



Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

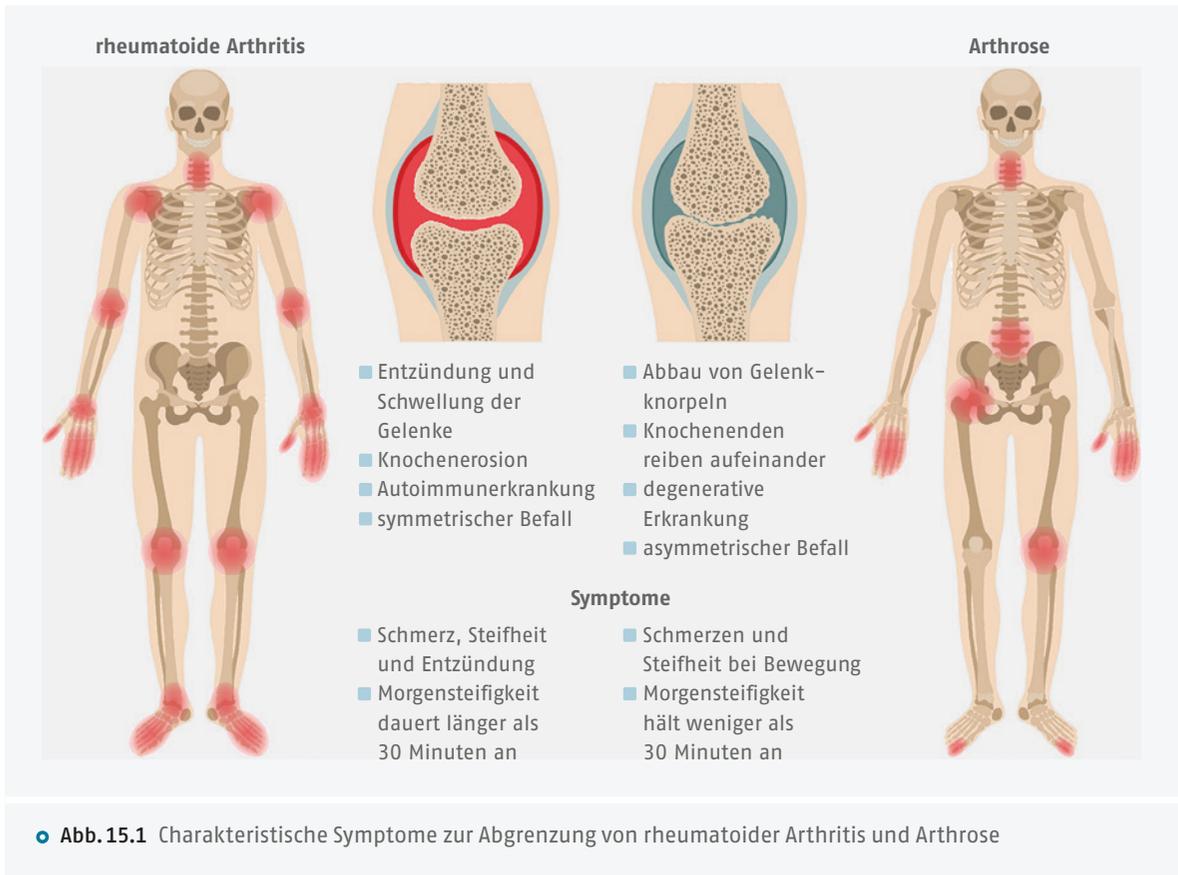
Dr. Ines Winterhagen, Kai Girwert

Nicht selten kommen Patienten, die unter rheumatischen Beschwerden wie ständigen Schmerzen und zunehmender Bewegungseinschränkung leiden, in die Apotheke. Das Kapitel gibt praxisnahe Hinweise, wie diesen Patienten der Alltag mit ihrer Erkrankung erleichtert werden kann, indem der Apotheker die richtigen Beratungshinweise zu den verordneten Arzneimitteln gibt und sie mit therapiebegleitenden Präparateempfehlungen unterstützt.

15.1 Rheumatoide Arthritis

15.2 Arthrose

15.3 Gicht



15.1 Rheumatoide Arthritis

Dr. Ines Winterhagen

15.1.1 Grundlagen

Rheuma ist keine definierte Krankheit, sondern ein Oberbegriff für über 400 verschiedene Krankheitsbilder, die mit Schmerzen und meistens auch mit Funktionseinschränkungen des Bewegungsapparats einhergehen. Zu ihnen zählt u. a. die rheumatoide Arthritis (RA), die als Autoimmunerkrankung angesehen wird. Entscheidende entzündungsfördernde Botenstoffe oder Zytokine sind hier TNF- α sowie die Interleukine 1 und 6. Typische Beschwerden äußern sich bei der RA in Schmerzen und Gelenkschwellungen (v. a. der Finger oder Zehen), die länger als 6 Wochen anhalten. Morgens sind die Symptome am stärksten ausgeprägt (Morgensteifigkeit). Bei vielen Patienten sind mehrere Gelenke betroffen, in der Regel beidseitig. Man spricht daher auch von chronischer Polyarthrit. Im weiteren Verlauf kann die Krankheit zu bizarren Verformungen führen sowie zu einer irreversiblen Zerstörung der Gelenke mit immer weiter abnehmender Beweglichkeit. Die RA beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Gelenke und gelenknahen Strukturen. Bei der Hälfte der Patienten

zeigen sich auch extra-artikuläre Krankheitszeichen wie subkutane Rheumaknoten, zudem können sich Anämien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Erschöpfung und Depression ausbilden.

15.1.2 Symptomerfassung und Grenzen der Selbstmedikation

Die RA entwickelt sich meist schleichend, erste Erscheinungen sind eher unspezifisch. So treten zunächst Müdigkeit, Steifheit und grippeähnliche Symptome wie leicht erhöhte Körpertemperatur, Schwäche, Appetitlosigkeit und Muskel- oder Gelenkschmerzen auf.

① Wichtig für die richtige Therapie ist, zwischen den Gelenkbeschwerden einer RA und einer Arthrose zu unterscheiden (○Abb. 15.1). Charakteristisch für die RA ist ein symmetrisches Befallsmuster, wobei vor allem Hand-, Fingergrund-, Fingermittel- und/oder Zehengrundgelenke betroffen sind. Die Gelenkschwellungen bestehen über mindestens 6 Wochen und die Morgensteifigkeit hält über 30–60 Minuten an. Arthrosen treten hingegen an den Mittel- und Endgelenken auf, der Gelenkbefall ist einseitig. Die Morgensteifigkeit dauert selten länger als 30 Minuten. Überwärmung als Zeichen der Entzündung fehlt in vielen Fällen. Bei (stummer) Arthrose bessern sich die Beschwerden



○ Abb. 15.2 Arthritische Hände

unter Wärmeanwendung, während sich entzündliche Schwellungen der RA oft durch Kälte bessern.



Praktisch umgesetzt

Rheumatoide Arthritis

Eine Patientin betritt Ihre Apotheke und reicht Ihnen folgendes Rezept:

- Methotrexat (MTX) 25 mg/ml, 12 Fertigspritzen,
- Folsäure 5 mg 100 Tabletten,
- Prednisolon 5 mg 100 Tabletten.

Wichtige Einnahmehinweise

- MTX nur einmal pro Woche spritzen, festen Wochentag auswählen und konsequent einhalten; in intakte Haut injizieren,
- am MTX-Tag kein NSAR einnehmen, auf Alkohol verzichten,
- Folsäure-Substitution 24 Stunden nach der MTX-Gabe,
- Cortison genau nach ärztlichem Dosierungsplan nehmen, am besten morgens vor 8:00 Uhr,
- abklären, über welchen Zeitraum Cortison genommen werden muss, evtl. ist eine Calcium- und Vitamin-D-Substitution erforderlich.

15.1.3 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die nichtmedikamentöse Therapie zielt vor allem auf eine Schmerzlinderung sowie Verbesserung bzw. Erhaltung der Körperfunktionen und Alltagsaktivitäten ab. Die Physiotherapie verbessert die morgendliche Gelenksteife. Ausreichende Ruhephasen reduzieren im akuten Schub den Stress an den entzündeten Gelenken, allerdings kann zu viel Schonung zu zunehmender Schwäche und funktioneller Beeinträchtigung führen.

② Dem wirkt eine Bewegungstherapie entgegen, welche die individuelle Belastbarkeit des Patienten berücksichtigt. Empfehlenswerte Sportarten sind vor allem Schwimmen, Radfahren und Walken auf weichem

Boden. Bei übergewichtigen Patienten ist eine Gewichtsreduktion zu empfehlen, um die entzündeten Gelenke zu entlasten. Zudem kann eine lacto-vegetarische Ernährung und die Verwendung von Omega-3-Fettsäuren (Pflanzenöle: Raps-, Lein-, Weizenkeim-, Walnuss- und Sojaöl) angeraten werden. Auf gesättigte Fettsäuren ist zu verzichten und arachidonsäurehaltige Nahrungsmittel wie Fleisch und Wurst sollten stark reduziert werden.



Merke

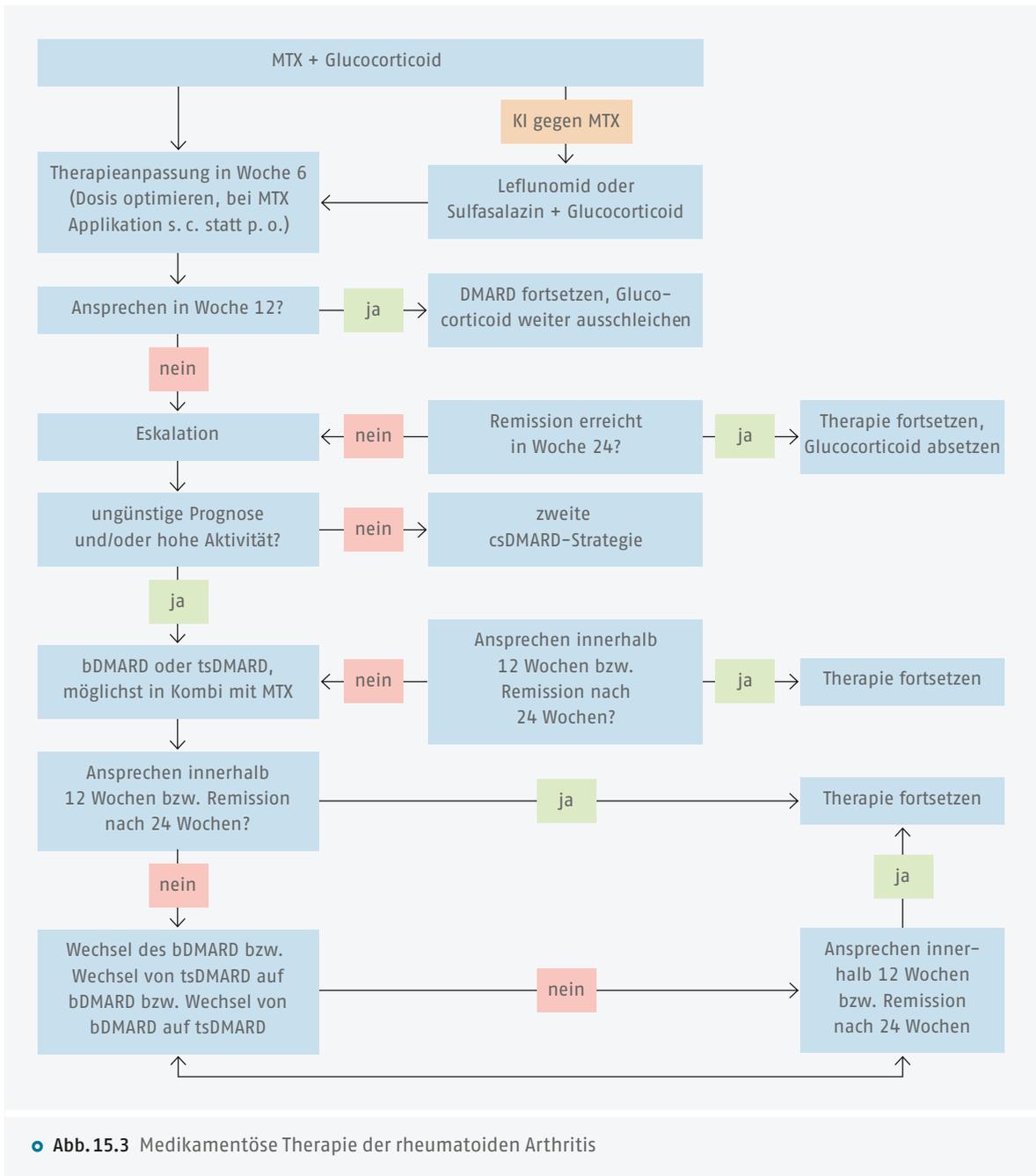
Patienten sollten zu regelmäßiger Bewegung und sportlicher Aktivität motiviert werden, Normalgewicht anstreben und auf Rauchen verzichten.

15.1.4 Ärztliche Therapie

Die RA wird mit einer Kombination aus mehreren Arzneistoffgruppen therapiert (○ Abb. 15.3). Zum Einsatz kommen NSAR, Glucocorticoide sowie DMARD (disease modifying antirheumatic drugs). Das Behandlungsziel ist das Erreichen und die Erhaltung einer Remission.

③ Gemäß der aktuellen S2e-Leitlinie ist ein schneller Therapiebeginn mit DMARD notwendig, um die Gelenkerstörung aufzuhalten. Zur Gruppe der DMARD zählen konventionelle synthetische (conventional synthetic = cs) DMARD wie MTX, Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychlorquin und zielgerichtete synthetische (targeted synthetic = ts) DMARD wie die Januskinase(JAK)-Inhibitoren Baricitinib, Tofacitinib, Filgotinib und Upadacitinib. Eine weitere Gruppe bilden die biologischen DMARD.

Bei Diagnosestellung ist MTX initial nach wie vor die Standardbehandlung der Wahl. Bei Kontraindikationen stehen alternativ Leflunomid und Sulfasalazin zur Verfügung. Bis zum Wirkungseintritt wird kombiniert mit einem Glucocorticoid und, wenn notwendig, einem NSAR. Als optimale Startdosis werden 15 mg MTX einmal pro Woche empfohlen. Eine rasche Dosissteigerung bis auf 25 mg pro Woche scheint gemäß der S2e-Leitlinie möglich und erhöht die Wirksamkeit. Bei erfolglosem Beginn mit oralem MTX sollte innerhalb von 6 Wochen auf eine subkutane Applikation umgestellt werden, weil das parenterale MTX eine bessere Bioverfügbarkeit besitzt. Tritt nach insgesamt 12 Wochen trotz einer optimierten MTX-Therapie (inkl. Glucocorticoid) keine ausreichende Besserung ein oder ist nach 24 Wochen noch keine Remission erreicht, muss die Therapie eskaliert werden. Diese Anpassung ist davon abhängig, wie die RA verläuft. Bei moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination aus mehreren csDMARD eingesetzt werden (z. B. MTX + Leflunomid oder MTX + Sulfasala-



zin + Hydroxychloroquin). Bei hoher Krankheitsaktivität oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren wird MTX kombiniert mit einem bDMARD oder tsDMARD. Bestehen Kontraindikationen für die Gabe von MTX, so liegen in der Monotherapie die besten Ergebnisse für die Biologicals Tocilizumab und Sarilumab und für das tsDMARD Baricitinib vor. Bei nicht ausreichendem Ansprechen der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Für den Fall des ungenügenden Ansprechens eines zunächst eingesetzten tsDMARD ist auf ein

bDMARD zu wechseln. In schwersten Fällen (hohe Entzündungsaktivität, frühes Auftreten von Erosionen) kann auch direkt mit einem Biological begonnen werden. Derzeit sind von den Biologicals nur TNF- α -Antagonisten für die Ersttherapie der RA zugelassen. Biosimilars können in gleicher Weise wie die Original-Biologicals eingesetzt werden.

**Merke**

Bei rheumatoider Arthritis ist ein schneller Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln sofort nach Diagnosestellung erforderlich. Eine frühzeitige Behandlung sorgt für den Erhalt der Gelenkfunktion und vermindert spätere Funktionseinschränkungen (Hit hard and early). Ein frühzeitiger Verweis des Patienten zum Rheumatologen ist erforderlich.

Entzündungshemmer

④ Gegen die akuten Schmerzen und Entzündungen werden Glucocorticoide (meist Prednisolon) sowie NSAR (Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen) oder Coxibe eingesetzt. Diese Mittel lindern vor allem die Symptome, können den Krankheitsverlauf jedoch nicht aufhalten. Sie überbrücken den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt der DMARD. Hier müssen immer das individuelle Risiko des Patienten und seine Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Nach dem Wirkungseintritt der Basistherapie sollte die Dosis der Glucocorticoide und der NSAR so weit wie möglich gesenkt werden, um das Risiko für Nebenwirkungen zu reduzieren.

NSAR

In der Regel werden NSAR in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Maximaldosen eingesetzt. Besonders geeignet sind Substanzen mit einer langen Halbwertszeit wie Naproxen oder retardiertes Indometacin. Auch Coxibe sind eine gute Alternative, hier sollten aber die Kontraindikationen bei kardiovaskulären Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Die Anwendung sollte so kurz wie möglich erfolgen. Bei längerer Einnahme von NSAR besteht die Gefahr von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Blutungen und Ulzera; bei Patienten mit erhöhtem Risiko ist deshalb eine Ulkusprophylaxe mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) sinnvoll. Hierbei darf nicht vergessen werden, den PPI wieder abzusetzen, wenn die NSAR-Einnahme beendet wurde. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind häufig (► Kap. 3).

Glucocorticoide

Glucocorticoide (GC) sind aufgrund ihrer unmittelbar einsetzenden anti-inflammatorischen und destruktionsinhibierenden Wirkung zusammen mit csDMARD ein obligatorischer Bestandteil der initialen Therapie. Laut S2e-Leitlinie ist eine Startdosis von täglich 10–30 mg Prednisolonäquivalent zu empfehlen mit der Reduktion auf eine niedrige Dosis von 5 mg Prednisolonäquivalent oder weniger innerhalb von 8 Wochen.

Insgesamt soll die Glucocorticoide-Therapie auf 3–6 Monate beschränkt werden.

**Verweis auf Online**

Äquivalenzdosistabellen der AMK zu oralen Glucocorticoiden

Die morgendliche Gabe sollte sich an der physiologischen Cortisolausschüttung orientieren und morgens zwischen 6:00 und 8:00 Uhr mit etwas Nahrung erfolgen. Die Nebenwirkungen, wie Steigerung des Blutzuckerspiegels oder eine Abnahme der Knochendichte, sind zu überwachen. Prednisolon ist das Glucocorticoide der Wahl. Ab einer Einnahme über 3 Monate in einer Dosierung von 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Calcium notwendig (► Kap. 16).

Prednison, das in der Leber zu Prednisolon umgewandelt wird und diesem aktiven Metaboliten in Wirkstärke und Dosierung entspricht, steht in einer besonderen galenischen Formulierung mit zeitversetzter Wirkung zur Verfügung. Die Tablette (Lodotra®) wird abends gegen 22:00 Uhr eingenommen und setzt den Wirkstoff gegen 4:00 Uhr morgens frei, also zu dem Zeitpunkt, an dem auch die Konzentration proinflammatorischer Zytokine zunimmt. Auf diese Weise kann der Interleukin-6-Anstieg, der für die Morgensteifigkeit der Gelenke verantwortlich gemacht wird, unterdrückt werden.

Basistherapeutika

DMARD sind Arzneimittel, für die eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses nachgewiesen ist. Diese sogenannten Basistherapeutika werden langfristig eingesetzt. Zu den DMARD der Wahl zählen: MTX, Leflunomid, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin.

Methotrexat

⑤ Der Folsäureantagonist Methotrexat gilt als Goldstandard bei der Behandlung der RA (► Tab. 15.1). Mit einem Wirkeintritt ist nach 4–8 Wochen zu rechnen. Die Gabe erfolgt einmal wöchentlich, am besten abends, möglichst nicht zu den Mahlzeiten. Die Applikation ist oral oder subkutan möglich. Die Dosis sollte auf einmal eingenommen oder maximal auf 3 Dosen im Abstand von 12 Stunden verteilt werden. Die parenterale Gabe gilt als wirksamer und besser verträglich. Begonnen werden kann mit einer mittleren Anfangsdosis von 15 mg pro Woche. Eine rasche Dosissteigerung auf 25 mg pro Woche ist bei fehlenden Gegenanzeigen möglich. Bei älteren Patienten, eingeschränkter Nierenfunktion oder pulmonalen Vorerkrankungen ist eine niedrigere Anfangsdosis von 7,5–10 mg/d sinnvoll. Je nach Krankheitsaktivität wird dann bei guter Verträglichkeit

▣ **Tab. 15.1** Arzneistoffprofil: Methotrexat

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Methotrexat (Lantarel [®] FS, Tabletten, Metex [®] FS, Pen, Injektionslg., Tabletten)	7,5–25 (oral: 20) mg 1 × pro Woche
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: GIT-Beschwerden; Ulzerationen (Mund-, Rachen- und Magenschleimhaut); Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit (cave: Autofahren), Schwindel; Haut: Exanthem, Hautrötungen, Juckreiz; Leuko- und Thrombozytopenie; erhöhte Leberwerte; Lunge: Pneumonitis mit Atemnot, Reizhusten und Fieber, ■ KI: gleichzeitige Gabe mit Cotrimoxazol; schwere Leber- und Niereninsuffizienz; persistierende Erhöhung der Leberwerte; Erkrankung des blutbildenden Systems; GIT-Ulzera; Alkoholabusus; Schwangerschaft/Stillzeit; Immundefizienz; Lebendimpfstoffe, ■ WW: COX-Inhibitoren, Antibiotika wie Penicilline, Sulfonamide, Ciprofloxacin: erhöhte MTX-Blutspiegel; Alkohol bzw. hepatotoxische Arzneimittel: Anstieg der Transaminasen; Theophyllin: erhöhte Theophyllin-Spiegel, ■ Sonstiges: Kontrolluntersuchung vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen (Blutbild, Atem-, Leber- und Nierenfunktion, Mundschleimhaut und Rachen); Kontrazeption während der Therapie und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende; Gabe von 5 mg Folsäure 24–48 Stunden nach der MTX-Applikation; kein Alkohol bzw. keine Selbstmedikation mit NSAR am Tag der MTX-Gabe; übermäßigen Genuss von coffeinhaltigen Getränken während MTX-Therapie vermeiden; bei älteren Patienten besonders auf die Nierenfunktion achten. 	

schrittweise um 2,5 mg gesteigert. Eine Wochendosis von 25 mg s. c. bzw. 20 mg oral sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Im Verlauf der Behandlung kann bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis reduziert werden.

Cave

MTX ist eine Wochen-Therapie! Bei Abgabe unbedingt die einmal wöchentliche Gabe betonen! Der Patient sollte einen bestimmten Wochentag festlegen und unbedingt einhalten. Er kann diesen zur Erinnerung in einer speziellen Patienten-Karte notieren.

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin (▣ Tab. 15.2) kommt bei der Behandlung der RA in Monotherapie nur bei sehr milden Verlaufsformen zum Einsatz. Ansonsten wird der Wirkstoff mit MTX und Sulfasalazin kombiniert.

Der große Vorteil von Hydroxychloroquin ist das Fehlen von myelosuppressiver, hepatischer und renaler Toxizität. Der Wirkungseintritt kann im Allgemeinen nach 4–12 Wochen erwartet werden.

Merke

Unter der Therapie mit Hydroxychloroquin müssen vierteljährlich die Augen untersucht werden.

Sulfasalazin

Sulfasalazin (Azulfidine[®] RA, Pleon[®] RA) kann bei MTX-Unverträglichkeit, milderer Verlaufsformen oder als Add-on zur MTX-Therapie eingesetzt werden (▣ Tab. 15.3). Die Wirkung setzt innerhalb von 1–3 Monaten ein. Sulfasalazin wird über vier Wochen langsam von 500 mg auf 2 g/d (max. 3 g) aufdosiert, um mögliche Nebenwirkungen zu minimieren. Die Einnahme erfolgt mit viel Flüssigkeit eine Stunde vor den Mahlzeiten.

Leflunomid

Der Wirkeintritt von Leflunomid ist nach 4–6 Wochen zu erwarten. Aufgrund der Nebenwirkungen wird meist nicht mehr initial mit 100 mg pro Tag über 3 Tage aufgesättigt, sondern es erfolgt eine direkte Therapie in einer Dosis von 10–20 mg einmal täglich. Gastrointestinale Nebenwirkungen lassen sich durch die Einnahme zu den Mahlzeiten reduzieren. Nach jeder Dosis ist der Mund mit ausreichend Wasser zu spülen, um eine Stomatitis zu vermeiden. Da Leflunomid teratogen ist, sind Verhütungsmaßnahmen unter Einnahme dieser Substanz notwendig. 48 Monate vor einer geplanten Schwan-

■ **Tab. 15.2** Arzneistoffprofil: Hydroxychloroquin

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Erwachsene: initial 2–3 × tgl. 1 Tablette (tgl. 400–600 mg), Erhaltungsdosis: 30–49 kg: 1 Tablette tgl.; 50–64 kg: 1 Tablette, jeden 2. Tag 2 × tgl. 1 Tablette; ab 65 kg: 2 × tgl. 1 Tablette; Dosisreduktion bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Besonderheiten

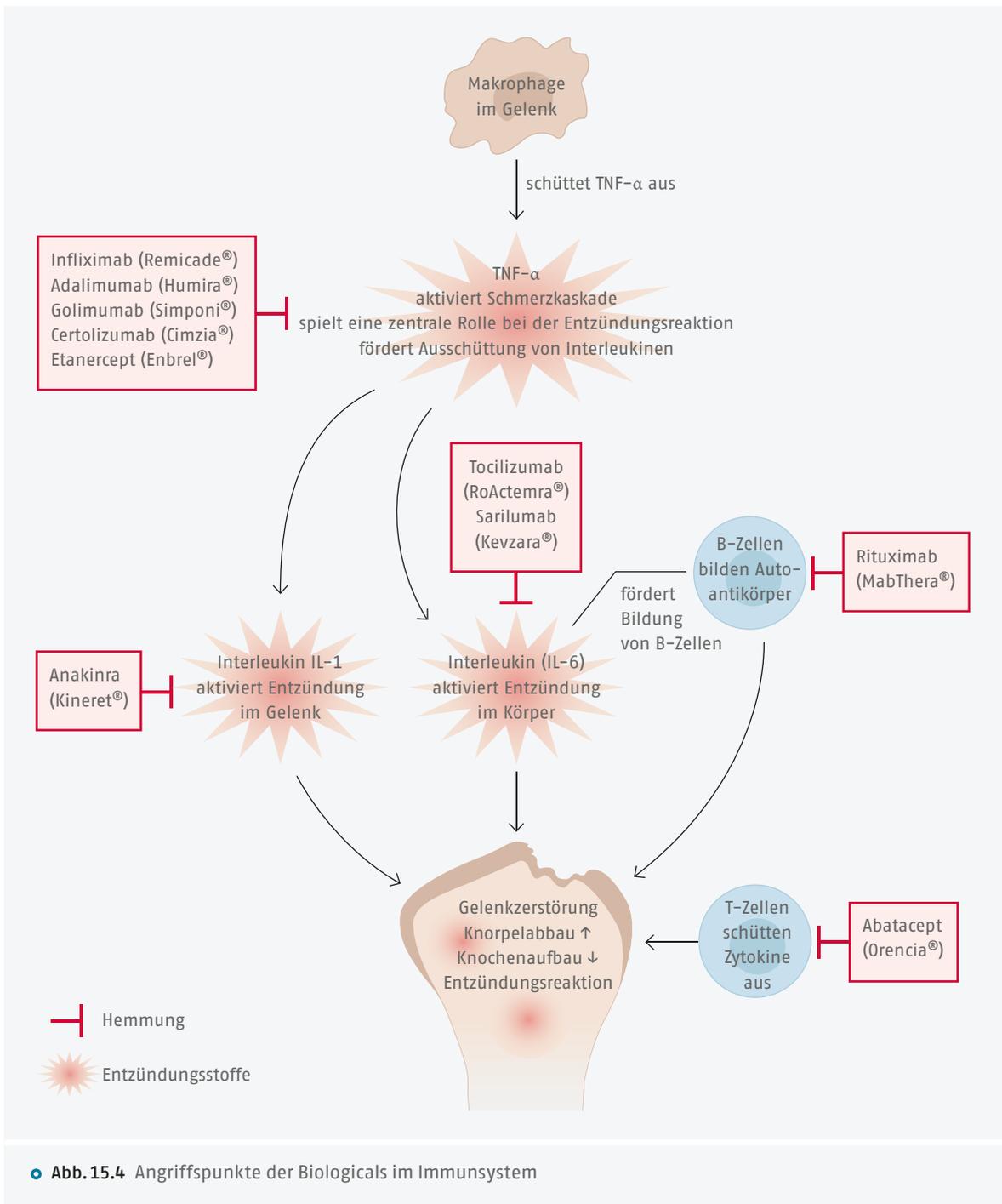
- **NW:** gastrointestinale Beschwerden; Haut: Juckreiz, Hautausschlag; neuronale Störungen: Kopfschmerzen, Schwindel (cave: Autofahren), Tinnitus, Polyneuritiden; selten hämatologische Nebenwirkungen: Thrombo- und Leukozytopenie; Auge: Hornhauttrübung, verschwommenes Sehen durch Störung der Akkomodation; Retinopathie mit Farbsehstörung, Gesichtsfeldausfällen, Visusverlust; Kardiomyopathie, EKG-Veränderungen,
- **KI:** vorbestehende Retino- oder Makulopathie; Myasthenia gravis; Blutbildungsstörungen; Schwangerschaft/Stillzeit; Kinder < 6 Jahre (< 35 kg),
- **WW:** hepatotoxische Stoffe: verstärkte Hepatotoxizität; Insulin, orale Antidiabetika: Blutzuckerschwankungen; Probenecid, Sulfonamide, Phenylbutazon: vermehrte Hautreaktionen; Glucocorticoide: vermehrte (Kardio-)Myopathien; Digoxin, MTX: Hemmung der renalen Elimination: erhöhte Toxizität der angeführten Substanzen; Antazida: verminderte Resorption von Hydroxychloroquin: Einnahmeabstand von 4 Stunden; Probenecid, Indometacin: erhöhtes Retinopathie-Risiko; Arzneimittel, die Arrhythmien auslösen können: steigendes Arrhythmie-Risiko,
- **Sonstiges:** Kontrazeption während Therapie und 3 Monate nach Behandlungsende, Sonnenschutz unter Hydroxychloroquin-Einnahme.

■ **Tab. 15.3** Arzneistoffprofil: Sulfasalazin

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Sulfasalazin (Azulfidine® RA, Pleon® RA)	Einschleichende Dosierung: Erwachsene: 1. Woche 1 × tgl. 500 mg abends, 2. Woche: 1 × 500 mg morgens und 1 × 500 mg abends, 3. Woche: 1 × 500 mg morgens und 2 × 500 mg abends, ab der 4. Woche: 2 × 500 mg morgens und abends; falls nach 3 Monaten unzureichendes Ansprechen: Steigerung auf 3 × tgl. 1000 mg; Einnahme eine Stunde vor den Mahlzeiten, unzerkaut mit viel Flüssigkeit

Besonderheiten

- **NW:** gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Störung des Geschmacksinns, Husten, Erhöhung der Leberwerte, Hautreaktionen, Proteinurie, Arthralgie, Folsäuremangel-Anämie, Leukopenie,
- **KI:** Kinder < 6 Jahre, schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz; Sulfonamidallergie; Störungen der Blutbildung, Porphyrie, Erythema exsudativum multiforme,
- **WW:** Digoxin: Digoxinwirkung gehemmt; Folsäure: gehemmte Resorption; Calcium/Eisen bzw. Antibiotika: verminderte Resorption von Sulfasalazin infolge Bindung im Intestinaltrakt bzw. infolge verminderter Aufspaltung durch die geschädigte Darmflora; gleichzeitige Gabe mit Phenprocoumon: steigender INR-Wert; gleichzeitige Gabe von Sulfonylharnstoffen: verstärkter blutzuckersenkender Effekt,
- **Sonstiges:** kann bei strenger Indikationsstellung in Schwangerschaft/Stillzeit genommen werden (dann besonders auf ausreichende Folsäurezufuhr achten); engmaschige Kontrolle der Therapie: vollständiges Blutbild, Leber- und Nierenfunktion.



gerschaft sollte Leflunomid abgesetzt werden, sicherheitshalber ist der Blutspiegel zu bestimmen. Leflunomid bzw. der aktive Metabolit Teriflunomid verbleiben für 1–2 Jahre im Körper. Der Zeitraum lässt sich durch Auswaschung mit Colestyramin oder Aktivkohle erheblich reduzieren (▢ Tab. 15.4).

Merke

Unter der Therapie mit Leflunomid muss regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden.

■ **Tab.15.4** Arzneistoffprofil: Leflunomid

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Leflunomid (Arava®)	1 × tgl. 10–20 mg

Besonderheiten

- **NW:** GIT-Beschwerden, Stomatitis; Kopfschmerzen, Schwindel; Parästhesien; verstärkter Haarausfall; hämatologisch: Leuko-/Thrombopenie, sehr selten Agranulozytose; Hypertonie; Hautausschlag; Infektionsneigung durch geschwächte Immunabwehr; erhöhte Leberwerte; Lungeninfekte,
- **KI:** Kinder und Jugendliche < 18 Jahre; mittlere bis schwere Niereninsuffizienz; eingeschränkte Leberfunktion; Schwangerschaft/Stillzeit; schwere Immundefekte/Infektionen; Schädigungen des Knochenmarks; ausgeprägte Anämie, Leuko-, Neutro- oder Thrombozytopenie,
- **WW:** Aktivkohle, Colestyramin: Resorptionsverminderung; Lebendimpfstoffe: Abschwächung der Impfreaktion; hepatotoxische Stoffe: verstärkte Hepatotoxizität; myelotoxische Wirkstoffe: verstärkte NW; Cumarine: verlängerte Prothrombin-Zeit,
- **Sonstiges:** ausreichende Kontrazeption während und bis zu 48 Monate nach der letzten Einnahme (außer nach Auswaschmaßnahme); regelmäßige Blutdruckkontrolle; Monitoring der Leberwerte, Differenzialblutbild.

Antientzündliche Therapie mit Biologicals

Biologicals sind biotechnologisch hergestellte, rekombinante Proteine, die subkutan oder intravenös appliziert werden müssen, da sie bei einer oralen Einnahme im Magen-Darm-Trakt zerstört würden. Im Vergleich zu allen bisherigen Basistherapeutika wirken die Biologicals schneller und halten das Voranschreiten der Krankheit wirksam auf. Biologicals kommen zum Einsatz, wenn csDMARD nicht vertragen werden, eine csDMARD-Kombinationstherapie innerhalb von 12 Wochen keine ausreichende Abnahme der Krankheitsaktivität erzielt hat oder initial hochpotente Rheumafaktoren bzw. eine hohe Krankheitsaktivität vorliegen oder frühe Erosionen bestehen. Einige Biologicals sind zwar zur Monotherapie zugelassen, meistens werden sie jedoch zur Wirkungssteigerung mit MTX kombiniert. MTX senkt zudem die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Antikörpern. Alle Biologicals gelten prinzipiell als gleich stark wirksam. Die Auswahl eines bestimmten Wirkstoffs richtet sich daher nach Häufigkeit und Art der Applikation, nach dem Nebenwirkungsprofil, zusätzlichen Komorbiditäten und der jeweiligen Begleitmedikation. Lediglich Anakinra ist weniger effektiv und wird daher nicht als erstrangiges Biological empfohlen. Spricht der Patient auf das zunächst gewählte Biological nicht ausreichend an, kann auf ein anderes Biological gewechselt werden (○ Abb. 15.4, ■ Tab. 15.5).



Merke

Vor einer Behandlung mit Biologicals muss eine bestehende Tuberkulose bzw. eine Hepatitis-B-Infektion ausgeschlossen werden. Die Therapie muss intensiv überwacht werden, da ein erhöhtes Risiko für Infektionen besteht.

Die Lagerung erfolgt lichtgeschützt und im Kühlschrank bei 2–8°C. Etwa 30 Minuten vor der Injektion sollten Pen oder Fertigspritze bei Raumtemperatur erwärmt werden.

Infliximab

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper mit einem Maus-Fab-Fragment. Der Wirkungseintritt ist nach 2–3 Wochen zu erwarten. Der Wirkstoff ist der einzige unter den TNF- α -Antagonisten, der als intravenöse Infusion verabreicht wird. Der Erstinfusion folgen weitere Infusionen mit einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht nach 2 und 6 Wochen und danach alle 8 Wochen. Im Unterschied zu Etanercept, Adalimumab und Certolizumab muss Infliximab aufgrund seines murinen Anteils zwingend mit MTX kombiniert werden, um der Bildung von Autoantikörpern vorzubeugen.

Etanercept

Das Fusionsprotein Etanercept wird als Mono- oder Kombi-Therapie mit MTX appliziert. Der Wirkungseintritt ist nach 1–2 Wochen zu erwarten. Die Verschlusskappe darf erst direkt vor der Applikation abgenommen werden. Beim Pen ist zu beachten, dass ein

■ **Tab. 15.5** Arzneistoffprofil: Biologicals (TNF- α -Antagonisten)

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Adalimumab (Humira®) FS, Pen, Durchstechflasche zur Injektion für Kinder	FS/Pen alle 14 Tage s. c.; einzelne FS/Pen darf bis zu 14 Tage bei max. 25 °C gelagert werden
Certolizumab (Cimzia®) FS, Pen, Patrone für Dosiergerät	Initial: 400 mg in Wochen 0, 2 und 4; Erhaltungsdosis: alle 14 Tage 200 mg s. c. (alternativ: alle 4 Wochen 400 mg); kann bis zu 10 Tage bei max. 25 °C gelagert werden
Etanercept (Enbrel®) FS, Pen (25/50 mg), Durchstechflasche (10 mg zur Anwendung bei Kindern u. Jugendlichen/25 mg)	2 \times pro Woche 25 mg oder 1 \times pro Woche 50 mg; einzelne FS/Pen kann bis zu 4 Wochen bei max. 25 °C aufbewahrt werden
Golimumab (Simponi®) FS (50/100 mg), Injektor (50/100 mg)	FS/Injektor 1 \times pro Monat s. c.; kann bis zu 30 Tage bei max. 25 °C gelagert werden
Infliximab (Remicade®) Durchstechflasche	Infusion i. v. in Wochen 0, 2 und 6; dann alle 8 Wochen

Besonderheiten

- **NW:** schwere Infektionen durch geschwächte Immunabwehr: engmaschige Kontrolle, Lymphome, Autoantikörperbildung (unter Kombination mit MTX vermindert), Infusionsreaktionen bzw. Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit, Fieber, Schmerz, Hautausschlag, Pruritus, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Bluthochdruck; Adalimumab, Certolizumab, Golimumab zusätzlich: Schwindel, Sehstörungen, Müdigkeit (cave: Autofahren), Leukopenie; Adalimumab, Golimumab zusätzlich: Husten, Schlaflosigkeit; Adalimumab zusätzlich: erhöhte Leberenzym-, Harnsäure- und Blutfettwerte, Tachykardie, eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie, Asthma, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hypocalcämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Stimmungsschwankungen, Koagulations- und Blutungsstörungen, beeinträchtigte Wundheilung,
- **KI:** Schwangerschaft/Stillzeit (Humira®, Cimzia®: Anwendung in der Stillzeit möglich), schwere Infektionen, Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, Kombination mit Anakinra oder Abatacept, gleichzeitige Lebendimpfungen,
- **WW:** Etanercept und Sulfasalazin: Abfall der Anzahl weißer Blutkörperchen,
- **Sonstiges:** Enbrel® zusätzlich: Vorsicht bei Patienten mit Hepatitis C in der Anamnese: Hepatitis kann sich verschlechtern, Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetesbehandlung, Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (bis zu 6 Monate: Golimumab, Infliximab; 5 Monate: Adalimumab, Certolizumab; 3 Wo: Etanercept).

einmal ausgelöster, aber nicht injizierter Pen zu verwenden ist. Falls ein Lyophilisat verordnet ist, muss zunächst eine injektionsfähige Lösung zubereitet werden. Für Rheumapatienten mit eingeschränkter Beweglichkeit oder Deformation der Hände ist das Lyophilisat somit ungeeignet. Es wird meistens für Kinder verordnet, um den Wirkstoff gemäß jeweiligem Körpergewicht dosieren zu können.

Adalimumab

Adalimumab ist ein humaner monoklonaler TNF- α -Antikörper. Er wurde als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zugelassen. Bei erwachsenen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 40 mg, die alle 2 Wochen subkutan injiziert wird. Bei der Injektion muss

auf eine ausreichende Einstichtiefe geachtet werden, da sonst ein sehr unangenehmes Brennen an der Injektionsstelle auftreten kann. Der Pen wird im 90°-Winkel auf die Injektionsstelle gesetzt, die Fertigspritze im 45°-Winkel langsam in eine Hautfalte injiziert.

Golimumab

Golimumab ist ein humaner monoklonaler TNF- α -Antikörper. Er wird in Kombination mit oralem MTX zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Golimumab wird einmal monatlich – jeweils am selben Tag – in einer Dosis von 50 mg subkutan in Oberarm, Bauch oder Oberschenkel injiziert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg kann die Dosis auf

100 mg erhöht werden. Das Ansprechen der Therapie ist nach ca. 3–4 Monaten zu erwarten. Neben einer Fertigspritze steht für die Selbstapplikation ein vorbefüllter Autoinjektor zur Verfügung.

Certolizumab

Certolizumab ist ein pegyliertes humanisiertes Antikörperfragment gegen TNF- α . Im Gegensatz zu konventionellen Antikörpern besitzt es keinen Fc-Teil, ausreichende Stabilität wird durch zwei verknüpfte Polyethylenketten erreicht. Certolizumab ist in Kombination mit MTX indiziert für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis. Bei einer Unverträglichkeit gegen MTX oder wenn die Behandlung mit MTX nicht fortsetzbar ist, kann Certolizumab auch als Monotherapie verabreicht werden. Die Anfangsdosis beträgt 400 mg (2 subkutane Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg alle 2 Wochen. Der Wirkungseintritt ist mit 1–2 Wochen sehr schnell. Die Injektion erfolgt in das Abdomen oder in den Oberschenkel. Sollen mehr als 200 mg appliziert werden, müssen die Einstichstellen mindestens 3 cm auseinander liegen.

Rituximab und Abatacept

Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler CD20-Antikörper. 2 Infusionen von 1000 mg Rituximab werden im Abstand von 2 Wochen appliziert. Bei Bedarf kann die Infusion nach 6 Monaten wiederholt werden. Ein Wirkungseintritt ist nach 1–3 Wochen zu erwarten. Wegen des murinen Anteils sollte auf jeden Fall mit MTX kombiniert werden. Vor jeder Anwendung von MabThera[®] sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) erfolgen. Um die Häufigkeit und den Schweregrad infusionsbedingter Reaktionen zu verringern, sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis eine intravenöse Gabe von 100 mg Methylprednisolon erhalten, die 30 Minuten vor der Infusion von MabThera[®] beendet sein muss. Für Rituximab gilt laut Zulassungsempfehlungen, dass es erst nach Versagen eines TNF- α -Hemmers zur Anwendung kommen darf. In besonderen Situationen (z. B. Lymphom- oder TBC-Anamnese, begleitende Vaskulitis) kann aber der Einsatz auch schon direkt nach Versagen von csDMARD sinnvoll sein.

Abatacept ist bei mäßiger bis schwer aktiver RA indiziert bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD ansprechen. Es ist ein T-Zell-Kostimulations-Blocker, der in Kombination mit MTX eingesetzt wird. Orenzia[®] subkutan kann mit oder ohne intravenöse Aufsättigungsdosis (30-minütige Infusion in einer Dosierung von 500–1000 mg, je nach Körpergewicht) begonnen werden. Die Subkutan-Dosis

liegt unabhängig vom Gewicht bei 125 mg pro Woche. Falls eine einmalige intravenöse Infusion zum Behandlungsbeginn gegeben wird, sollte die erste subkutane Injektion von 125 mg Abatacept innerhalb eines Tages auf die intravenöse Infusion folgen. Die weiteren subkutanen Injektionen werden dann in wöchentlichem Abstand appliziert. Die Injektion erfolgt im 45-Grad-Winkel. Für Orenzia[®] steht auch ein Fertigtigen zur Verfügung (▣ Tab. 15.6).

Anakinra, Sarilumab und Tocilizumab

Anakinra ist ein genetisch hergestellter humaner Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist. Das Mittel wirkt nur vergleichsweise schwach und soll bei RA nur mit MTX eingesetzt werden. Hautreaktionen und Kopfschmerzen unter der Therapie sind sehr häufig, das Nebenwirkungsprofil entspricht ansonsten mit gastrointestinalen Beschwerden und erhöhter Infektionsanfälligkeit dem der anderen Biologicals.

Der monoklonale Interleukin-6-Antikörper **Tocilizumab** (RoActemra[®]) kann mit MTX kombiniert oder als Monotherapie verabreicht werden. Die Wirkung sollte nach 4–8 Wochen eintreten. Die Dosierung beträgt 8 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen als Infusion oder alternativ 162 mg (1 FS/Pen) subkutan einmal pro Woche. Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform wechseln, sollten ihre erste subkutane Dosis anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis anwenden. Nachdem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde, sollte sie vor der Injektion mindestens 25–30 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur liegen. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten erfolgen, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft.

Ein weiterer monoklonaler Interleukin-6-Antikörper ist **Sarilumab** (Kevzara[®]). Auch er kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden. Die empfohlene Dosis liegt bei 200 mg subkutan alle 2 Wochen, sie kann bei Bedarf auf 150 mg gesenkt werden. Der Vorteil gegenüber Tocilizumab liegt im längeren Applikationsintervall (▣ Tab. 15.7).



Merke

⑥ Bei der Anwendung moderner Antirheumatika ist eine ausführliche Beratung der Rheumapatienten notwendig – nicht nur durch den Arzt, sondern auch in der Apotheke. Der Patient muss mit der Handhabung vertraut sein, wissen, wie oft er injizieren soll, in welche Körperstellen und wie die Spritzen bzw. Pens richtig gelagert und entsorgt werden.

■ **Tab.15.6** Arzneistoffprofil: B- und T-Zell-Rezeptor-Antagonisten

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Rituximab (MabThera®) Durchstechflasche	2 Infusionen von 1000 mg im Abstand von 14 Tagen, evtl. Wiederholung nach 6 Monaten
Abatacept (Orencia®) FS/Pen (125 mg), Durchstechflasche (250 mg)	Initial: Kurzinfusion in Wochen 0, 2 und 4; dann alle 4 Wochen, abhängig vom KG: <60 kg: 500 mg, bis 100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg; FS/Pen 1 × pro Woche 125 mg s. c.

Besonderheiten

- **NW:** erhöhtes Infektionsrisiko, kognitive, neurologische und psychiatrische Symptome, Leukopenie, Hypertonie, Atemwegserkrankungen, Übelkeit, Erbrechen, Myalgie; Rituximab zusätzlich: infusionsbedingte Reaktionen, Hyperglykämie, Herzerkrankungen, Fieber, Schüttelfrost, selten: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; Abatacept zusätzlich: Leberfunktionsstörungen, Hautausschlag,
- **KI:** aktive schwere Infektionen, Schwangerschaft/Stillzeit, stark geschwächte Immunabwehr, Lebendimpfstoffe, gleichzeitige Kombination mit TNF- α -Antagonisten; Rituximab zusätzlich: schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV), schwere unkontrollierte Herzerkrankung,
- **WW:** Rituximab bei nachfolgender Therapie mit biologischem DMARD: steigende Rate an klinisch relevanten Infektionen; Abatacept: gleichzeitige Anwendung mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologics könnte die Wirkung auf das Immunsystem potenzieren,
- **Sonstiges:** Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (12 Monate: Rituximab, 14 Wochen: Abatacept).

■ **Tab.15.7** Arzneistoffprofil: Interleukin-Antagonisten

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Anakinra (Kineret®) FS	1 × tgl. 100 mg. s. c.; darf vor Injektion bis 12 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden
Sarilumab (Kevzara®) FS/Pen (150/200 mg)	Alle 14 Tage (150–)200 mg s. c.; darf bis zu 14 Tage bei 25 °C gelagert werden
Tocilizumab (RoActemra®) FS, Pen, Durchstechflasche	Kurzinfusion alle 4 Wochen i. v. oder 1 × pro Woche FS/Pen s. c.

Besonderheiten

- **NW:** Infektionen, Neutropenie, allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hautausschlag, Kopfschmerzen, erhöhte Leberenzymwerte; Sarilumab zusätzlich: Harnwegsinfekte; Tocilizumab zusätzlich: schwerwiegende Leberschäden, Schwindel, Hypertonie, Konjunktivitis, Mundulzera, Gastritis, abdominale Schmerzen, Hypercholesterolemie, Husten, Dyspnoe, Exanthem, Pruritus,
- **KI:** schwere Infektionen, Neutropenie, Schwangerschaft/Stillzeit, Lebendimpfungen, Kombination mit TNF- α -Antagonisten, Anakinra zusätzlich: schwere Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- **WW:** Cytochrom-P450-Substrate: Bildung von CYP450-Enzymen wird durch erhöhten Zytokinspiegel (z. B. IL-1, IL-6) während einer chronischen Entzündung unterdrückt, Erwartung: Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert sich unter der Behandlung mit einem IL-Rezeptor-Antagonisten → evtl. Dosiserhöhungen erforderlich bei Arzneimitteln, die durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden,
- **Sonstiges:** Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (3 Monate: Sarilumab, Tocilizumab).

■ **Tab.15.8** Arzneistoffprofil: Januskinase-Inhibitoren

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Baricitinib (Olumiant®) Filmtabletten	1 × tgl. (2–)4 mg, unabhängig von den Mahlzeiten
Tofacitinib (Xeljanz®) Filmtabletten, Retard-tabletten	2 × tgl. 5 mg unabhängig von den Mahlzeiten oder 1 × tgl. 11 mg retardiert
Upadacitinib (Rinvoq®) Retardtabletten	1 × tgl. 15 mg unabhängig von den Mahlzeiten
Filgotinib (Jyseleca®)	1 × tgl. 200 mg unabhängig von den Mahlzeiten

Besonderheiten

- **NW:** Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster, Hypercholesterolämie, erhöhte Leberwerte, Übelkeit, Harnwegsinfekte, Filgotinib zusätzlich: mögliche irreversible männliche Infertilität,
- **KI:** Schwangerschaft/Stillzeit, schwere Leberfunktionsstörungen, Tuberkulose, Lebendimpfstoffe,
- **WW:** Tofacitinib: Gesamtdosis halbieren bei Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) oder gleichzeitig mindestens ein Arzneimittel erhalten, das zu einer mittelstarken Hemmung von CYP3A4 und zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führt (z. B. Fluconazol); Upadacitinib mit Vorsicht anwenden bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren,
- **Sonstiges:** cave bei Patienten mit erhöhtem Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (1 Woche: Baricitinib, Filgotinib; 4 Wochen: Tofacitinib, Upadacitinib).

Beratungshinweise für Biologicals

- Wegen erhöhter Infektionsanfälligkeit Vorsicht im Kontakt mit akut erkrankten Personen,
- Grippe- und Pneumokokkenimpfung, keine Lebendimpfungen,
- bei Anzeichen eines Infekts oder Auftreten allergischer Symptome unverzüglich den Arzt aufsuchen,
- ⑦ regelmäßige Blutuntersuchungen (Blutbild, Leberwerte, Nierenfunktion),
- Aufbewahrung im Umkarton unter Lichtschutz und Lagerung im Kühlschrank (2–8 °C, nicht einfrieren),
- langsame, vorsichtige Erwärmung auf Raumtemperatur (30–60 Minuten),
- flüssige Zubereitungen nicht schütteln (sonst: Veränderung der Quartärstruktur der Proteine und Inaktivierung),
- vor Applikation Händewaschen; Injektion in intakte Haut,
- Kühlen der Einstichstelle mit einem Kühlpack vor und nach der Injektion, um allergische Reaktion zu vermeiden,
- während Therapie mit Biologicals: sichere Kontrazeption.

Zusatzempfehlungen

- Kühltaschen für Biologicals auf Reisen; Biologicals im Handgepäck aufbewahren,
- Patientenpass; ärztliches Attest und weitere Infos für Zoll bei Reisen ins Ausland,
- Entsorgungsboxen für Spritzen und Pens,
- Patienten an Kontrolltermine erinnern.

Januskinase-Inhibitoren: Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib

Januskinase(JAK)-Inhibitoren bilden die neueste Behandlungsoption bei rheumatoider Arthritis. Sie hemmen intrazelluläre Signalwege und unterdrücken somit die Bildung proinflammatorischer Zytokine. Ihr Einsatz erfolgt als Monotherapie oder in Kombination mit MTX. Ein entscheidender Vorteil gegenüber den Biologicals ist die orale Gabe. Im Gegensatz zu den TNF- α -Antagonisten kommt es allerdings unter der Therapie mit JAK-Inhibitoren zu einer erhöhten Rate an Varizella-Zoster-Reaktivierungen. Hier bietet die Immunisierung mit dem Totimpfstoff Shingrix® guten Schutz.

Während sich die Wirkung von **Upadacitinib** (Rinvoq®) und **Filgotinib** (Jyseleca®) auf JAK1 beschränkt, hemmt **Baricitinib** (Olumiant®) JAK1 und JAK2. Die empfohlene Dosis dieses Wirkstoffs beträgt 1 × tgl. 4 mg. Patienten ab 75 Jahren oder mit chronischen bzw. wiederkehrenden Infekten in der Vorgeschichte sollten

nur 2 mg unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen, ebenso Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktionsstörung und bei gleichzeitiger Probenecid-Einnahme.

Die Dosis des JAK1- und -3-Inhibitors **Tofacitinib** (Xeljanz®) liegt bei 2-mal tgl. 5 mg bzw. einmal tgl. 11 mg als retardierte Darreichungsform. Die Patienten sind bei der Gabe von Tofacitinib auf Anzeichen einer Lungenembolie zu überwachen (■ Tab. 15.8). Laut Fachinformation besteht zudem ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse sowie für Tumoren.

Therapie-Deeskalation

Soll eine Therapie deeskaliert werden, muss dies nach dem Ausschleichen der Glucocorticoide erfolgen und eine anhaltende Remission über 6 Monate bestehen. Eine Deeskalation sollte grundsätzlich in Form eines „Tapering“ (Dosisreduktion) oder „Spacing“ (Verlängerung der Applikationsintervalle) erfolgen und der Krankheitsverlauf dabei engmaschig beobachtet werden. Ein sofortiges Absetzen der Medikation wird nicht empfohlen, um die Remission nicht zu gefährden.

15.2 Arthrose

Dr. Ines Winterhagen

15.2.1 Grundlagen

Arthrose ist weltweit die häufigste degenerative Gelenkerkrankung. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, die meisten Patienten sind jedoch über 60 Jahre alt. Bisher wurde die Komplexität des Krankheitsgeschehens unterschätzt. So liegen der Arthrose nicht allein Abnutzungserscheinungen am Knorpelgewebe zugrunde, es spielen auch synoviale Entzündungsprozesse eine entscheidende Rolle. Die häufigsten Risikofaktoren sind: Übergewicht, gelenkbelastende Tätigkeiten mit sich wiederholenden Bewegungsabläufen, Fehlstellungen der Gelenke, bestimmte Sportarten, vorausgegangene Gelenksverletzungen und eine genetische Disposition.

15.2.2 Symptomerfassung und Grenzen der Selbstmedikation

Es lassen sich 3 Arthrostadien unterscheiden: Bleibt die Knorpeldegeneration ohne klinische Beschwerden, spricht man von einer stummen, in entzündlichen Episoden von einer aktivierten Arthrose. Daneben zeichnet sich die klinisch manifeste, dekompenzierte Arthrose durch Dauerschmerz aus. Leitsymptome der degenerativen Erkrankung sind Schmerzen bei Bewegung des betroffenen Gelenks v. a. zu Bewegungsbeginn (Anlaufschmerz), Bewegungseinschränkungen, Wetterfühligkeit und ein hörbares Knirschen der Gelenke. Bei einer

aktivierten Arthrose kommt es zusätzlich zum Anschwellen des Gelenks mit Gelenkerguss und Überwärmung.

Nicht jede Arthrose bedarf einer ärztlichen Therapie (● Abb. 15.5). Erst wenn Gelenkschwellungen oder Schmerzen auftreten und sich durch Selbstmedikation nicht ausreichend lindern lassen, wird ein Arztbesuch erforderlich. Die Therapie der Arthrose stützt sich auf 3 Säulen: die nichtmedikamentöse (Physiotherapie, Patientenschulung, physikalische Maßnahmen), die medikamentöse sowie die operative Therapie mit Endoprothetik. Im Vordergrund der Behandlung stehen Schmerzlinderung, Erhalt der Gelenkfunktion sowie eine Verlangsamung der Arthroseprogression. Da die meisten Patienten älter sind und die Arthrosebehandlung eine Langzeittherapie ist, müssen Komorbiditäten unbedingt berücksichtigt werden. Je nach Schweregrad der Erkrankung kommen verschiedene Pharmaka zum Einsatz:

- topisch anwendbare Antiphlogistika und Hyperämika,
- NSAR bzw. Coxibe,
- Opioide und Nichtopioide,
- Chondroprotektiva.

15.2.3 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Bei der Arthrose gilt es, den Teufelskreis aus zunehmendem Körpergewicht, abnehmender Mobilität aufgrund arthrosebedingter Schmerzen und fortschreitender Erkrankung mit weiterem Verschleiß und Schmerzen zu durchbrechen. Daher zählen zu den nicht pharmakologischen Maßnahmen Gewichtsreduktion (bei Gon- und Coxarthrosen) sowie regelmäßige Übungen zur Verbesserung des Bewegungsumfanges und Kräftigung der Muskulatur. Geeignet sind Sportarten mit gleichmäßigen Bewegungsabläufen wie Schwimmen, Radfahren, Wandern oder Gymnastik. Einige Patienten benötigen orthopädische Schuhe mit Pufferabsätzen, die den Druck auf die Gelenke abfedern sowie eine Schuhinnen- bzw. -außenranderhöhung. Schienen und Orthesen können bei Rhizarthrosen eingesetzt werden. Zudem lindern physikalische Anwendungen wie Balneotherapie oder lokale Wärmeapplikation im nicht entzündeten Stadium die Beschwerden. Bei Arthrosen der Hände hilft vor allem morgens Bewegung in warmem Wasser bzw. Kneten von warmem Moor oder Fango.



Merke

Patienten sollten ihre Gelenke auf keinen Fall nur schonen, sondern auf ein geeignetes Maß an Be- und Entlastung achten.

Kundin, Mitte 70, verlangt Voltaren® forte Schmerzgel und Voltaren® dolo 25 mg Tabletten

Fragen	Hinterfragen der Eigendiagnose oder des Arzneimittelwunschs	Für wen?	Für sie selbst
		Beschwerden?	Schmerzen in den Knien, geschwollenes rechtes Knie
		Wie oft?	Beschwerden v. a. bei nasskaltem Wetter, Anlaufschmerz
	Auswahl bzw. Beurteilung des Arzneistoffs und des Fertigarzneimittels	Ist das gewünschte Arzneimittel für die Behandlung geeignet?	Ja
		Gibt es weitere Erkrankungen?	Ja, Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2
		Werden weitere Arzneimittel eingenommen?	Schmerzbehandlung: Ibuprofen, 2 × 600 mg täglich, Wirkung des Analgetikums nicht ausreichend, außerdem Ramipril comp. 5/12,5 mg Metformin 1000 mg
Entscheiden	Selbstmedikation möglich?	Sind Grenzen der Selbstmedikation überschritten oder gab es schon eine ärztliche Behandlung?	Selbstmedikation begrenzt möglich, aber Hinweis auf Arztbesuch: Ibuprofen nicht mit Voltaren® dolo 25 mg kombinieren; Arzt sollte Analgetikatherapie anpassen oder umstellen, da Patientin weiterhin unter starken Schmerzen und Schwellungen leidet
Informieren	Information zum Arzneimittel und zur Abgabe	Anwendung Voltaren® forte Schmerzgel: 2-mal täglich einreiben und leicht einmassieren, Nebenwirkungen können sich verstärken bei gleichzeitiger Anwendung topischer und oraler NSAR	
	Grenzen der Selbstmedikation	Bei starken Schmerzen, Fieber > 39 °C oder Bewegungseinschränkungen den Arzt aufsuchen	

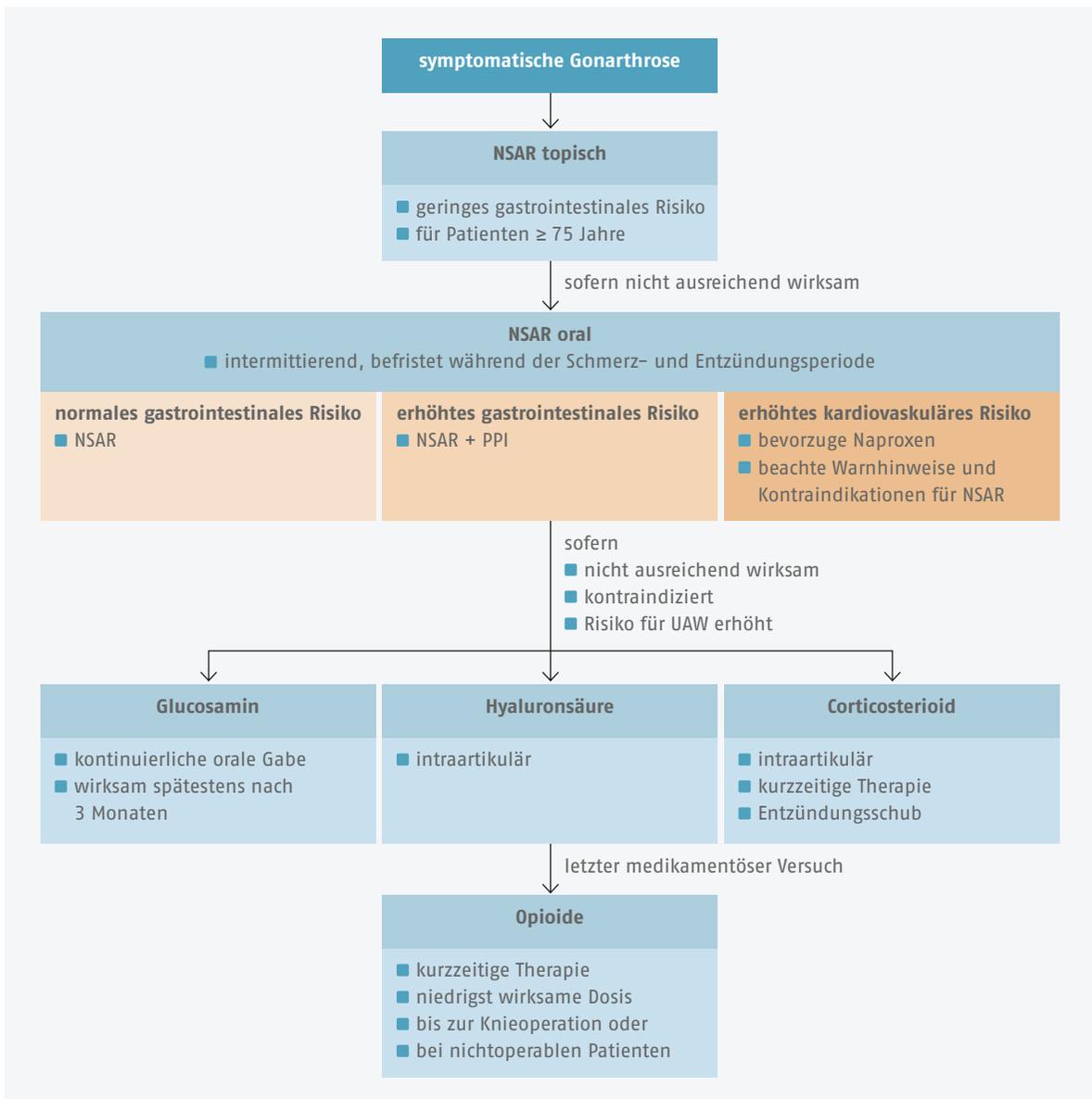
• Abb. 15.5 Beratungsschema: Patientin mit Eigendiagnose Gelenkbeschwerden

15.2.4 Selbstmedikation

Topische NSAR

Zur Analgesie und Funktionsverbesserung bei Kniearthrose sollte an erster Stelle die topische Applikation von NSAR erwogen werden – bevorzugt bei älteren Patienten (≥75 Jahre), da mit geringeren gastrointestinalen Wirkungen als unter oraler NSAR-Gabe zu rechnen ist. Per kutan applizierte Antiphlogistika erreichen zwar in den Gelenken selbst keine ausreichenden Wirkspiegel, sie können jedoch in periartikuläre Schichten penetrieren. Zudem kann oft Linderung durch einen reinen Massageeffekt bei der Einreibung erzielt werden. Topische NSAR

wie Diclofenac (Voltaren® Schmerzgel) oder Ibuprofen (proff® Schmerz-Creme) können allein oder in Kombination mit oralen Analgetika angewendet werden. Nur über eine regelmäßige, mehrmals tägliche Anwendung ist eine Reduktion der oralen NSAR-Dosen möglich. Neben den klassischen NSAR stehen auch pflanzliche Zubereitungen zur Verfügung (z. B. Beinwell-Extrakt in Kytta® Schmerzsalbe, Arnika in Doc® Arnika Creme). Bei nicht entzündeten Arthrosen können wärmende Salben mit hyperämisierenden Zusätzen wie Benzylnicotinat oder Capsaicin eingesetzt werden, in entzündlichen Phasen Gele mit Mentholzusatz (► Kap. 3.3.2).



● Abb. 15.6 Therapie der Arthrose

Paracetamol

⑧ Gemäß aktueller Leitlinie zeigt Paracetamol bei Patienten mit Gon- und Coxarthrose keine klinisch signifikante schmerzlindernde Wirkung. (● Abb. 15.6).

15.2.5 Ärztliche Therapie

NSAR

NSAR kommen aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung besonders bei entzündungsbedingten Arthroseschmerzen zum Einsatz. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen ist die Einzeldosis so niedrig wie möglich zu wählen. Die Therapie sollte nur befristet während der Schmerzepisoden erfolgen bzw. ausreichend lang bei

Entzündungssymptomen. Bei NSAR-Gabe an Patienten > 60 Jahre ist die Dosis anzupassen, zudem sind regelmäßige Kontrollen des Gastrointestinaltrakts (GIT), des Blutdrucks und der Nierenfunktion durchzuführen. Bei hohem Risiko für GIT-Komplikationen empfiehlt es sich, NSAR mit Protonenpumpen-Inhibitoren zu kombinieren oder alternativ selektive COX-2-Hemmer anzuwenden (► Kap. 3.2, Schmerz). Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie) sollten NSAR nur nach strenger Indikationsstellung so niedrig und so kurz wie möglich angewendet werden. Hierbei ist die bevorzugte Gabe von Naproxen zu erwägen.

▣ **Tab.15.9** Arzneistoffprofil: COX-2-Hemmer

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Etoricoxib (Arcoxia®)	Arthrose: 30 (–60) mg/d, rheumatoide Arthritis: 60 (–90) mg/d
Celecoxib (Celebrex®)	Arthrose und rheumatoide Arthritis: 200 (–400) mg/d, aufgeteilt auf 2 ED

Besonderheiten

- **NW:** Magen und Darm: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Ulzera; allergische/pseudoallergische Reaktionen: Exanthem; Husten, Rhinitis; Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen; Blutdruckanstieg, Herzinsuffizienz; Etoricoxib auch: Arrhythmien; Bronchospasmus; Anstieg der Leberenzyme,
- **KI:** schwere Herzinsuffizienz (NYHA III bis IV), koronare Herzerkrankung; periphere arterielle Verschlusskrankheit; zerebrovaskuläre Erkrankungen; nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie; aktive Ulzera oder gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen; Asthma, Analgetikaintoleranz; schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Schwangerschaft/Stillzeit,
- **WW:** Lithium: erhöhte Lithiumkonzentration; Wirkung erniedrigt, renale NSAR-NW erhöht; orale Antikoagulantien: Prothrombinzeit verlängert; Diuretika: Diuretika-Wirkung erniedrigt; Etoricoxib plus MTX: Methotrexat-Elimination erniedrigt; Etoricoxib plus orale Kontrazeptiva: erhöhte NW der Kontrazeptiva; Celecoxib plus CYP2D6-Substrate wie SSRI, Neuroleptika, Antiarrhythmika: erhöhte Wirkung dieser Substrate.

COX-2-Hemmer (Cyclooxygenasehemmer, Coxibe)

⑨ Coxibe bieten sich als Alternative zu NSAR an, sowohl zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, als auch zur Behandlung aktivierter Arthrosen, um Schmerzen und Schwellungen rasch zu lindern. Selektive COX-2-Hemmer zeigen hinsichtlich GIT-Beschwerden und Plättchenhemmung ein besseres Sicherheitsprofil als die NSAR. Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen sollten hingegen nicht mit Coxiben therapiert werden. Bezüglich der Nierentoxizität schneiden Coxibe nicht besser ab als die nichtselektiven NSAR. Daher sollte bei Patienten mit einem Risiko für eine Einschränkung der Nierenfunktion der Einsatz von Coxiben sehr sorgfältig abgewogen werden. Generell sind die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame Tagesdosis zu wählen (▣ Tab.15.9).

Metamizol, Tramadol und Tilidin

Metamizol kann speziell bei stummen Arthrosen bei älteren Personen und Risikopatienten als Ersatz für NSAR eingesetzt werden, ist allerdings für die Behandlung der Arthrose nicht zugelassen. Unter Metamizol-Einnahme sind keine gastrointestinales und kardiovaskulären Probleme zu erwarten, allerdings sind Interaktionen mit ASS 100 und somit eine möglicherweise eingeschränkte Thrombozytenaggregationshemmung zu beachten (► Kap. 3.2, Schmerz). Nachteile bestehen in der kurzen Halbwertszeit und dem Agranulozytoserisiko. Opioide der Stufe 2, **Tramadol** oder **Tilidin**, sollten

bei Arthroseschmerzen nur dann zum Einsatz kommen, wenn andere Maßnahmen wie die Gabe von NSAR oder operative Maßnahmen nicht möglich sind oder andere Komorbiditäten keine andere Wahl zulassen. Die Opioid-Behandlung sollte nur kurzfristig in der niedrigsten, wirksamen Dosis erfolgen, alle 12 Stunden nach einem festen Zeitschema. Zwar zeichnen sich Opioide durch eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit aus, nachteilig dagegen ist der zentralnervöse Effekt mit vermehrter Sturzneigung, Schwindel und Gleichgewichtsstörung. Zu beachten ist weiterhin, dass sowohl Metamizol als auch Opioide keine oder kaum antiphlogistische Wirkung besitzen, da sie überwiegend zentral wirken. Im Gegensatz zu den Empfehlungen der EULAR (European League against Rheumatism) attestiert die OARSI-Leitlinie (Osteoarthritis Research Society International) den Opioiden eine unzureichende Datenlage bei Arthrose.

15.2.6 Weitere Therapieoptionen

Hyaluronsäure

Hyaluronsäure (HA) wird als intraartikuläre Injektion (Hya-ject®, Ostenil®, Synvisc®) zur symptomatischen Behandlung von Arthrosen eingesetzt. Trotz einer Vielzahl an wissenschaftlichen Untersuchungen ist die Wirksamkeit dieser Therapieform nach wie vor umstritten. Auf jeden Fall stellt die HA-Anwendung eine Behandlungsalternative für Patienten mit NSAR-Kontraindikationen dar und kann zu einem verminderten Verbrauch an NSAR führen. Hyaluronsäure-Präparate

werden in Deutschland meistens als Medizinprodukte vermarktet. Einige sind assoziiert mit anderen Molekülen (Mannitol, Sorbitol, Chondroitinsulfat), die in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt werden.

Chondroitinsulfat und Glucosamin

⑩ Für Substanzen mit Anspruch auf Chondroprotektion wie Chondroitinsulfat und Glucosamin wurde der Begriff „slow acting drugs in osteoarthritis“ geprägt. Die Datenlage zur symptomlindernden (analgetischen, funktionsverbessernden) Wirkung dieser Präparate ist widersprüchlich. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keinen sicheren Beleg für eine chondroprotektive Wirkung bei Arthrose. Dennoch kann sich der versuchsweise Einsatz vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung lohnen. Zubereitungen mit D-Glucosaminsulfat können z. B. bei milden Formen der Kniearthrose angewendet werden (z. B. dona[®]: 1500 mg pro Tag, Wirkungseintritt meist erst nach 3 Monaten).

Glucocorticoide

Intraartikuläre Injektionen werden bei Gelenkerguss oder moderater bis schwerer Arthrose eingesetzt und führen zu einer ca. 4–8 Wochen anhaltenden Schmerzreduktion. Die Corticoide sollten nur kurzzeitig und nicht mehr als viermal pro Jahr in einem Mindestabstand von vier Wochen in das betroffene Gelenk appliziert werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, das Gelenk nach der Injektion für mehrere Tage zu schonen.

Sonstige Präparate

Phytotherapeutika zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen enthalten vor allem Teufelskralle (z. B. Sogoon[®]) oder Brennnesselkrautextrakt (Rheuma-Hek[®], Hox-alpha[®]). Sie können ebenso wie Vitamin E keine Symptomlinderung gegenüber Placebo erreichen. Zudem stehen zahlreiche Homöopathika (Zeel[®] comp N, Arthrokatt[®]) zur Verfügung, darüber hinaus auch verschiedene Nahrungsergänzungsmittel und diätetische Produkte (z. B. Kollagen-Hydrolysat in CH-Alpha[®] oder Glucosamin- und Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure und Kollagenhydrolysat in Orthomol[®] arthro plus). Ein weiterer Therapieversuch kann mit einer systemischen Enzymtherapie (Wobenzym[®], Phlogenzym[®]) unternommen werden. Eine deutliche Besserung setzt erst nach 2–3 Monaten ein. Die Anfangsdosis sollte hoch gewählt werden (in der 1. Woche 2 × tgl. 6 Tabletten, Erhaltungsdosis 6–8 Wochen: 2 × tgl. 3 Tabletten) und die Einnahme muss auf nüchternen Magen erfolgen. Auch hier sind die Daten insgesamt wenig aussagekräftig.

Zusatzempfehlungen

- Tablettenteiler, Pillendrucker (aufgrund der taktilen Beeinträchtigung des Patienten),
- Fango, Knautschball,
- Knieorthesen bei sportlicher Betätigung.

15.3 Gicht

Kai Girwert

15.3.1 Grundlagen

⑪ Die Gicht(arthritis) ist labordiagnostisch durch erhöhte Serumharnsäurewerte (Hyperurikämie) gekennzeichnet und manifestiert sich bei Betroffenen durch Ablagerungen von Uratkristallen in Geweben und Gelenken als akuter Gichtanfall oder chronische Gicht. In Deutschland sind von dieser häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankung besonders Männer betroffen. Die Prävalenz liegt bei Ihnen bei etwa 1–2 % und steigt mit zunehmendem Alter (>65. Lebensjahr) auf Werte von ca. 7 % an. Frauen weisen häufiger einen weniger gefährdenden Lebensstil auf und sind durch die höheren Spiegel weiblicher Hormone bis in die Wechseljahre vor einer Krankheitsmanifestation geschützt. Die Ziele im Rahmen der Therapie sind eine dauerhafte Senkung der Serumharnsäurewerte, die Vermeidung von akuten bzw. dauerhaften Schmerzzuständen und organischen Schäden. Die Adhärenz der Patienten für diese therapeutischen Vorgaben ist häufig unzureichend. Dabei fehlen eine systematische Anleitung der Patienten, um das Verständnis für die Krankheit und ihre Therapie zu fördern sowie ein zeitweise nicht vorhandener Leidensdruck mit mangelnder Bereitschaft zur Lebensstilanpassung. Dieses Zusammenspiel lässt die Gicht immer wieder akut auftreten und mit der Zeit fortschreiten.

15.3.2 Ärztliche Diagnostik

Ein Blutbild durch Haus- oder Facharzt kann eine asymptomatische Hyperurikämie ($\geq 6,8$ mg/dl) aufdecken. Oberhalb dieses Werts lagert sich die Harnsäure in Form von Uratkristallen in Geweben und Gelenken ab. Mögliche Ursachen für die Hyperurikämie können insbesondere eine körpereigene Überproduktion (10 % der Patienten), eine nachlassende Nierenfunktion (90 % der Patienten) und eine erhöhte Zufuhr purinreicher Nahrung sein. Hierzu zählen Innereien, Fleisch, Wurst, Geflügel (vor allem mit Haut), Krustentiere und bestimmte Fischarten.



● Abb. 15.7 Gichtanfall großer Zeh

Krankheitsbegünstigende Faktoren

Vermehrte Harnsäurebildung

- Erhöhte Zufuhr purinreicher Kost und vermehrter Alkoholkonsum,
- vermehrter Zellaabbau durch Leukämie oder zytotoxische Therapie,
- vermehrter Zellaabbau durch schnellen und starken Gewichtsverlust,
- seltene genetisch bedingte veränderte metabolische Aktivität von Enzymen im Purinstoffwechsel: Lesch-Nyhan-Syndrom u. a.

Verminderte Ausscheidung

- Jegliche Form der Niereninsuffizienz,
- genetische Polymorphismen an URAT-1 und SCL 2A9,
- Diuretika und ASS (ASS daher nicht zur Akuttherapie geeignet!).

Die Kristallisation begünstigende Faktoren

- Abfallende pH-Werte: Infektionen, körperliche Überanstrengung, metabolische Entgleisungen, Hypoxie,
- niedrige Körpertemperatur.

⑫ Diese bloße labordiagnostische Feststellung wirkt auf den Patienten wenig bedrohlich. Das ändert sich mit dem ersten Auftreten eines akuten Gichtanfalls. Eine massive Entzündungsreaktion entwickelt sich innerhalb von Stunden. Überwärmung, Schwellung, Rötung und ein extremer Schmerz inklusive Berührungsempfindlichkeit quälen die Patienten. Bei 90 % der Betroffenen ist nur ein Gelenk beteiligt. Das Großzehengrundgelenk ist die häufigste Lokalisation (●Abb. 15.7). Mittelfuß, Sprunggelenk, Achillessehne, Knie, aber auch Finger und Ellenbogengelenk kann es ebenso treffen. In der hausärztlichen Versorgung wird die Diagnose in erster Linie durch die charakteristische Symptomatik und ein Anamnesegespräch gestellt.

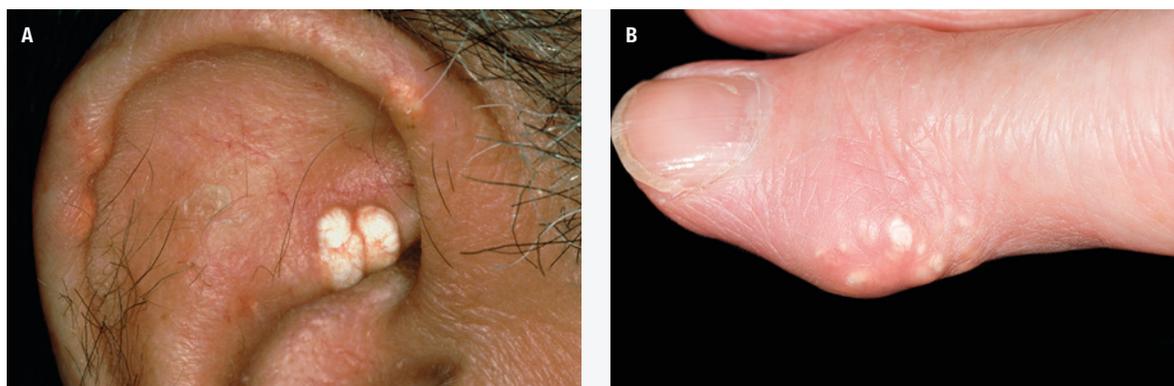
⑬ Eine Blutabnahme kann zusätzliche Informationen bringen, jedoch ist zu berücksichtigen, dass laut Studien bei 14,2 % der Patienten im akuten Anfall Werte $< 6 \text{ mg/dl}$ beobachtet wurden. Bei rheumatologischen Fachärzten gilt die Gelenkpunktion mit mikroskopischem Nachweis von Kristallen in der Gelenkflüssigkeit als Goldstandard. Ebenso können die Sonographie oder eine computertomographische Aufnahme bei unklarer Symptomatik helfen. Die schmerzhafte Arthritis kann von Fieber und Krankheitsgefühl begleitet sein. Liegt in der Apotheke der Verdacht eines ersten Gichtanfalls vor, ist der Patient zur Abklärung und Therapieeinleitung an den behandelnden Arzt zu verweisen. Eine leitliniengerechte Therapie mit Mitteln der Selbstmedikation ist nicht möglich. Nichtsdestotrotz ist eine gewisse Linderung mit niedrigeren Dosierungen von Ibuprofen, Naproxen oder Diclofenac aus dem Bereich der Selbstmedikation bis zum Arztbesuch zu erzielen.

Praxistipp

Fragen an den Kunden mit Verdacht auf einen Gichtanfall in der Apotheke

- Das Geschlecht des Patienten ist zu erfragen.
- Welche und wie viele Gelenke sind betroffen?
- Gab es Gichtanfälle in der Vergangenheit?
- Die Schmerzintensität bzw. -qualität und der zeitliche Verlauf sind zu ermitteln.
- Gab es ein traumatisches Ereignis?
- Gab es krankheitsfördernde Ereignisse in den letzten Tagen?
- Liegen bekannte erhöhte Harnsäurewerte vor?

Werden die Harnsäurewerte in der Folge nicht dauerhaft und bedeutend unter $\leq 6,8 \text{ mg/dl}$ gesenkt, nehmen die Ablagerungen im Körper zu und es entwickelt sich aus der akuten arthritischen Symptomatik eine systemische Erkrankung. Tastbare Ablagerungen, sogenannte Tophi (●Abb. 15.8), und eine Einschränkung der Gelenk- und Nierenfunktion sind möglich. Da die genetische Ausprägung der Stoffwechselprozesse nicht therapeutisch beeinflussbar ist, sollten Therapeuten und Patienten sich über beeinflussbare, sekundäre Faktoren im Klaren sein. Der Patient kann eine Zufuhr an Purinen über die Ernährung einschränken, Arzt und Apotheker können hinterfragen, ob Arzneimittel zum Einsatz kommen, die zu einer Hyperurikämie beitragen und ob diese zwingend erforderlich sind. Der Erhalt der Nierenfunktion trägt im Wesentlichen zur Ausscheidung der Harnsäure bei. Im aktuellen Vorschlag zur Stadieneinteilung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wird der kontinuierliche Krankheitsprozess betont. Eine Therapie sollte mit dem ersten gesicherten Gichtanfall eingeleitet



○ Abb. 15.8 A Harnsäureablagerungen am Ohr, B am Finger

werden. Allerdings werden nur etwa 10 % der Menschen mit Hyperurikämie symptomatisch.

Vorschlag zur Stadieneinteilung der chronischen Gicht (DGRh)

- Stadium A: Hyperurikämie,
- Stadium B: mikroskopischer oder bildgebender Nachweis von Uratkristallansammlungen,
- Stadium C: Uratkristallansammlungen mit Symptomen akuter Gichtanfälle,
- Stadium D: fortgeschrittene Gicht.

15.3.3 Therapie des Gichtanfalls und der chronischen Gicht

Die 3 wesentlichen Bausteine der erfolgreichen Gichttherapie sind die Therapie des akuten Krankheitsgeschehens, die zielgerichtete dauerhafte Senkung der Serumharnsäure auf Werte $< 6,0$ mg/dl und eine Anpassung der Lebensgewohnheiten.

Gichtanfall

⑭ Zur Behandlung des Gichtanfalls stehen NSAR (Tab. 15.10), Corticoide (Tab. 15.11) – allein oder in Kombination, Colchicin (Tab. 15.12) und als Mittel der Reserve der Interleukin-1 β -Antikörper Canakinumab (Tab. 15.13) zur Verfügung. Letzterer ist extrem teuer und nur bei Therapieresistenz und Kontraindikation gegenüber allen anderen Wirkstoffen indiziert. Alle sollten möglichst früh eingesetzt werden, um das Entzündungsgeschehen zu durchbrechen. Ziel ist eine deutliche Schmerzreduktion innerhalb der ersten 24 Stunden. Die NSAR werden dabei in maximaler Höhe dosiert, eine Corticoidgabe kann peroral oder intraartikulär erfolgen. Bei beiden Wirkstoffklassen ist das Risiko gastrointestinaler Ulzera zu berücksichtigen, sodass der Einsatz eines Protonenpumpen-Inhibitors

erwogen werden kann. Der Mitosehemmstoff Colchicin wird inzwischen aufgrund seiner Toxizität vorsichtiger dosiert als früher. Eine typische UAW und zugleich Zeichen einer Überdosierung kann einsetzender Durchfall sein. Die Therapieoptionen gelten als gleichermaßen wirksam. Die Auswahl findet unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen, Wechselwirkungen mit deren Therapeutika und patientenindividueller Erfahrung statt. Ohne eine Akuttherapie klingt der Gichtanfall oft im Rahmen von 14 Tagen ab. Als häufiges Auftreten gelten ein bis 2 Gichtanfälle pro Jahr.

Therapie der chronischen Gicht

⑮ Eine rein labordiagnostische Hyperurikämie bedarf nicht zwingend einer Therapie. Indikationen zur Initiierung einer harnsäuresenkenden Dauertherapie sind ein gesicherter Gichtanfall, Nierensteinbildung (Nephrolithiasis) oder chronische Arthritis samt nachweisbarer Ablagerungen. Eine Verminderung der Entstehung der Harnsäure (Urikostatika) oder Förderung der Elimination dieser (Urikosurika) sind die bestimmenden Therapieprinzipien die Harnsäure dauerhaft unter Werten von $< 6,0$ mg/dl zu halten. Die beiden verfügbaren **Urikostatika** (Tab. 15.14) sind Allopurinol und Febuxostat. Sie hemmen das Enzym Xanthinoxidase, das im Körper die Bildung von Harnsäure aus den Purinkörpern über die Zwischenstufen Xanthin und Hypoxanthin katalysiert. Diese sind leichter über die Niere ausscheidbar und bilden nicht die kritischen Natriumuratkristalle. Das Mittel der Wahl ist Allopurinol obwohl seltener die Zielwerte erreicht werden als unter Febuxostat (Cochrane Review: 38 % zu 70 %). Allopurinol wird in Deutschland selten über 300 mg dosiert und wird dann 1-mal tgl. dosiert. Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion erfordern. Jedoch bedeutet eine geringere Dosis auch eine geringere Wirkung, während höhere Harnsäurewerte die Niere gefährden. Eine charakteristische UAW sind verschiedenartige Hautreaktionen, die von einem milden Juckreiz und Rötungen bis zur Lebensbe-

■ **Tab.15.10** Arzneistoffprofil: NSAR. Einnahme bis zum Abklingen der akuten Schmerzen.

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Ibuprofen 2400 mg	Aufgeteilt auf 3–4 Einzeldosen
Diclofenac 150 mg	Aufgeteilt auf 1–3 Einzeldosen
Naproxen 1000 mg	2 × tgl. 500 mg
Etoricoxib 120 mg	1 × tgl. 120 mg

Besonderheiten

- **NW:** Magenschmerz, Ulkusneigung, Blutungen, Auslösen von Asthmaanfällen, Verlängerung der Blutungszeit, kardiovaskuläre Komplikationen (Herzinsuffizienz, KHK), Blutdruckerhöhung, Verschluss des Ductus arteriosus botalli, Wehenhemmung,
- **KI:** gastrointestinale Ulzera, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, kardiale Vorerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz und KHK) insbesondere bei Coxiben und Diclofenac, Störung der Blutbildung und Asthma,
- **WW:** verstärkte Wirkung oraler Antikoagulanzen, verminderte Blutdrucksenkung der Antihypertensiva, Verschlechterung der Nierenfunktion insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern und Diuretika, erhöhte Blutungs- und Ulkusneigung in Kombination mit Corticoiden,
- **Sonstiges:** im Rahmen des metabolischen Syndroms muss eine klare Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden, je nachdem, ob Nierengesundheit und kardiale Vorbelastung eine kurzfristige, aber hochdosierte Therapie zulassen.

■ **Tab.15.11** Arzneistoffprofil: Prednisolon

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Prednisolon	40 mg Prednisolon, morgens von 6–8 Uhr, 5 Tage

Besonderheiten

- **NW:** Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, diabetische Stoffwechsellage, Erhöhung des Augeninnendrucks, Augentrübung, Hypertriglyceridämie, erhöhte Infektionsneigung, Hypokaliämie, Ödemneigung, Abnahme der Knochendichte, erhöhte gastrointestinale Ulkusneigung,
- **KI:** keine strikten Kontraindikationen; Warnhinweise ergeben sich aus den aufgeführten NW,
- **WW:** Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung der Antidiabetika, erhöhte Blutungs- und Ulkusneigung in Kombination mit NSAR, Alkohol, Antikoagulanzen, TAH, verstärkte Hypokaliämie unter Schleifen- und Thiazid-diuretika und Laxanzen; durch Hypokaliämie verstärkte Herzglykosidwirkung, Blutbildveränderungen unter ACE-Hemmer-Gabe, Gefährdung der Sehnenstabilität unter Fluorchinolonen, verminderte körpereigene Abwehr bzw. Infektanfälligkeit unter Immunsuppressiva, verstärkte Wirkung von Muskelrelaxanzen, geringere Wirkung von Praziquantel, (Hydroxy-)Chloroquin und Mefloquin: (Kardio-)Myopathie,
- **Sonstiges:** der blutzuckererhöhende Effekt der morgendlichen Einnahme wird meist erst am Abend auffällig; Prednisolon und NSAR: z. B. 2 × tgl. 500 mg Naproxen; Prednisolon: Startdosis 40 mg, täglich um 10 mg reduzieren.

▣ Tab. 15.12 Arzneistoffprofil: Colchicin

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Colchicin	Initial 1 mg, in der Folge 2–3 × tgl. 0,5 mg; Gesamtdosis je Gichtanfall: 6 mg

Besonderheiten

- **NW:** Blutbildstörungen, leichte bis schwerste Hautreaktionen (Stevens–Johnson–Syndrom), Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerz, erhöhte Leberenzyme, muskuläre Schäden, Nierenschäden, Haarausfall, Nagelwachstumsstörung,
- **KI:** Männer mit Zeugungswunsch (Samenschädigung), Frauen mit Kinderwunsch (Teratogenität), schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Anämie, kombinierte Gabe von potenten P-gp- und Cyp3A4-Hemmern, Multimorbidität,
- **WW:** Toxizitätserhöhung durch CYP3A4- und P-gp-Hemmer und Grapefruit, verstärkte Blutbildschädigung bei Kombination mit Stoffen gleicher Schädigung (z. B. Clozapin), Rhabdomyolysegefahr unter Statintherapie.

▣ Tab. 15.13 Arzneistoffprofil: Canakinumab

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Canakinumab (Ilaris®)	150 mg als einmalige Injektion

Besonderheiten

- **NW:** Hypersensitivitätsreaktion, Infektionen der oberen Atemwege, Gastroenteritiden, Vaginalmykosen, Harnwegsinfektionen, Schwindel, Reflux, Reaktion an der Injektionsstelle, Rückenschmerzen, Leukopenie, Neutropenie,
- **KI:** aktive, schwere Infektion,
- **WW:** TNF- α -Blocker: schwere Infektionsneigung,
- **Sonstiges:** Mittel der Reserve, wenn Gichtanfälle wiederholt und belastend auftreten und alle anderen Akuttherapeutika nicht eingesetzt werden dürfen oder nicht vertragen werden (extrem teuer).

drohlichkeit (Stevens-Johnson-Syndrom, ► Kap. 8.6) reichen können. Das Risiko steigt mit nachlassender Nierenfunktion und ist in den ersten Behandlungswochen besonders groß. Auch unter Febuxostat sind diese möglich. Gegen dessen Einsatz sprechen der höhere Preis und die Veröffentlichung der CARES-Studie im Jahr 2019. In dieser erhöhte der Einsatz von Febuxostat die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität von kardiovaskulär vorbelasteten Patienten im Vergleich zu Allopurinol. Ein reales Risiko bei Gichtpatienten, die häufig weitere Faktoren des metabolischen Syndroms aufweisen.

Die **Urikosurika** (▣ Tab. 15.15) Benzbromaron und Probenecid sind Mittel der Reserve. Benzbromaron weist eine Lebertoxizität auf, Probenecid interagiert mit einer Vielzahl anderer Arzneien, in dem deren renale Elimination vermindert wird. Bei beiden Substanzen ist der Patient auf eine ausreichende Trinkmenge hinzuweisen, um die Harnsäure in Lösung zu halten. Ihre Wirkung nimmt mit nachlassender Nierenfunktion ab.

Vitamin C wird mit einer niedrigen Evidenz ein leichter harnsäuresenkender Effekt zugesprochen. Aufgrund seiner Ungefährlichkeit kann es therapiebegleitend eingesetzt werden.

Grundsätzlich ist es möglich, dass durch Aufnahme einer harnsäuresenkenden Therapie Harnsäuredepots mobilisiert werden und ein weiterer Gichtanfall auftritt. Trotzdem kann inzwischen der Start einer harnsäuresenkenden Therapie auch im akuten Stadium in Erwägung gezogen werden. Hierdurch steigt das Risiko nicht beträchtlich, aber die Hoffnung auf eine höhere Therapietreue besteht. Bei Angst vor einem neuen Anfall können prophylaktisch niedrigdosiert NSAR oder Colchicin über Wochen bis Monate verabreicht werden.

3 Monate nach Therapiestart sollten die Harnsäurewerte überprüft und die Therapie gegebenenfalls angepasst werden. Die Therapie wird bis zur Auflösung aller Harnsäureablagerungen fortgeführt und 5 Jahre darüber hinaus. Die Auflösung ist bei Werten <6,0 mg/dl

■ **Tab. 15.14** Arzneistoffprofil: Urikostatika

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Allopurinol (Zyloric®)	Bis zu 800 mg tgl.; bei Dosierungen bis 300 mg als Einmalgabe nach einer Mahlzeit
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: leichte bis sehr schwere Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Leberwerterhöhungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blutbildveränderungen, ■ KI: Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min; mit Vorsicht unter starken Leberschädigungen und bereits vorliegenden Blutbildstörungen, ■ WW: Wirkverlängerung von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin erfordert Senkung der Dosis auf 25 % der gebräuchlichen Dosis, Wirkabschwächung durch Urikosurika und Salicylate, vermehrte Hautausschläge unter Ampicillin/Amoxicillin/ACE-Hemmern, Zunahme der Blutungsneigung unter Cumarinen, Wirkerrhöhung Theophyllin, Blutbildschäden unter Zytostatika, Wirkerrhöhung von Ciclosporin. 	
Febuxostat (Adenuric®)	1 × tgl. 80/120 mg
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: Blutbildveränderungen, Kopfschmerz, Schwindel, verändertes Herz-EKG, Durchfall, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen, Hautreaktionen, muskuläre Störungen, Ödeme, ■ KI: genaue Nutzen-Risiko-Abwägung bei kardiovaskulären Vorerkrankungen, ■ WW: Wirkverlängerung von 6-Mercaptopurin/Azathioprin erfordert Senkung der Dosis auf 20% der gebräuchlichen Dosis, ■ Sonstiges: Rote-Hand-Brief (27.06.2019), febuxostathaltige Arzneimittel: Erhöhung der kardiovaskulär bedingten Mortalität und Gesamtmortalität (CARES-Studie). 	

möglich. Je höher die Werte sind, umso größer ist das Risiko für erneute Gichtanfälle.

⑩ Der letzte wesentliche Faktor ist die Umstellung des Lebensstils. Empfohlen werden eine ausreichende Trinkmenge, eine langsame Gewichtsabnahme und die Vermeidung harnsäureerhöhender Lebensmittel. Hierzu gehören klassisch Innereien, Fleisch, Fisch bzw. Krustentiere und Alkohol. Allerdings sind auch alkoholfreies Bier und mit Fructose gesüßte Softdrinks hinzuzuzählen. Um Lebensmittel mit hohem Puringehalt zu identifizieren, kann ein Purinrechner der Firma Ysat genutzt werden. Die Senkung der Harnsäure durch eine optimierte Lebensweise liegt bei etwa 10 %.



Verweis auf Online
Purinrechner der Firma Ysat

Die Hyperurikämie begegnet uns in der Apotheke schlussendlich zwar in erster Linie im Rahmen einer ungünstigen Lebensweise, jedoch tritt sie auch im Rahmen anderer gesundheitlicher Konstellation wie einer Niereninsuffizienz oder einer onkologischen Behandlung in den Vordergrund. Bei erstgenannter kann der

Körper die anfallende Harnsäure nicht mehr adäquat eliminieren. Im Rahmen einer zytotoxischen Therapie haben die Ärzte das Ziel, in kurzer Zeit krankhafte Tumorzellen zu zerstören. Das freigesetzte Zellmaterial wird dabei im Purinstoffwechsel metabolisiert. Hieraus kann sich das lebensbedrohliche Tumorlysesyndrom entwickeln, das zwingend vorhergesehen werden muss.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Stoffwechselentgleisung im Rahmen einer onkologischen Behandlung, wenn in kurzer Zeit eine große Zellmasse zugrunde geht. Durch die Überflutung des Körpers mit Elektrolyten (Kalium, Calcium, Phosphat) und Metaboliten (Harnsäure, Kreatinin) kommt es zu einer akuten Gefährdung des Herz-Kreislauf-Systems und besonders der Niere. Urat- und Calciumphosphatkristalle können zu einem akuten Nierenversagen führen. Eine ausreichende Hydratierung, eine forcierte Diurese und die Gabe eines Urikostatikums bzw. die Anwendung des Urikolytikums Rasburicase (Fasturtec®) werden daher prophylaktisch eingesetzt.

■ Tab.15.15 Arzneistoffprofil: Urikosurika

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Benzbromaron	1 × tgl. 100 mg; einschleichend dosieren.
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: gastrointestinale Störungen, ■ KI: Nierenfunktionsstörungen, Nierensteine, Lebererkrankung, ■ WW: keine Kombination mit hepatotoxischen Arzneimitteln, Wirkabschwächung durch Salicylate, erhöhte Blutungsneigung unter Cumarinen, ■ Sonstiges: aufgrund der seltenen, aber sehr bedrohlichen Lebertoxizität, gilt Benzbromaron als Mittel der Reserve; auf ausreichende Trinkmenge hinweisen. 	
Probenecid	2 × tgl. 250–500 mg
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen, Anorexie, Zahnfleischentzündungen, ■ KI: Nierenfunktionsstörungen, Nierensteine, Blutbildstörungen, Salicylattherapie, Kombination mit β-Lactam-Antibiotika unter vorbestehender Nierenfunktionsstörung, ■ WW: die renale Elimination einer Vielzahl von Wirkstoffen wird gehemmt: Anstieg von (Neben-)Wirkungen, gegenseitige Wirkabschwächung bei Diuretikatherapie (z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Paracetamol, Sulfonylharnstoffe, Lorazepam, Penicilline, Cephalosporine, Chinolone), ■ Sonstiges: auf ausreichende Trinkmenge hinweisen. 	



Wichtiges in Kürze

- ① Als Voraussetzung für eine adäquate Therapie müssen Beschwerden einer rheumatoiden Arthritis gegen Symptome einer Arthrose sicher abgegrenzt werden.
- ② Patienten mit Gelenkschmerzen sollten sich nicht zu viel schonen, sondern sich regelmäßig sportlich betätigen (Schwimmen, Radfahren oder Walken).
- ③ Bei rheumatoider Arthritis ist ein schneller Therapiebeginn mit DMARD direkt nach Diagnosestellung erforderlich.
- ④ NSAR, Coxibe und Glucocorticoide sollten so niedrig und so kurz wie möglich eingesetzt werden, um die Nebenwirkungen zu begrenzen.
- ⑤ MTX gilt als Goldstandard bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Hierbei ist unbedingt auf die nur einmal wöchentliche Gabe zu achten.
- ⑥ Rheumapatienten müssen in der Apotheke ausführlich zur Lagerung, Handhabung und Entsorgung von Biologicals beraten werden.
- ⑦ Während der Behandlung mit DMARD sind regelmäßig die Laborwerte (Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktion etc.) zu kontrollieren. Die Patienten müssen während der Therapie und meist noch einige Monate danach auf eine sichere Kontrazeption achten.
- ⑧ Paracetamol zeigt bei Gon- und Coxarthrosen keine ausreichende analgetische Wirkung.
- ⑨ Coxibe können alternativ zu oralen NSAR gegen Schmerzen und Schwellungen bei Arthrose und rheumatoider Arthritis eingesetzt werden, sind bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen allerdings kontraindiziert.
- ⑩ Trotz widersprüchlicher Studienergebnisse und begrenzter Wirksamkeit kann bei Patienten mit Gonarthrose ein Therapieversuch mit Chondroprotektiva erfolgen.
- ⑪ Der akute Gichtanfall ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Sie tritt bei Männern wesentlich häufiger auf als bei Frauen. Die Prävalenz ist mit dem Alter ansteigend.
- ⑫ Kennzeichnend für die Gicht ist eine Hyperurikämie, die zu akuten Schmerzen und chronischen Symptomen führen kann, jedoch bei einem Großteil der Betroffenen auch symptomlos bleibt.
- ⑬ Ein akuter Gichtanfall kann labordiagnostisch unauffällig sein (Werte < 6,0 mg/dl). Wiederholte Blutuntersuchungen oder eine Gelenkpunktion bringen Gewissheit.

- ⑭ Die Wirksamkeit der Akuttherapeutika ist gleichwertig. Die Entscheidung über das Therapeutikum wird nach Komorbidität, möglichen Wechselwirkungen und Patientenpräferenz gefällt. Ein frühes Zeichen einer Colchicin-Überdosierung ist Durchfall.
- ⑮ Zur Therapie der chronischen Gicht ist Allopurinol immer noch das Mittel der Wahl. Eine typische Nebenwirkung sind verschiedenartige Hautreaktionen. Der Zielwert liegt bei 6,0 mg/dl.
- ⑯ Zur Anpassung der Lebensgewohnheiten gehört eine verminderte Aufnahme von Fleisch, Fisch und Innereien. Zwar sollte viel getrunken, allerdings auf (auch alkoholfreies) Bier, hochprozentige Alkoholika und mit Fructose gesüßte Softdrinks verzichtet werden. Auch eine langsame Gewichtsreduktion ist zu begrüßen.

Tipps für PhiPs

Die Medikation von Rheuma-Patienten ist oft sehr komplex und bedarf einer ausführlichen pharmazeutischen Beratung. Nehmen Sie sich ein Rezept eines Rheuma-Patienten zur Hand und bearbeiten Sie den BAK-Arbeitsbogen 11.
→ Arbeitsbogen Nr. 11 „Arzneimittelberatung – ärztliche Verordnung“

Weiterführende Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich), Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/005
- Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020
- S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. AWMF-Register Nr. 060/004, 2018
- S2k-Leitlinie: Gonarthrose. AWMF-Register Nr. 033/004, 2018
- Herdegen T. Pharmakologisch! Die rheumatoide Arthritis. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014
- Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. Dtsch Arztebl Int, 107 (9): 152–162, 2010
- Rose O, Friedland K (Hrsg). Angewandte Pharmakotherapie, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2019
- Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. J Rheumatol, 36 (6): 1287–1289, 2009
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. S3-Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, AWMF-Register Nr. 060/002, 2019
- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update, Ann Rheum Dis, 79 (6): 685–699, 2020
- Zhang W, Doherty M, Pascual E. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis, 65 (10): 1301–1311, 2006

Tipps für Weiterzubildende

Neben den Basisinformationen in diesem Kapitel können Sie Ihr Wissen durch den Besuch des Weiterbildungsseminars A.1 „Patientenorientierte Pharmazie – Krankheitsbilder in Fallbeispielen – Autoimmunkrankheiten“ erweitern. Rheuma kann ein mögliches Thema Ihrer Projektarbeit sein. Hier könnten Rheumapatienten über einen längeren Zeitraum im Rahmen eines Medikationsmanagements von Ihnen betreut werden. Der Verlauf und die Ergebnisse der Betreuung könnten als Projektarbeit aufgearbeitet werden.