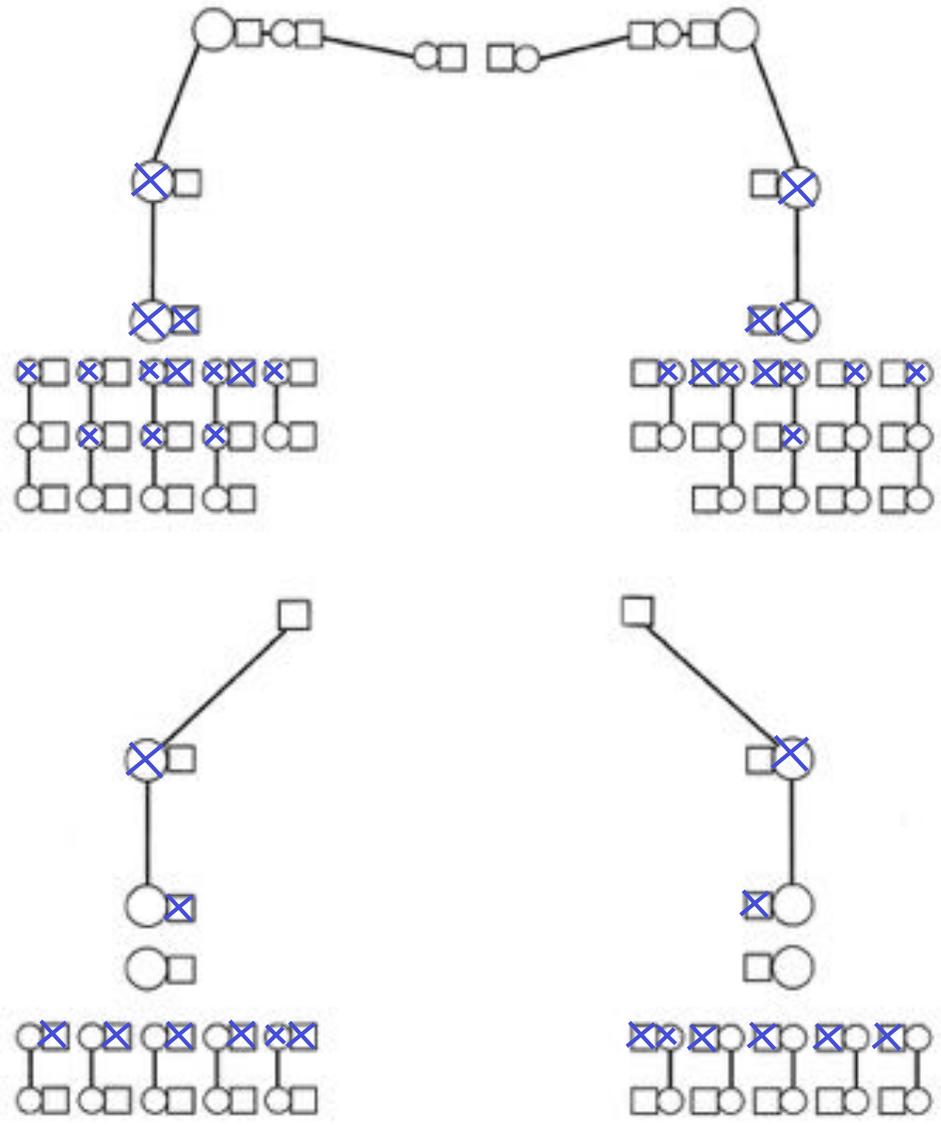
# Fall 3

- 42-jährige Patientin mit Fingerschmerzen und Schwellungen seit 3 Wochen
- Erwacht 2-3x pro Nacht, vermehrte Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Morgensteifigkeit von 2h
- Keine Besserung auf Paracetamol, gutes Ansprechen auf Ibuprofen





○ Synovitis  
□ Druckdolenz



# Fallbeispiel 42-j. Patientin

- BSG 32 mm/h, CRP 23 mg/l
- Hb 13.1 g/dl
- Rheumafaktor 8 IE/ml (<10)
- Anti-CCP-Antikörper 2376 IE/ml (<30)
- ANA 1:160

Pos. Familienanamnese!  
Hände der Mutter



# 42-jährige Patientin



# 42-jährige Patientin



# Fallbeispiel 42-j. Patientin

Diagnose:

Rheumatoide Arthritis

- Rheumafaktor negativ, anti-CCP positiv
- Bis anhin nicht erosiv
- Polysynovitis mit Schwerpunktbefall Hände und Füße

Therapiebeginn: wann, womit?

NSAR  
STEROIDE



TNF HEMMER

MTX

# Frühsymptome und -Befunde

**Prodromi:** Müdigkeit, subfebrile Temperaturen, Allgemeines Krankheitsgefühl, Parästhesien, Steifigkeitsgefühl an Extremitäten, Tendovaginitis

## Gelenksymptome

- Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Dauerschmerz
- Steifigkeit: Morgensteifigkeit meist > 1h
- Kraftlosigkeit
- Schwellung

## Befunde

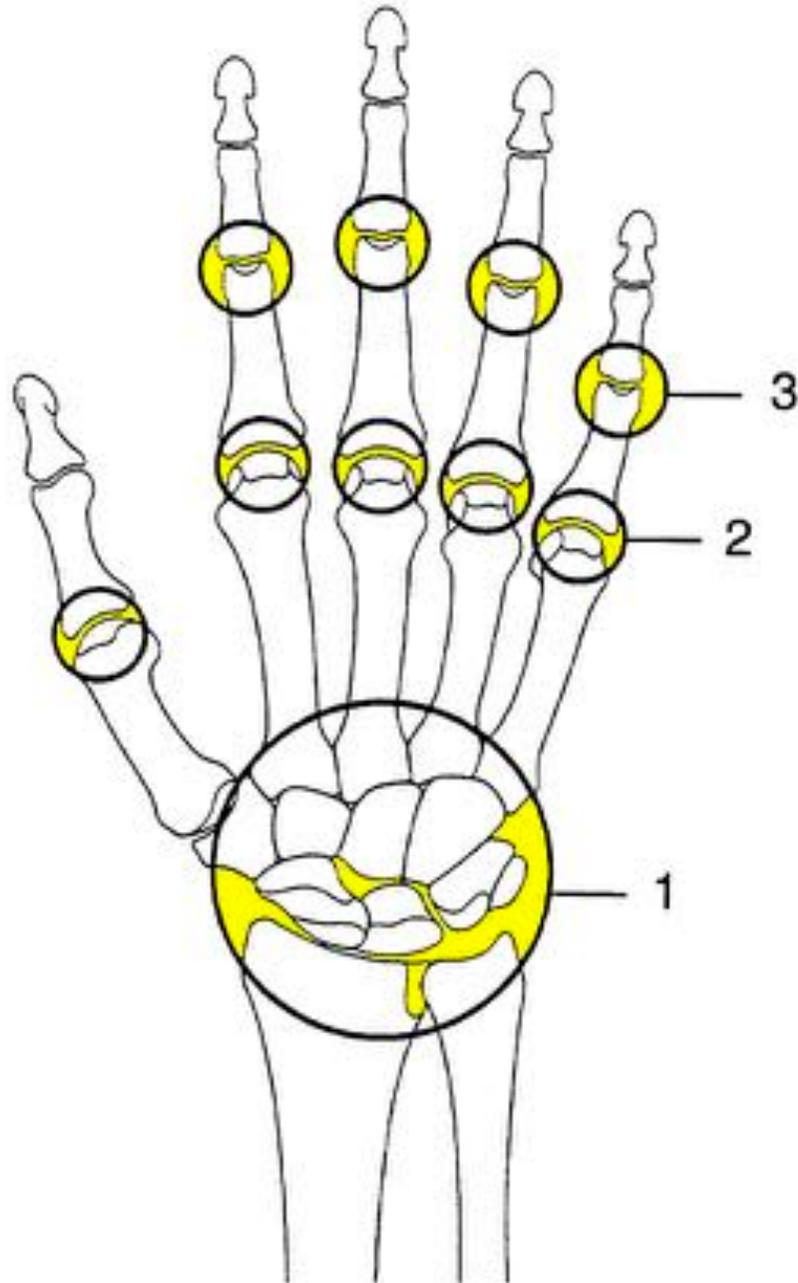
- Synovitis, Tendovaginitis, CTS, Rheumaknoten
- Muskelatrophie





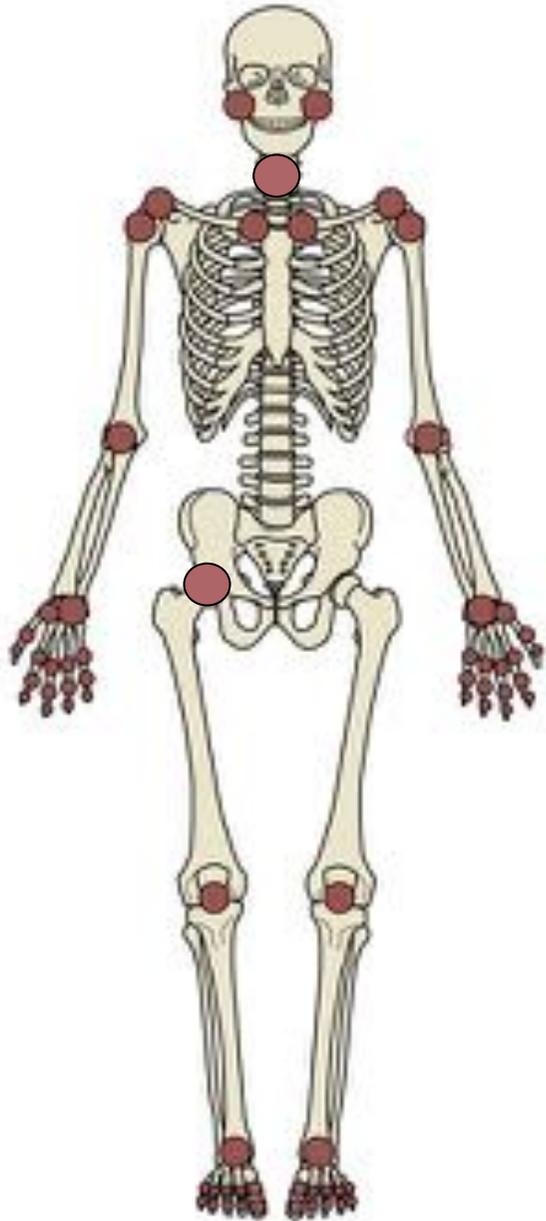


# Gelenkbefallmuster Hände



1. Handgelenk
2. Metacarpophalangealgelenke (MCP)
3. Proximale Interphalangealgelenke (PIP)

# Gelenkbefallmuster



Handgelenke, Finger (MCP Gelenke), Ellbogen, Schultern

Kiefergelenke

Hüfte, Knie, Fuss

Halswirbelsäule

Mon- oder Oligoarthritis  
initial möglich!

# Diagnostik: Labor

- BSR/CRP                    Korreliert mit Krankheitsaktivität  
je höher desto schlechter Prognose
- Hämoglobin                kann bei starker Entzündung sinken
- Eisen                      Im Frühstadium oft erniedrigt
- Thrombozyten            können bei Aktivität ansteigen
  
- Rheumafaktor            mässig spezifisch
- Anti CCP                 sehr spezifisch, wenig sensitiv
  - RF oder CCP-AK bei 50 % der Patienten vor  
Erkrankungsbeginn positiv

# Klassifikationskriterien Eular/ACR 2010

Kriterium	Details	Punkte
Gelenkbeteiligung	1 grosses Gelenk	0
	2-10 grosse Gelenke	1
Schmerz oder Schwellung	1-3 kleine Gelenke	2
	4-10 kleine Gelenke	3
	>10 kleine Gelenke	5
Serologie	RF und CCP-AK negativ	0
	RF niedrig pos. oder CCP-AK	2
	RF hoch pos. oder CCP-AK (>3x Norm)	3
Akut Phasen Prot.	CRP und BSR normal	0
	CRP oder BSR erhöht	1
Dauer Symptome	< 6 Wochen	0
	> 6 Wochen	1

Diagnose: mind. 6 Punkte

Anwendbar: mind. 1 Synovitis, Synovitis nicht durch andere Erkrankung erklärbar

# Differentialdiagnosen

Erkrankung	Unterscheidungsmöglichkeit
Kollagenosen	ANA oder andere Autoantikörper, Komplementverbrauch. milde Arthritiden, Arthralgien andere Organmanifestationen Meist keine Erosionen
Polymyalgia rheumatica	Alter über 50 Myalgien Schulter- und Beckengürtel keine Erosionen rasches Ansprechen auf Steroide
Fingerpolyarthrose	Positive Familienanamnese Befall der DIP, PIP, Daumensattelgelenk kurze Morgensteifigkeit keine Erosionen Arthrosezeichen radiologisch



# Differentialdiagnosen II

Erkrankung	Unterscheidungsmöglichkeit
Kristallarthropathien	Plötzlicher Beginn, meist monoartikulär, Rötung, Kristallnachweis erhöhte Harnsäure
Infektiöse / reaktive Arthritis	Anamnese, Hautveränderungen, Begleitsymptome Gelenkpunktion Labor mit Nachweis des Erregers
Psoriasisarthritis	 <p data-bbox="1137 906 1951 1182">Strahlbefall, Transversalbefall, asymmetrischer, oligoartikulärer Befall Axiale Beteiligung Haut-Psoriasis Pos. Familienanamnese. HLA-B 27</p>
Spondyloarthritis	Axialer Befall, grosse Gelenke HLA-B 27 pos. Enthesiopathien

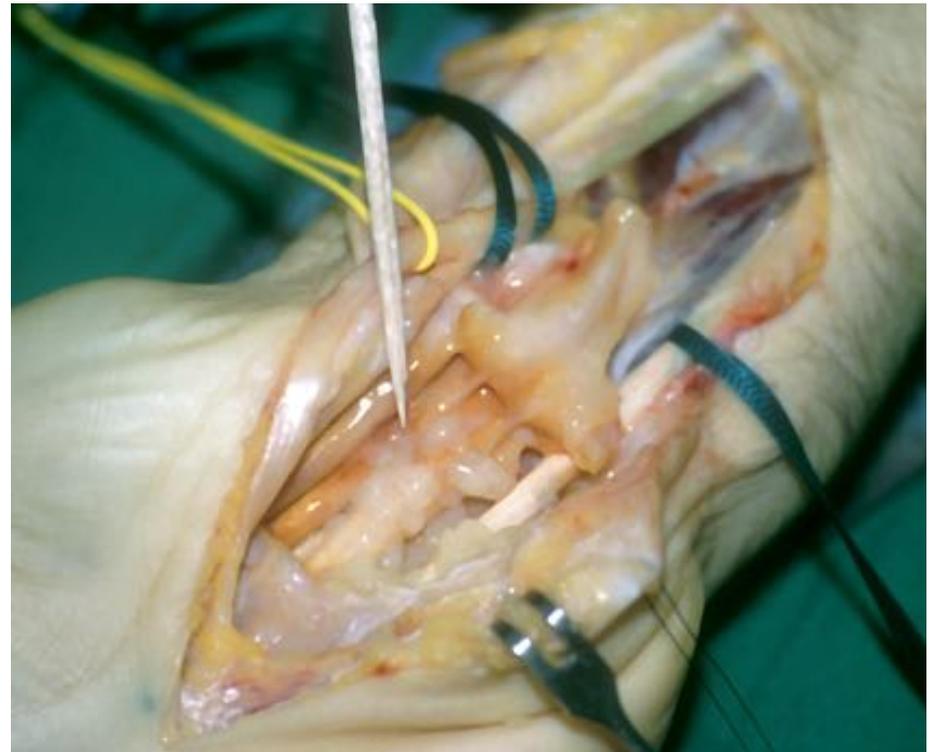
# Therapie der RA

- Allgemeine Massnahmen
  - Gelenkschutz (Hilfsmittel, Schienen)
  - Physiotherapie, Ergotherapie



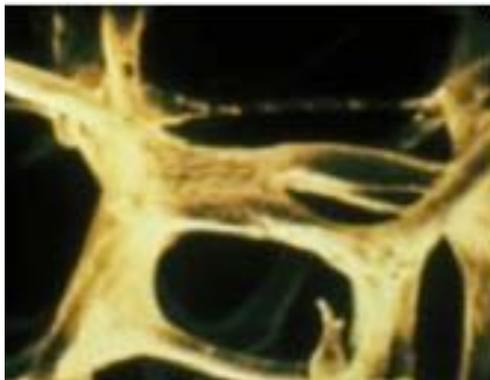
# Therapie der RA II

- Rheuma-Chirurgie
  - chirurgische Synovektomien
  - Gelenkersatz
  - HWS-Operationen



# Therapie der RA III

- Medikamente
  - Nichtsteroidale Antirheumatika
  - Kortikosteroide oral, intraartikulär
  - Basismedikamente (DMARD): MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Antimalarika, Gold, Biologika
- Kontrolle der Risikofaktoren:  
Osteoporose, Herz-Kreislauf (RR 3-4x!)



# Behandlung RA bis 1897



*Salix alba*  
(Silberweide)



*Colchicum autumnale*  
(Herbstzeitlose)



*Papaver somniferum*  
(Schlafmohn)

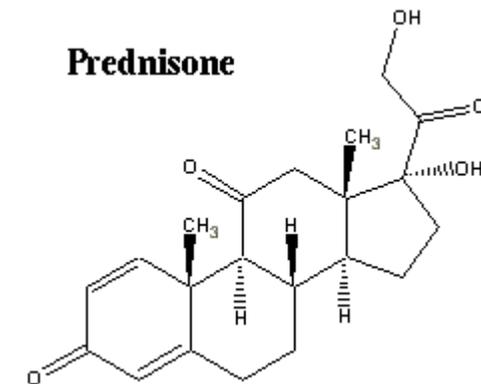
# Medikamente 20. Jahrhundert



1897 Aspirin



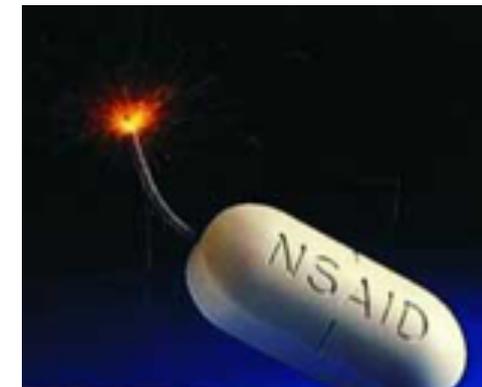
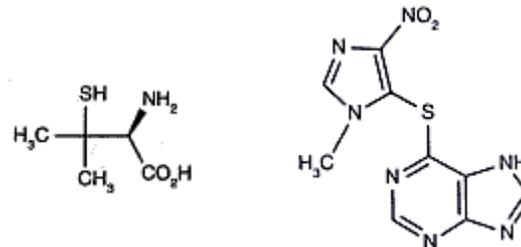
1940-50 Gold, SSZ



1955 Prednison



1950-70 Antimalarika, d-Penicillamin, Azathioprin



1960-1970 NSAR

# Medikamente 20. Jahrhundert



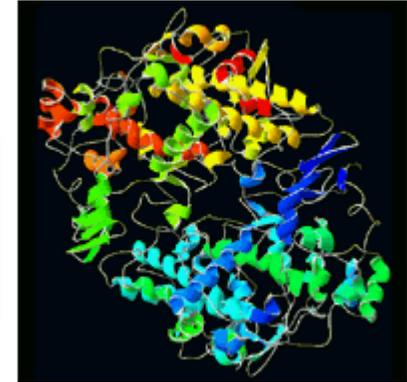
1975 MTX



1980 Cyclosporin

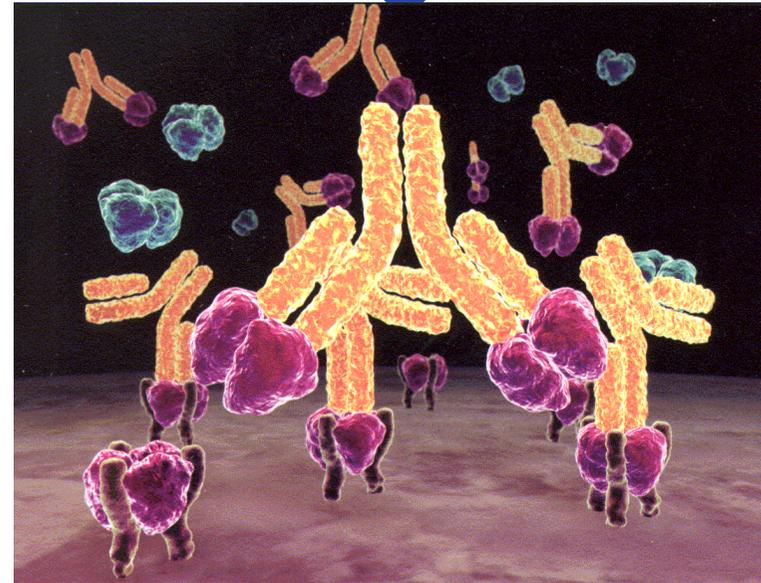
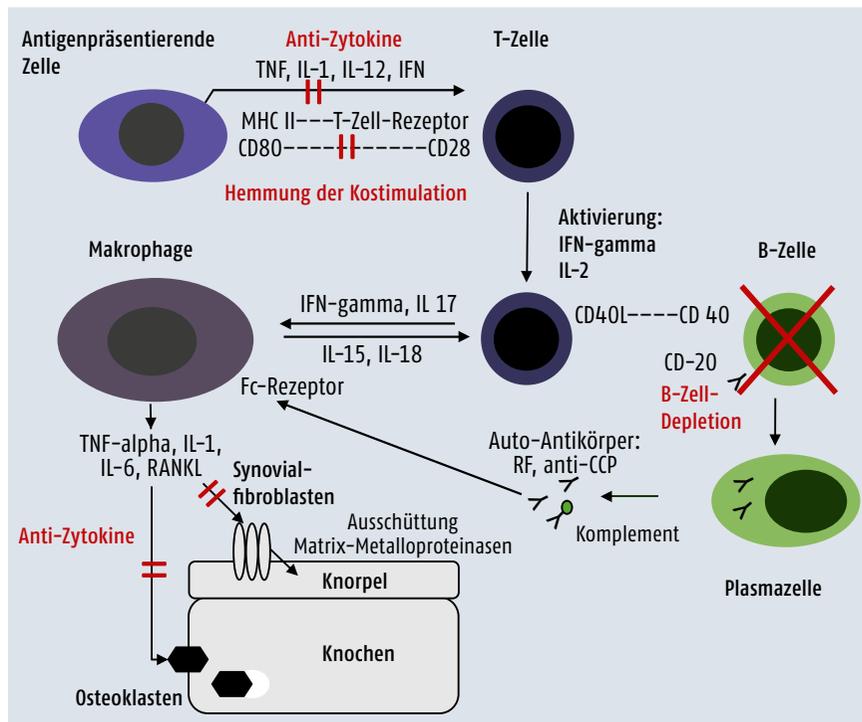


1990 Leflunomid



1998 Cox-2

# ... ins 21. Jahrhundert: Biologicals



- 1998 Etanercept (Enbrel®)
- 1999 Infliximab (Remicade®)
- 2003 Adalimumab (Humira®)
- 2010 Golimumab (Simponi®)
- 2010 Certolizumab (Cimzia®)

- 2004 Rituximab (MabThera®)
- 2007 Abatacept (Orencia®)
- 2008 Tocilizumab (Actemra®)
- (2012 Tofacitinib (Xeljanz®))



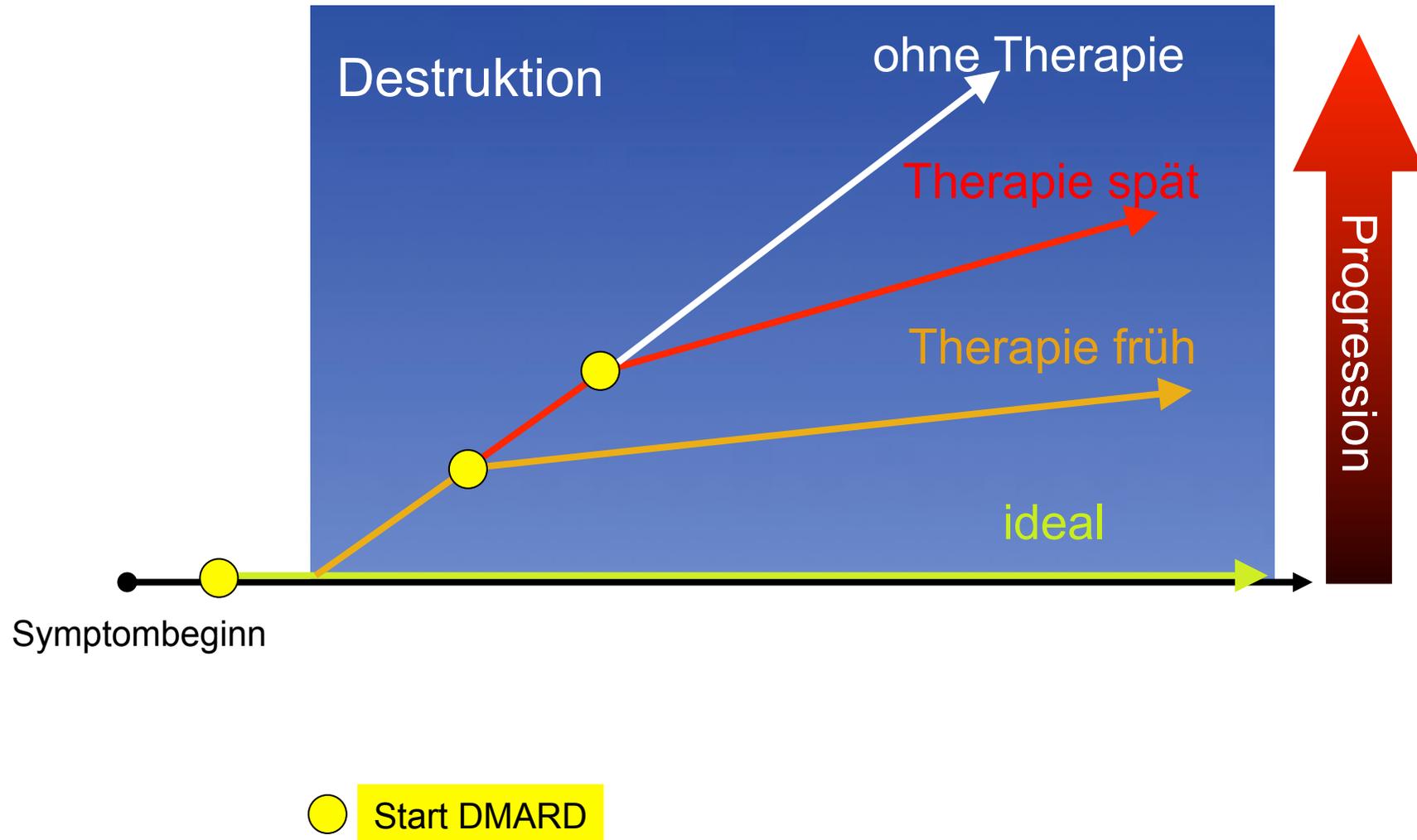
# Paradigmawechsel: Frühe Diagnose, frühe Behandlung



Je früher der Therapiebeginn

- desto besser das Ansprechen
- desto weniger Gelenkschäden

# Früher Therapiebeginn wichtig

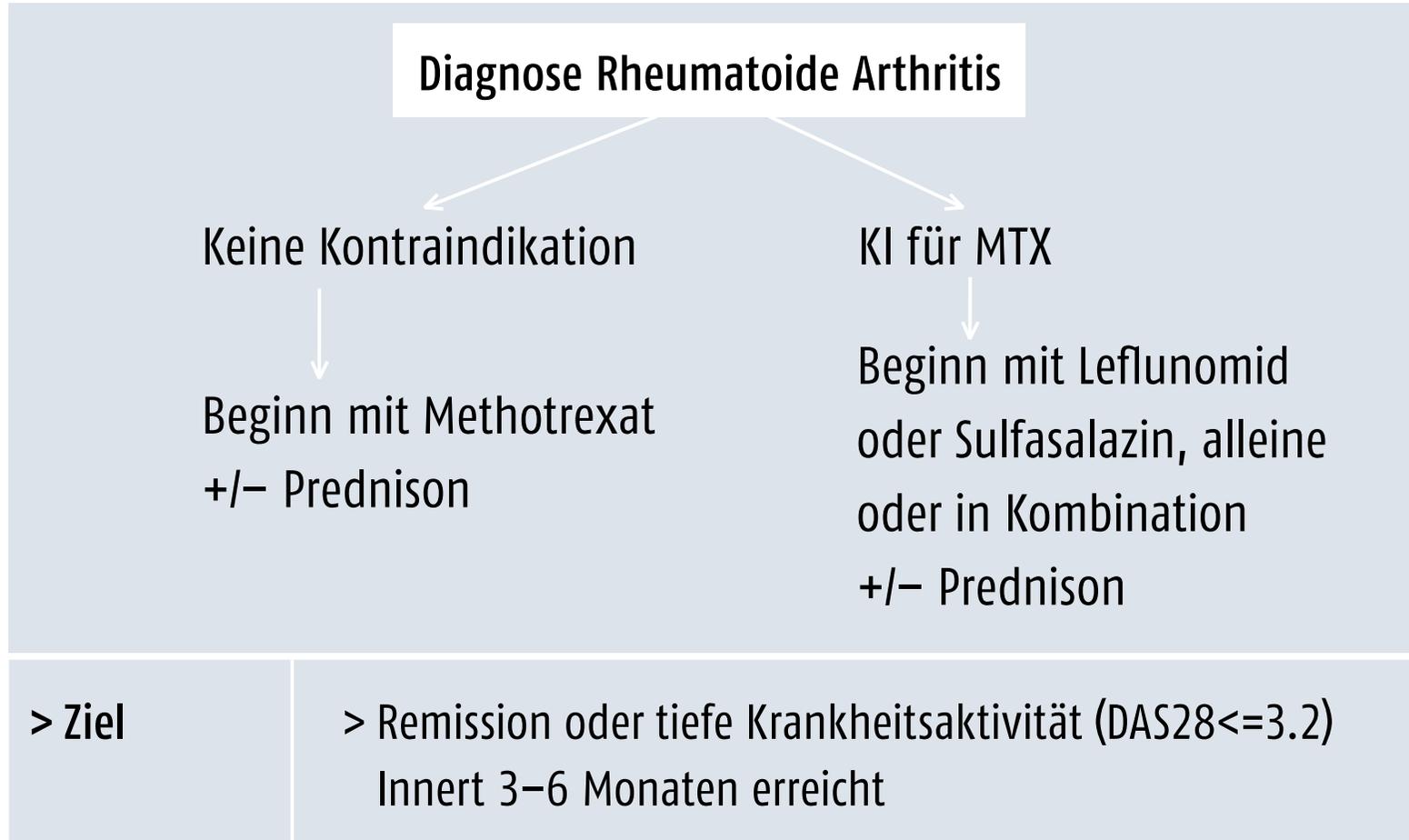


# DMARDs

<p>Definition Disease modifying antirheumatic drugs</p>	<p>Basismedikamente zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis, bei denen eine hemmende Wirkung auf die Entzündung und Gelenkdestruktion nachgewiesen ist.</p>
<p>csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydroxychloroquin (Plaquenil<sup>®</sup>)</li> <li>- Sulfasalazin (Salazopyrin<sup>®</sup>)</li> <li>- Methotrexat (Metoject<sup>®</sup> u.a.)</li> <li>- Leflunomid (Arava<sup>®</sup>)</li> </ul>
<p>tsDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>)</li> </ul>
<p>Biologika</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TNF Alpha Hemmer (Enbrel<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Simponi<sup>®</sup>, Cimzia<sup>®</sup>)</li> <li>- Abatacept (Orencia<sup>®</sup>)</li> <li>- Tocilizumab (Actemra<sup>®</sup>)</li> <li>- Rituximab (Mabthera<sup>®</sup>)</li> </ul>

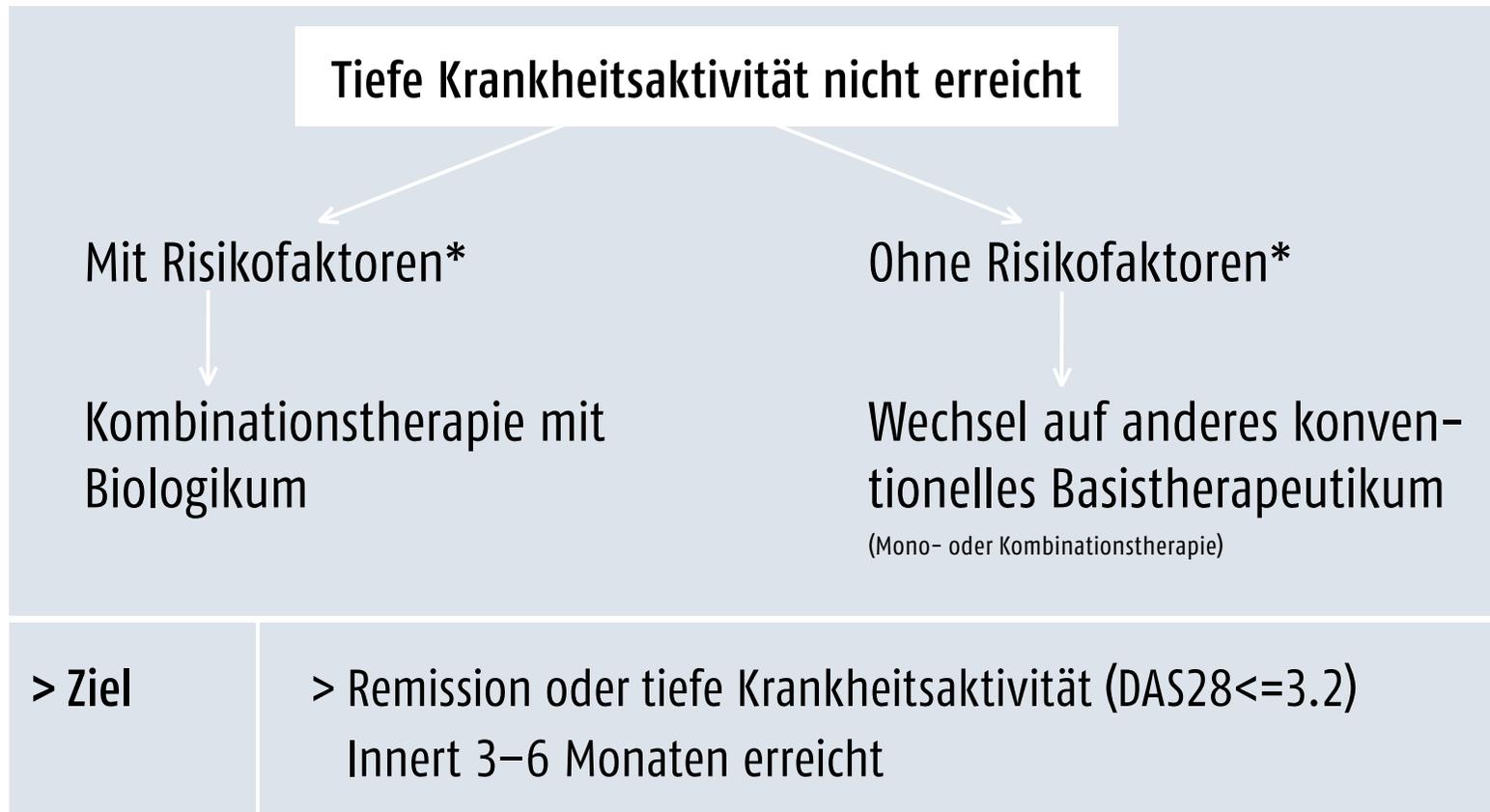
# Therapiestrategien Eular update 2013

## > Phase 1



# Therapiestrategien Eular update 2013

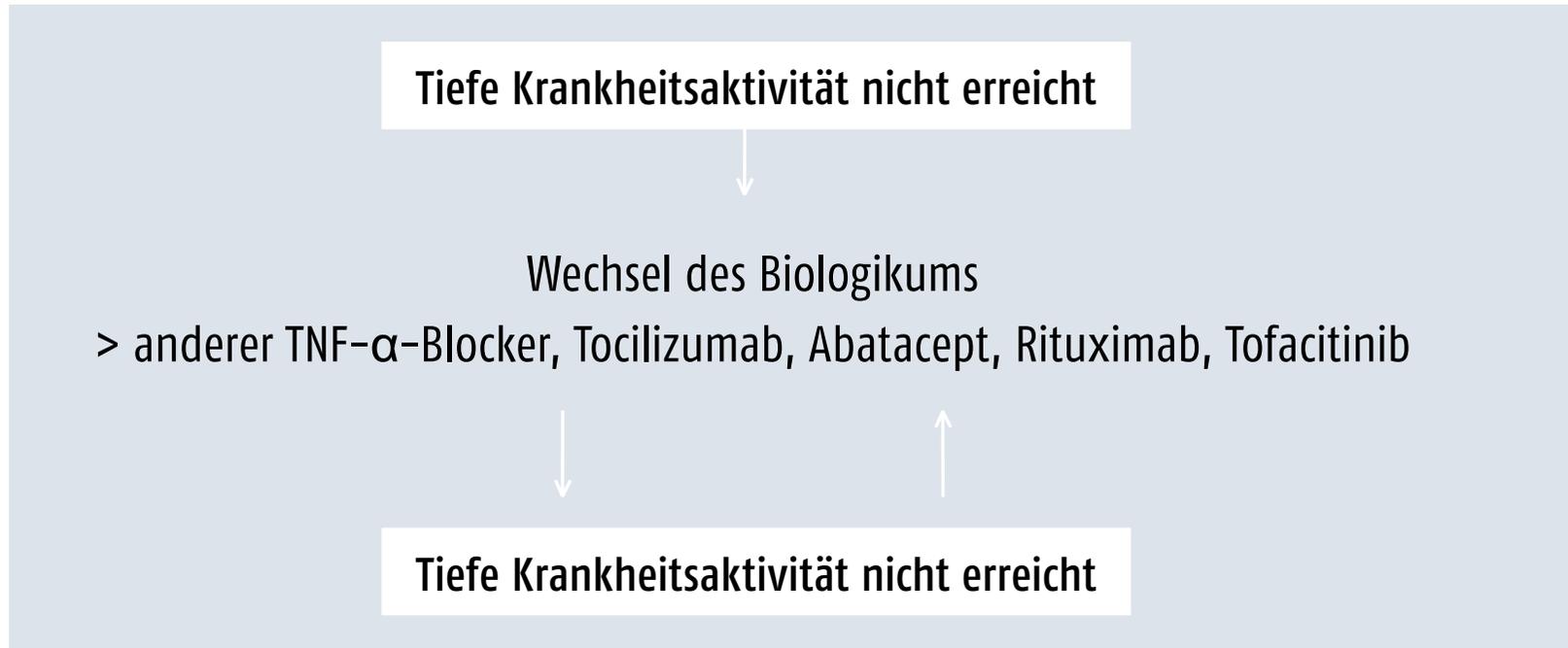
## > Phase 2



\* Risikofaktoren: anti-CCP+, RF+, hohe Krankheitsaktivität, Erosionen radiologisch

# Therapiestrategien Eular update 2013

> Phase 3



# Glukokortikoide

- Wirkung: rasch eintretende Entzündungshemmung, als Monotherapie obsolet!
- Indikation
  - Akut entzündlicher Schub, Überbrückung bis Wirkeintritt DMARDs
  - Ergänzend zu DMARDs in tiefer Dosierung
  - Lokal (intraartikulär, bei Tendovaginitis, CTS, evtl. i.m.)
- Dosierung
  - Akuter Schub: Prednison 20 (-40) mg/d initial, Dosisreduktion im Verlauf
  - Ergänzend zur Basistherapie: low dose Prednison  $\leq 7.5$  mg/d

# Methotrexat MTX

<b>Wirkmechanismus</b>	Analogon der Folsäure, inhibiert reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase: Hemmung der Purin- und Pyrimidinbiosynthese
<b>Indikationen</b>	Erste Wahl als Monotherapie bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis, im Rahmen von Kombinationstherapien
<b>Dosierung</b>	7.5–30 mg / Woche p.o. oder s. c., Wirkungseintritt über 4–6 Wochen
<b>Nebenwirkungen</b>	Nausea, Vomitus, Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe, Leberwerterhöhung; Myelosuppression, selten Pneumonitis, Stomatitis. Stomatitis und gastrointestinale NW werden verringert durch Folsäuresubstitution 5–10 mg/Woche
<b>Monitoring</b>	Blutbild, Kreatinin, Leberwerte im 1. Monat 2-wöchentlich, dann monatlich, ab 6. Monat alle 2–3 Monate
<b>Kontraindikationen</b>	Absolut: Schwangerschaft Relativ: Leber-/Lungenerkrankungen, Alkoholabusus, Zytopenien

Parenteral deutlich wirksamer, oral bis 15mg resorbiert

# Methotrexat im Praxisalltag

- Beginn möglichst parenteral, für Ferien gleiche Dosis p.o. einmal/Woche
- Dosis: (7.5) – 10 – 15 – 20 – 25mg s.c. einmal/Woche
- Kleinvolumige Präparate verwenden (25mg/ml), Fertigspritzen für Patienten (wesentlich teurer)
- Immer ergänzen mit Folsäure: Acidum folicum 5-10mg 2-3 Tage nach MTX Gabe
- Laborkontrollen einhalten: Rheuma Schweiz
- Stoppen bei Infekt, stoppen vor Wahloperation nicht nötig (auch Prothesen!)
- Kein Cotrimoxazol

# Leflunomid (Arava®)

<b>Wirkmechanismus</b>	Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem Schlüsselenzym im Pyrimidinstoffwechsel
<b>Indikationen</b>	Zweite Wahl als Monotherapie bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis, wenn Methotrexat kontraindiziert ist
<b>Dosierung</b>	10–20 mg/Tag; Wirkungsentfaltung über 1–3 Monate
<b>Nebenwirkungen</b>	Diarrhoe, arterielle Hypertonie, Leberwerterhöhung, Myelosuppression
<b>Monitoring</b>	Blutbild, Kreatinin, Leberwerte im 1. Monat 2-wöchentlich, dann monatlich, ab 6. Monat alle 2–3 Monate
<b>Kontraindikationen</b>	Schwangerschaft, Gallenwegs- und Lebererkrankungen, aktive Hepatitis B, C, HIV

# Sulfasalazin (Salazopyrin®)

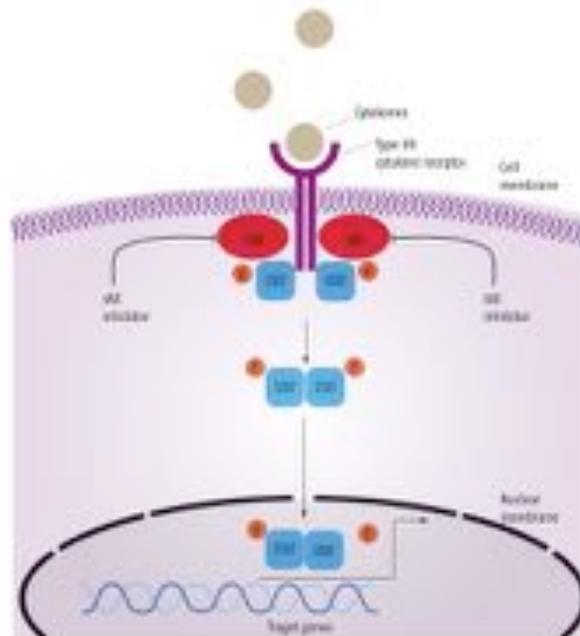
<b>Wirkmechanismus</b>	Hemmt Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen Hemmt Chemotaxis
<b>Indikationen</b>	Zweite Wahl als Monotherapie bei neu diagnostizierter rheumatoider Arthritis, im Rahmen von Kombinationstherapien wenn MTX kontraindiziert ist
<b>Dosierung</b>	2 (-3) x 1000 mg/Tag
<b>Nebenwirkungen</b>	Oberbauchbeschwerden, Nausea, Kopfschmerzen, Schwindel, Neuropathie, Exanthem, Urtikaria, Sonnenempfindlichkeit, Husten, Dyspnoe
<b>Monitoring</b>	Blutbild, Leberwerte in den ersten drei Monaten alle zwei bis vier Wochen, ab drittem Monat alle drei Monate

# Tofacitinib (Xeljanz®)

<b>Wirkmechanismus</b>	Kleinmolekularer Inhibitor der Januskinasen (JAK) 1 und 3. Damit Hemmung der Signalübermittlung mehrerer Zytokine (u.a. IL-6)
<b>Dosierung</b>	5 mg Tabletten per os morgens und abends. Bei ungenügender Wirkung Dosiserhöhung auf 2 x 10 mg pro Tag
<b>Nebenwirkungen</b>	Transaminasenerhöhungen, Neutropenie, Hypercholesterinämie, Infektionen
<b>Kontraindikationen</b>	Schwere Infektionen, Schwangerschaft/Stillzeit
<b>Limitatio</b>	Aktive rheumatoide Arthritis bei unzulänglicher Wirkung von konventionellen DMARD oder TNF-Inhibitoren

## Signaltransduktionsinhibitoren

Bindung eines Zytokins an seinen Rezeptor löst in der Zelle eine Signalkaskade aus. Verschiedene Zytokine aktivieren verschiedene Signalübermittlungsmoleküle, u.a. die Januskinasen (JAK)



[Rheuma Schweiz](#) :: [Praxiswerkzeuge](#) :: [Richtlinien](#)

[Arbeiten](#) [Ansicht](#) [Favoriten](#) [Extras](#)

[Rheuma Schweiz](#) :: [Praxiswerkzeuge](#) :: [Richtlinien](#)



**Praxiswerkzeuge**

**Richtlinien**

Schweiz • Suisse • Svizzera • Svisra

> Rheuma Schweiz > Suche > Newsletter > Kontakt > Links

Home  
**Praxiswerkzeuge**  
 Richtlinien  
 Rheuma im Internet  
 TopTools  
 Umfrage  
 Medikamentensuche  
 Rheuma-Nachrichten  
 Vorträge  
 Physiotherapie, Ergotherapie und Rehabilitation  
 Prävention und Gesundheitsförderung  
 ICF-Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit  
 Bio-Datenbank  
 Fragen und Antworten  
 Literaturliste  
 Literatur Review  
 Bestellung von Broschüren  
 Die Musterpläne  
 Rheuma Schweiz Spezialangebot  
 Ernährung  
 Gesundheitspolitik  
 Spezialmedikation  
 Publikationswerkzeuge  
 Downloads  
 Fachliteratur SGB

Praxiswerkzeuge > Richtlinien

**Richtlinien**

 **AstraZeneca**

**Leflunomid**  
**Methotrexat**  
**Hydroxychloroquin**  
**Sulfasalazin**  
**Steroid-Entsorgung**  
**Sulfasalazin**  
**TNF-Inhibitoren**  
**Tocilizumab**

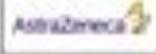
**Leitlinien zur Diagnostik rheumatischer Krankheiten und Unfallfolgen**

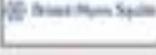
 Druckversion

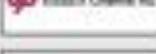
Anmelden  
 Passwort vergessen  
 Registrieren

**Sponsoren**

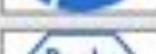
 **Abbott**  
 A Life Saving Science

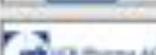
 **AstraZeneca**

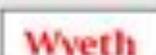
 **Bristol Myers Squibb**

 **ELI LILLY**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

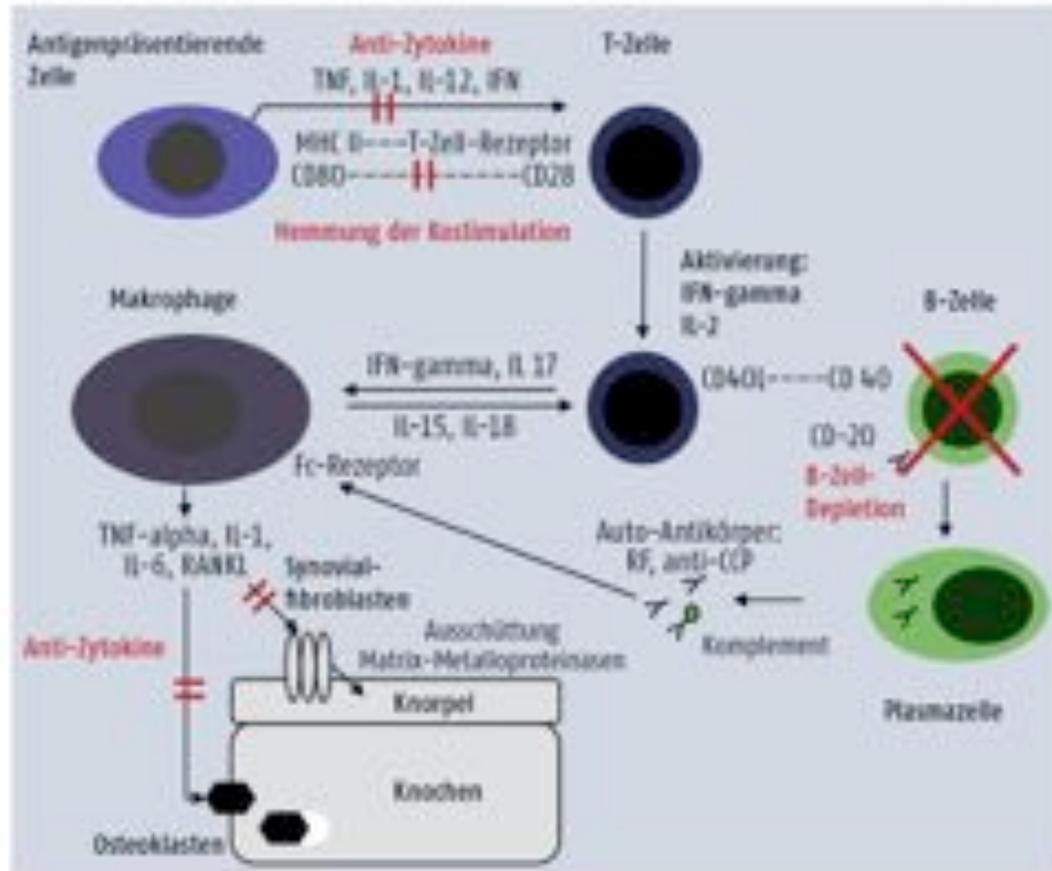
 **Roche**

 **UCB Pharma AG**

**Wyeth**

**Therapierichtlinien**  
**www.rheuma-schweiz.ch**

# Biologika: spezifischer Eingriff im Entzündungsprozess



## Anti-Zytokine

- > Infliximab
- > Etanercept
- > Adalimumab
- > Golimumab
- > Certolizumab
- > Tocilizumab

## Hemmung der T-Zell-Kostimulation

- > Abatacept

## Depletion CD20-positiver B-Zellen

- > Rituximab

# Biologika

- „Revolution in der Rheumatologie“



# Biologika

- „Wunder für Betroffene“



# Biologika

- „Spiel mit dem Feuer“



# Biologika im Praxisalltag

- Schneller Wirkungseintritt, antierosiv wirkend
- Meistens in Kombination mit MTX
- Gute Verträglichkeit
- NW:
  - Infektionsrisiko erhöht, fulminante Verläufe
  - Tuberkulosereaktivierungen
  - Infusionsreaktionen

Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab

Nebenwirkungen	Infusionsreaktionen, lokale Injektionsreaktionen, Infektionsrisiko erhöht, Tuberkulose-Reaktivierung, SLE-Symptome
Kontraindikationen	Schwere Infektionen, schwere Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), Schwangerschaft, Multiple Sklerose
Monitoring	Gemäss Komedikation

# Biologika im Praxisalltag II

- Infektverdacht: Instruktion Patienten
  - Stopp Biologika
  - Unklarer Focus und CRP erhöht: rasche Hospitalisation
  - Cave Tocilizumab: keine CRP Erhöhung!
- Stoppen vor grösseren operativen Wahleingriffen

# Impfempfehlungen

- Alle Patienten (möglichst vor Basistherapie):
  - BAG Impfplan auffrischen, v.a Di Te
  - Saisonale Grippeimpfung, Pneumovax 5-jährlich
- Immunsuppressive Basistherapien
  - Steroide >20mg, MTX, Leflunomid, Azathioprin, Cyclosporin, Cyclophosphamid, Biologika
  - Keine Lebendimpfstoffe  
BCG, Cholera, Polio oral, Varizellen, Gelbfieber, MMR, Typhus oral
- Nicht immunsuppressive Basistherapien
  - Steroide <20mg, Antimalarika, Gold, Sulfasalazin
  - Lebendimpfstoffe erlaubt

# Basistherapie in der Schwangerschaft

- erlaubte Basismedikamente:
  - Hydroxychloroquin, Sulfasalazin (Männer 3 Monate vor Konzeption absetzen wegen Oligo-/Azoospermie), Azathioprin, Cyclosporin
- Nicht erlaubte Basismedikamente:
  - MTX: 3 Monate vor Konzeption absetzen (M und F)  
Leflunomid: Auswaschen mit Cholestyramin, Mycophenolat  
Mofetil: 6 Wo vor Konzeption absetzen, Cyclophosphamid: 3 Monate vor Konzeption absetzen (F und M)
  - Biologika: TNF Blocker: Therapie bis SS-Test positiv, dann absetzen, Abatacept: 10 Wo vor Konzeption absetzen, Rituximab: 12 Mte vor Konzeption absetzen, Tocilizumab: 3 Mte vor Konzeption absetzen