

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Therapie der chronischen

Polyarthritis

Hermann J, Müller T

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (4), 20-25

Homepage:

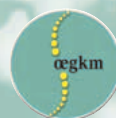
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



THERAPIE DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease predominantly involving peripheral joints. T-lymphocyte mediated activation of macrophages and fibroblasts causes the release of pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor alpha, interleukin-1 and degradatory enzymes like matrix metalloproteinases. Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are the only therapeutic agents proven not only to inhibit inflammation but also to retard joint destruction and invalidity in RA. DMARDs are therefore the cornerstone of RA-treatment. Depending on the acuity and prognosis of the disease, DMARD therapy is started with either sulfasalazine or methotrexate. If methotrexate fails to achieve remission, the patient is either treated with leflunomide or a combination therapy with methotrexate and leflunomide is started. If remission can still not be achieved under a combination therapy, biologics such as etanercept or infliximab (in combination with methotrexate) are considered. Etanercept and infliximab, both are highly effective in blocking tumour necrosis factor alpha (TNF α), an important regulator of inflammation and of joint degradation in RA. Infliximab has been shown to be the first DMARD to completely block joint destruction

over a period of 54 weeks. Anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, and competitive inhibitor of interleukin-1 is currently not available in Austria but may be effective in patients not responding well to TNF α blocking agents. With the introduction of biologics remission rates increased to around 60–70% in RA. Glucocorticoids are usually added at the beginning of DMARD therapy and after flare-ups to avoid further damage to the joint ("bridge therapy"). There is evidence that glucocorticoids may also be used as DMARDs because radiological progression of disease could be reduced if steroids were added to patients already on DMARD therapy. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are still necessary to treat patients until DMARD therapy is effective and during flare-ups of the disease. Celecoxib is the first NSAID specifically blocking cyclooxygenase-2 (COX-2) the enzyme predominantly involved in the production of inflammatory mediators. The risk of developing peptic ulcer disease in patients treated with celecoxib is equally low as in placebo treated patients and ulcer complications are significantly lower in patients receiving celecoxib compared to those treated with "unspecific" NSAIDs blocking COX-1 and COX-2.

Zytokinen wie Interleukin-12, Interferon- γ , Interleukin-15 und Interleukin-17 werden insbesondere Makrophagen und Fibroblasten aktiviert und proinflammatorische Zytokine wie TNF α und Interleukin-1 (IL-1) freigesetzt. Diese Zytokine scheinen direkt und indirekt über proteolytische Enzyme (z. B. Metalloproteinasen) und über die Aktivierung von Osteoklasten und Chondrozyten für die Degradation von Knorpel und Knochen und damit für die Gelenkzerstörung verantwortlich zu sein. Eine T-Zell-medierte und möglicherweise durch direkten Antigenkontakt vermittelte Aktivierung von B-Lymphozyten mit anschließender Antikörper- und Immunkomplexbildung sowie systemische Effekte von proinflammatorischen Zytokinen könnten für die Generalisierung der Erkrankung mit Befall innerer Organe und dem Auftreten von Immunkomplexvaskulitiden maßgeblich sein.

Der Verlauf der cP ist mehrheitlich chronisch progredient und führt in Abhängigkeit von der Zahl der betroffenen Gelenke zu vorzeitiger Invalidität und erhöhter Mortalität [3]. Das Destruktionspotential ist zwar in den ersten beiden Erkrankungsjahren am größten, schreitet anschließend aber in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität weiter fort. Diese Erkenntnisse führten dazu, daß heute eine aggressive und frühzeitige therapeutische Intervention mit dem Ziel der klinischen und radiologischen Remission den Goldstandard in der Behandlung der cP darstellt.

EINLEITUNG

Die chronische Polyarthrit (cP) ist die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung und betrifft etwa 0,5 % der Bevölkerung. Studien des zellulären Immunsystems, die Entdeckung der Zytokine als autokrine und parakrine lokale Mediatoren der Immunantwort und Entzündung sowie bahnbrechende Arbeiten von Brennan und Mitarbeiter, die den

Stellenwert von Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α) als übergeordneten, zentralen Mediator in der Entzündungsregulation demonstrierten, tragen zum heutigen Verständnis der Pathophysiologie der cP bei [1, 2]. Die cP wird primär als T-Lymphozyten-getriggerte (Auto-) Immunerkrankung angesehen. Die Präsentation eines (oder mehrerer) bisher unbekannte(r) Antigen(e) scheint zur Aktivierung sogenannter T-Helfer Lymphozyten zu führen. Durch direkten Zell-Zell-Kontakt und unter dem Einfluß von

THERAPIEOPTIONEN

Da die cP eine systemische Erkrankung mit chronischen Schmerzen, Einschränkung der Lebensqualität und Neigung zu Komplikationen an Herz, Lunge und Augen ist, muß ein gesamtheitliches Behandlungskonzept erstellt werden. Dieses umfaßt medikamentöse, chirurgische, physikalische und auch ergotherapeutische

und psychologische Therapiemaßnahmen. Basis sämtlicher Therapiestrategien ist jedoch der konsequente Einsatz von Basistherapeutika, da nur für diese Medikamente eine Verzögerung der Krankheitsprogression und Verbesserung der Prognose der cP nachgewiesen werden konnte [4]. Bei einem konsequenten Einsatz dieser Basistherapeutika können heute Remissionsraten von bis zu 60–70% erzielt werden. In Österreich scheinen nur etwa 20–30% der cP-Patienten mit Basistherapeutika versorgt zu werden, was auf eine bedenkliche Unterversorgung dieser Patienten in unserem Land schließen läßt. Aus diesem Grund und um den Rahmen des Artikels nicht zu sprengen, soll nachfolgend vorwiegend auf die medikamentöse Therapie mit Basistherapeutika eingegangen und durch einige Bemerkungen zur symptomatischen Therapie mit Steroiden und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ergänzt werden.

BASISTHERAPEUTIKA

Basistherapeutika sind Medikamente, die in der Lage sind, die klinische Krankheitsaktivität und die radiologische Progression der Gelenkszerstörung und damit das Fortschreiten der

cP gegenüber Placebo signifikant zu reduzieren. Zu ihnen gehören Substanzen mit nur empirisch belegten Wirkungen wie Na⁺-aurothiomalat oder Salazosulfapyridin, aber auch solche, die spezifisch in den pathophysiologischen Ablauf der Erkrankung eingreifen, wie Leflunomid oder Infliximab. Sie werden als Monotherapie oder im Falle ungenügender Wirksamkeit auch in Kombination eingesetzt. Um Patienten mit cP innerhalb der ersten Monate der Erkrankung, vor dem Auftreten von radiologischen Veränderungen, in eine Teil- oder Vollremission zu bringen, ist eine Anpassung der Effektivität der Basistherapeutika an die Aggressivität der Erkrankung notwendig. Bei Verdacht auf chronische Polyarthrits sollte der Patient deshalb einem Rheumatologen vorgestellt, die Diagnose gesichert, eine Krankheitsprognose erstellt und eine Therapiestrategie vorgegeben werden (Abb. 1). Bei geringer Krankheitsaktivität und guter Prognose kann Salazosulfapyridin als Monotherapie eingesetzt werden. Bei mittlerer Aktivität und zweifelhafter Prognose ist der sofortige Einsatz von Methotrexat (MTX) als Basistherapeutikum gerechtfertigt. Bei hoher entzündlicher Aktivität und schlechter Prognose gilt MTX allein oder in Kombination mit anderen Basistherapeutika als Mittel der Wahl.

Wegen ihrer guten bis sehr guten Wirksamkeit und geringen Toxizität werden MTX (Goldstandard der Therapie), Leflunomid und die sogenannten Biologika Infliximab, Etanercept und Anakinra im Detail besprochen.

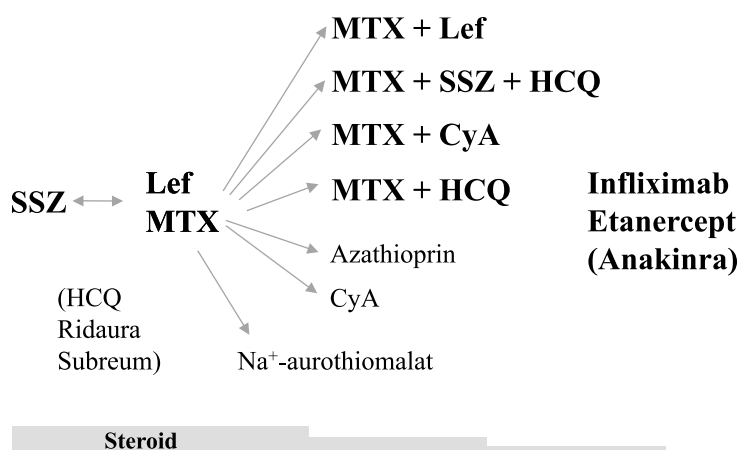
Methotrexat

MTX wurde 1988 in den USA zur Therapie der cP zugelassen. Wegen seiner guten Wirksamkeit, der geringen Toxizität und der niedrigen Therapiekosten ist es derzeit das am häufigsten eingesetzte Basistherapeutikum bei cP. Die Wirkmechanismen von MTX sind zwar nicht vollständig bekannt, die durch MTX verursachte Steigerung der interstitiellen Adenosinkonzentration könnte aber viele antiinflammatorische Effekte von MTX erklären [5]. Obwohl die Daten widersprüchlich sind, gibt es Hinweise für eine immunsuppressive, mit Reduktion der Immunglobulin- und Rheumafaktorsynthese einhergehende Wirkung von MTX [6, 7]. Mehrere Placebo-kontrollierte Studien haben eine signifikant bessere klinische Wirksamkeit von MTX gegenüber Placebo und eine gleich gute oder gering bessere klinische Wirksamkeit als Na⁺-aurothiomalat, Azathioprin oder Leflunomid belegt [8, 9]. In einer Metaanalyse konnten Alarcon und Mitarbeiter eindeutig nachweisen, daß MTX auch in der Lage ist, die radiologische Progression der cP zu verlangsamen. Übelkeit und epigastrische Beschwerden (19–65%), Stomatitis (2–55%), ZNS-Beschwerden (13–35%) und Anstieg der Leberenzyme (8–30%) waren die in den Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen [9]. Eine MTX-Pneumonitis oder Panzytopenie sind sehr seltene, jedoch zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen dieser Therapie.

Leflunomid

Leflunomid wurde 1999 in Österreich zur Therapie der cP zugelassen. Die durch den aktiven Metaboliten von

Abbildung 1: Einsatz von Basistherapeutika bei chronischer Polyarthrits. Ziel: Remission



Leflunomid A77 1726 hervorgerufene reversible Hemmung der mitochondrialen Dihydroorotsäuredehydrogenase, der *de novo* Pyrimidinsynthese und der Proliferation von aktivierten Lymphozyten scheinen für die Wirkung von Leflunomid bedeutsam zu sein [5]. Die Beeinflussung der TNF α -Produktion, der Neutrophilen-Chemotaxis und der Expression von Metalloproteinasen und Adhäsionsmolekülen scheinen ebenfalls zur Wirksamkeit von Leflunomid beizutragen. Leflunomid wurde in zwei placebokontrollierten Doppelblindstudien untersucht und seine Sicherheit und Effektivität nachgewiesen. In der europäischen Studie [10] wurde Leflunomid (20 mg/die) bei 358 Patienten gegen Salazosulfapyridin (2 g/die) und Placebo über 12 Monate getestet. Unter Leflunomid konnte bei 49 % der Patienten eine 20%ige Reduktion der ACR (American College of Rheumatology) Response Rate und eine Verzögerung der radiologischen Progression erzielt werden. Die Nebenwirkungsrate lag gegenüber Placebo (7 %) mit 14 % zwar signifikant höher, aber nicht so hoch wie unter Salazosulfapyridin (19 %). An Nebenwirkungen wurden Diarrhöen, respiratorische Infekte, Anstieg der Leberenzyme, Exantheme, Übelkeit und Alopezie am häufigsten genannt. In einer zweiten – amerikanischen – Studie wurde Leflunomid (20 mg/die) gegen MTX (7,5 mg/Woche mit Steigerung auf 15 mg/Woche p.o.) getestet. In dieser Studie, an der 482 Patienten über 12 Monate teilnahmen, fand sich ebenfalls bei 41 % der Patienten eine mindestens 20%ige Verbesserung der ACR-Response und eine signifikante Reduktion der radiologischen Progression der Erkrankung.

Leflunomid wird bei chronischer Polyarthrit nach einer Aufsatigungsphase (100 mg/die in den ersten 3 Tagen) in einer Dosis von (10)–20 mg einmal täglich verabreicht. Der Wirkungseintritt ist nach etwa 4 Wochen und ein Wirkungsmaximum nach 6 Monaten zu erwarten. Die Halb-

wertszeit von Leflunomid beträgt 1–4 Wochen. Der aktive Metabolit von Leflunomid A77 1726 ist bei Ratten und potentiell auch beim Menschen teratogen. Deshalb sind Schwangerschaft und Stillzeit absolute Kontraindikationen. Eine Schwangerschaft sollte erst 2 Jahre nach Absetzen von Leflunomid oder nach einer Auswaschphase mit Cholestyramin 3 x 8 g/die für 11 Tage bei Plasmaspiegeln < 0,02 mg/l in Betracht gezogen werden.

Infliximab

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper mit einem in der variablen Region des Antikörpers enthaltenen Mausanteil, der spezifisch und mit hoher Affinität humanes, freies und membrangebundenes TNF α neutralisieren und TNF α -exprimierende Zellen lysieren kann [11]. Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Infliximab wurde in mehreren Studien nachgewiesen. In einer placebokontrollierten Studie erreichten 79 % der Infliximab-behandelten Patienten (im Vergleich zu 8 % der Placebobehandelten) nach den Paulus-Kriterien eine 20%ige und 58 % eine 50%ige Besserung der Symptomatik [12]. Eine signifikante Wirkung wurde nach etwa einwöchiger, eine maximale Wirkung nach dreiwöchiger Therapie beobachtet. Die Wirksamkeit von mehreren Infliximab-Gaben hielt unter einer gleichzeitigen Basistherapie mit MTX länger an und führte zu einem verminderten Auftreten von potentiell neutralisierenden Antikörpern gegen Infliximab [13]. Diese Resultate wurden in einer großen, placebokontrollierten Langzeitstudie, in der MTX als Monotherapie gegen MTX + Infliximab über einen Zeitraum von 54 Wochen (bzw. 102 Wochen; als Abstract veröffentlicht) verglichen wurde (ATTRACT-Studie), bestätigt [14]. In dieser Studie konnte bei Patienten, die unter einer Basistherapie mit MTX an einer aktiven cP litten, noch bei 48 % der Patienten eine Reduktion der Krankheitsaktivität um 20 % und bei 34 % um 50 % erzielt werden, wenn sie 3 mg/kg

Infliximab 4-wöchentlich erhielten. Besonders bedeutsam war, daß in dieser Studie erstmals ein vollkommener Stop der radiologischen Progression der cP unabhängig von der klinischen Wirksamkeit erzielt werden konnte. Infektionen waren die häufigsten Nebenwirkungen in dieser Studie. Sie traten bei 21 % der mit MTX + Placebo und bei 31 % der mit MTX und Infliximab behandelten Patienten auf, wobei Infektionen des Respirationstraktes (inkl. einer Pneumonie) überwogen. Seit Einführung der Substanz trat weltweit bei 75 von etwa 150.000 behandelten Patienten eine aktive Tuberkulose auf, weshalb vor Beginn einer Therapie mit Infliximab die Durchführung eines Thoraxröntgens empfohlen wird. Infusionsbedingte Nebenwirkungen (Flush, Kopfschmerz, Exanthem, Dyspnoe, Unruhe) traten bei 5 % der mit Infliximab und bei 2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf, weshalb Infliximab nur in einem für Notfälle ausgestatteten Zentrum verabreicht werden sollte. Nebenwirkungen an inneren Organen wurden bisher nicht beobachtet. Eine erhöhte Inzidenz von ds-DNA Antikörpern unter Infliximab (7–14 %) vs. Placebo (3 %) wurde ebenfalls beschrieben. Diese Auffälligkeit korrelierte jedoch nicht mit einer erhöhten Rate an Übergängen in einen systemischen Lupus erythematoses. Im Beobachtungszeitraum der ATTRACT-Studie traten 4 Malignome, darunter 1 Lymphom auf. Obwohl damit kein statistischer Unterschied zu Patienten mit cP ohne Infliximab-Therapie besteht, muß eine solche Langzeitfolge zumindest theoretisch weiterhin in Betracht gezogen werden. Infliximab wird, entsprechend der Ergebnisse der ATTRACT-Studie, in einer Dosis von 3 mg/kg Infliximab nach 0, 2, 6 Wochen und anschließend 4- bis 8-wöchentlich in Kombination mit MTX eingesetzt.

Etanercept

Etanercept ist ein Fusionsprotein aus zwei löslichen p75 TNF-Rezeptoren

und der konstanten Region eines IgG₁ Immunglobulins. Lösliche TNF-Rezeptoren neutralisieren im Unterschied zu membranständigen Formen die biologische Aktivität von TNF α . Etanercept bindet und neutralisiert TNF α und TNF β , ein weiteres, vermutlich in immunologische Abwehrmechanismen involviertes Zytokin.

Etanercept war in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit cP signifikant besser wirksam als Placebo. In der Dosis von 2 x 16 mg/m² pro Woche führte Etanercept nach 3-monatiger Behandlungsdauer bei 75 % der Patienten zu einer 20%igen und bei 57 % der Patienten zu einer 50%igen ACR-Responserate [15]. Etanercept war auch bei Patienten, bei denen trotz einer Dosis von $\geq$ 15 mg Methotrexat pro Woche eine aktive cP vorlag, signifikant besser wirksam als Placebo [16]. Hautreaktionen an der Einstichstelle (42 vs. 7 %), Rhinitis (14 vs. 3 %), Asthenie (8 vs. 3 %) und arterielle Hypertonie (7 vs. 0 %), wurden unter einer Kombination von Methotrexat und Etanercept im Vergleich zur MTX-Monotherapie signifikant häufiger beobachtet. Eine erhöhte Infekt- oder Tumorraterate wurde in der Etanercept-Gruppe nicht gesehen. Nicht-neutralisierende Antikörper gegen Etanercept traten bei einem der behandelten Patienten auf. Zudem war Etanercept (2 x 25 mg/Woche) bei Patienten mit früher cP besser wirksam und führte zu einer stärkeren Suppression der radiologischen Progression als MTX in einer mittleren Dosis von 19 mg/Woche. Nebenwirkungen traten in der MTX-Gruppe signifikant häufiger als in der mit Etanercept behandelten Patientengruppe auf [17]. Etanercept wird in einer Dosis von 2 x 25 mg/Woche subkutan in Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX appliziert. In der post-marketing-Phase wurden vereinzelt Fälle von multipler Sklerose und aplastischer Anämie berichtet, wobei eine Reaktivierung einer multiplen Sklerose unter einer TNF α -Blockade möglich erscheint, da Etanercept (ein

neutralisierender p55-TNF-Rezeptor) bei multipler Sklerose zu einer Verschlechterung der Erkrankung führte [18].

Anakinra

Anakinra ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1-Ra) und in der Lage, kompetitiv den für die IL-1-Wirkung notwendigen IL-1-Rezeptor Typ I zu blockieren. IL-1 scheint – stärker als TNF α – für die Fibroblastenstimulation und Pannusbildung sowie für die Knorpel- und Knochendestruktion bei der cP verantwortlich zu sein [19]. Anakinra wurde in einer placebokontrollierten Studie an 472 cP-Patienten getestet [20]. Nach 24 Wochen einer täglichen Applikation von 150 mg wurde bei 43 % der Patienten eine 20%-ige ACR-Response erzielt. Eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Anakinra; die Infektionsrate lag unter Anakinra niedriger als unter TNF α -Blockern. Der Larsen-Score, ein Maß für die radiologisch sichtbare Knochendestruktion, nahm unter Anakinra mit 3,8 Punkten nur halb so stark zu wie unter Placebo (6,2 Punkte) und der Score für die Gelenkspaltverschmälerung als Maß für die Knorpeldestruktion war unter Anakinra ebenfalls signifikant niedriger als unter Placebo [21]. Anakinra wurde in einer placebokontrollierten Studie auch an Patienten mit ungenügender Krankheitssuppression unter laufender MTX-Therapie mit Dosierungen von 0,1 bis 2 mg/kg/die untersucht. Anakinra war auch in Kombination mit MTX additiv wirksam und gut verträglich, wobei eine lokale Irritation an der Injektionsstelle mit 10 % der häufigste Abbruchgrund war. Anakinra wird derzeit in einer klinischen Studie in Österreich untersucht und es ist zu hoffen, daß es als Alternative zu den TNF α -Hemmern eingesetzt werden kann.

Kombinationstherapie

Da auch unter MTX nur bei etwa 30 % der Erkrankten eine Remission

der cP erzielt werden kann, setzen Rheumatologen seit etwa 10 Jahren Basistherapeutika in Kombination ein. Nahezu alle herkömmlichen Basistherapeutika wurden in Kombination getestet, wobei im Sinne einer „step up-Strategie“ zu MTX als Basis ein oder zwei weitere Basistherapeutika hinzugefügt wurden. Die Anzahl der Nebenwirkungen von Kombinationstherapien war dabei nicht höher als die einer Monotherapie. Für die Kombinationen MTX + Salazosulapyridin + Hydroxychloroquin, MTX + Cyclosporin A und MTX + Leflunomid liegen gut dokumentierte, placebokontrollierte Studien einer additiven Wirksamkeit vor, sodaß diese Kombinationstherapien bevorzugt eingesetzt werden. Auch für die Kombination MTX + Etanercept oder Anakinra liegen Ergebnisse einer additiven Wirksamkeit vor (s. oben). Infliximab wird standardmäßig in Kombination mit MTX gegeben, da das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Infliximab signifikant gesenkt werden konnte.

Glukokortikoide

Nicht-fluorierte Steroide werden als rasch wirksame und hochpotente Antiphlogistika in Form einer „bridge therapy“ bis zum Wirkungseintritt der Basistherapeutika eingesetzt. Da eine antiphlogistische und zytokin-hemmende Steroidwirkung bereits mit geringen Dosen erzielbar ist, wird bei ausschließlicher Gelenkbeteiligung mit Dosen bis 25 mg/die Prednisolonäquivalent fast immer das Auslangen gefunden. Eine höhere Dosis zur Beeinflussung der zellulären Immunität ist nur bei Gefährdung innerer Organe und hoch akuten Verläufen angezeigt. Eine als „low dose-Therapie“ ($\leq$ 5 mg/die Prednisolonäquivalent) bezeichnete Prednisolon-Langzeittherapie über zwei Jahre war in der Lage, die radiologische Progression der cP zu verzögern, sodaß diese Form der Steroidtherapie einer Basistherapie zu entsprechen scheint und als Mono- (bei geringer Aktivität und hohem Alter des Patienten) oder

Kombinationstherapie eingesetzt werden kann [22].

Nicht-steroidale Antirheumatika

Nicht-steroidale Antirheumatika sind wegen ihres antiphlogistischen und analgetischen Effektes zu Krankheitsbeginn und bei akuten Exazerbationen unverzichtbarer Bestandteil symptomatischer Maßnahmen. Die Wirkung dieser Substanzklasse beruht vorwiegend auf der Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2), welche für die Entzündungsreaktion und Entzündungsschmerz notwendig ist. Die uns allen vertrauten unspezifischen COX-Hemmer blockieren sowohl die COX-2 als auch die COX-1. Die Blockade von COX-1 wird für die bekannten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse am Gastrointestinaltrakt und am Gerinnselbildungssystem verantwortlich gemacht. Durch die Einführung spezifischer COX-2 Hemmer wurde ein bedeutender Fortschritt in der gastrointestinalen Sicherheit dieser Substanzklasse erzielt.

Celecoxib ist in Österreich als einziger spezifischer COX-2-Hemmer in einer Dosis bis zu 2 x 200 mg/d zur Therapie der cP zugelassen. Celecoxib ist ein Pyrazolderivat mit antiphlogistischer, analgetischer und antipyretischer Wirkung und hemmt bis zu einer Dosis von etwa 1200 mg täglich ausschließlich die COX-2. Die Halbwertszeit beträgt etwa 11 Stunden. Celecoxib wird zu etwa 60% über den Stuhl und zu etwa 30% über die Nieren ausgeschieden. Celecoxib war in Studien der Phase II und III über 12 bzw. 24 Wochen an Patienten mit chronischer Polyarthritis in einer Dosis von 2 x 200 mg/d gleich gut wirksam wie retardiertes Diclofenac (2 x 75 mg/d) [23]. Die Häufigkeit gastroduodenaler Ulzera unter Celecoxib liegt bei 4–6% und damit gleich niedrig wie in der Placebogruppe. Funktionelle abdominale Beschwerden wie Bauchschmerzen und Diarrhöen sowie periphere

Ödeme waren mit mehr als 2% der behandelten Patienten jedoch häufiger als in der Placebogruppe. In einer über 8.000 Patienten umfassenden Vergleichsstudie (CLASS-Studie) [24] war die Zahl der symptomatischen Ulzera und Ulkuskomplikationen wie Blutung, Perforation und Stenose unter Celecoxib (0,76%) signifikant niedriger als unter unspezifischen COX-Hemmern (1,45%). Dieser Vorteil ging jedoch durch die gleichzeitige Verabreichung von Acetylsalicylsäure (75–325 mg/d) verloren. Obwohl spezifische COX-2-Hemmer das renale Risiko nicht reduzieren und der Vorteil einer Thrombozytenfunktionshemmung am kardiovaskulären System wegfällt, ist der Einsatz der COX-2-Hemmer für cP-Patienten als bedeutender Fortschritt zu betrachten.

ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Polyarthritis ist eine Systemerkrankung mit erhöhter Invalidität und Mortalität. Diese Erkrankung erfordert somit umfangreiche therapeutische Maßnahmen, wobei die Basistherapie durch ihre nachgewiesene Verzögerung des Krankheitsverlaufes und einer heute erzielbaren Remissionsrate von bis zu 60%, die Grundlage der Therapie darstellt. Nach Diagnosesicherung durch einen Rheumatologen wird die Aggressivität der Basistherapie als Mono- oder Kombinationstherapie an die individuelle Aktivität und Prognose der Erkrankung angepasst, wobei TNF- α -Blocker die derzeit effizienteste Substanzgruppe darstellen. Unter der Kombinationstherapie von MTX und Infliximab wurde erstmals ein Stillstand der radiologischen Progression der Erkrankung über zwei Jahre beobachtet. Da gerade in den ersten zwei Jahren der Erkrankung die stärkste Krankheitsprogression auftritt, müssen durch den Einsatz von Steroiden als „bridge-Therapie“ die entzündlichen Phasen möglichst kurz gehalten werden. Die bedeutende

Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten verpflichtet uns heute, unter Berücksichtigung der Sicherheit der Maßnahmen mit aller Vehemenz eine Remission der cP anzustreben.

Literatur:

1. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244–7.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
3. Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1989 (suppl); 7967–96.
4. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with „second-line“ antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699–707.
5. Kremer JM. Methotrexate and Leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 14–26.
6. Spadaro A, Riccieri V, Sili Scavalli A, Taccari E, Zoppini A. One year treatment with low dose methotrexate in rheumatoid arthritis: effect on class specific rheumatoid factors. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 357–60.
7. Wascher TC, Hermann J, Brezinschek HP, Brezinschek R, Wilders-Truschnig M, Rainer F, et al. Cell-type specific response of peripheral blood lymphocytes to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Investig* 1994; 72: 535–40.
8. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655–65.
9. Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1196–204.
10. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999; 353: 259–66.
11. Knight DM, Trinh H, Le J et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443–53.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor- α (cA2) versus placebo in

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)