

Eine Übersicht für Nicht-Rheumatologen

Krankheitsmodifizierende antirheumatische Substanzen bei rheumatoider Arthritis

Prof. Dr. med. Andrea Rubbert-Roth, St. Gallen, präsentierte am Rheuma Top eine Übersicht zu den Charakteristiken der verschiedenen Kategorien an krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Substanzen, die zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden können.

Krankheitsmodifizierende antirheumatische Substanzen (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) sind in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) von zentraler Bedeutung. Wie Prof. Dr. med. Andrea Rubbert-Roth, Kantonsspital St. Gallen, erläuterte, umfasst die Gruppe dieser Therapeutika neben den konventionellen synthetischen auch zielgerichtete synthetische und biologische DMARD (siehe *Tabelle*) (1). «Ziel einer jeden DMARD-Behandlung ist es, die entzündlichen Prozesse im Gelenk aufzuhalten, Schmerzen zu lindern und die Funktion der Gelenke zu erhalten», sagte sie.

Methotrexat als Standarderstlinientherapie

Wie bei vielen anderen Erkrankungen wird heute auch bei der RA das Konzept einer möglichst frühen Diagnose und frühzeitigen Therapie verfolgt. «Wir wissen, dass ohne Behandlung 90 Prozent der Betroffenen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose Zeichen einer radiologischen Progression entwickeln», betonte Rubbert-Roth. Die Therapie der ersten Wahl stellt bei RA nach wie vor Methotrexat (MTX) dar (1). Sollten Kontraindikationen gegenüber MTX bestehen, kommen Leflunomid oder Sulfasalazin zum Einsatz. Die MTX-Gabe erfolgt wöchentlich und beginnt in aller Regel mit 15 mg, bei älteren Patientinnen und Patienten sind auch 10 mg möglich. Studiendaten zeigten bei subkutaner MTX-Gabe eine bessere Wirkung als bei oraler Gabe (2). «Grund dafür ist, dass gewisse Darmbakterien in der Lage sind, Methotrexat in inaktive Metaboliten umzuwandeln», berichtete die Rheumatologin. «Ausserdem kombinieren wir Methotrexat eigentlich immer mit niedrig dosierten Steroiden, da es bis zu seinem Wirkeintritt in der Regel 12 Wochen dauert. In dieser Zeit kann mithilfe der Steroide rasch eine Beschwerdefreiheit erreicht werden», beschrieb sie das praktische Vorgehen. Die Kunst sei es dann, die Steroide schnell wieder auszuschleichen.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit MTX sollten ein Thoraxröntgen, ein Quantiferon-Test und eine HBV-Serologie durchgeführt werden. «Leberwerte, Kreatinin und Blutbild kontrolliere ich meist 2 Wochen nach Therapiebeginn. Danach können die Abstände auf 4 Wochen verlängert wer-

den», so die Referentin. Sie betonte, dass MTX niemals bei Erkrankten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit Pleuraergüssen oder Aszites gegeben werden dürfe. Auch eine Kontrazeption sei unbedingt erforderlich. Da es Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Nicht-Melanom-Hauttumoren unter MTX gibt, würden die behandelten Personen in St. Gallen einmal jährlich dermatologisch kontrolliert, berichtete Rubbert-Roth.

Chirurgische Eingriffe sind bei Personen unter Behandlung mit einem csDMARD jederzeit möglich; die Behandlung muss nicht pausiert werden (3). «Bei Grippe-Impfungen genügt eine einwöchige Methotrexat-Pause, um eine gute Impfantwort zu erhalten. Bei COVID-19-Boosterimpfungen waren die Antikörperspiegel in einer Studie fast doppelt so hoch, wenn nach der Impfung 2 Wochen pausiert wurde», sagte die Referentin.

Ihre Ausführungen zu MTX abschliessend, wies Rubbert-Roth darauf hin, dass die Substanz ausser bei der RA auch noch bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Verwendung findet, zum Beispiel bei der peripheren Arthritis bei axialer Spondylarthritis, beim systemischen Lupus erythematodes, bei Morbus Behçet, beim Sjögren-Syndrom sowie bei Morbus Still und der Psoriasisarthritis (in der Regel vor bDMARD bzw. tsDMARD).

TNF- α -Blocker mit Methotrexat kombinieren

Das Ziel einer MTX-Therapie ist eine Reduktion der Krankheitsaktivität um mindestens 50 Prozent innerhalb von 3 beziehungsweise eine Remission innerhalb von 6 Monaten (1). Wird dies nicht erreicht, sind biologische DMARD oder Januskinase (JAK)-Inhibitoren angezeigt (1). Sie greifen an spezifischen Zytokinen wie TNF- α oder Interleukin (IL) 6 beziehungsweise an B- oder T-Zellen an. «Wir wissen, dass TNF- α -Blocker in Kombination mit Methotrexat besser wirken als in Monotherapie», führte Rubbert-Roth weiter aus. Vor dem Einsatz dieser Substanzen sollten ebenfalls ein Thoraxröntgen, ein Quantiferon-Test sowie eine HBV-Serologie durchgeführt werden. Als Nebenwirkungen wurden ein erhöhtes Infektionsrisiko (H. zoster, Tbc-Reaktivierung), eine paradoxe Psoriasis und eine Autoimmunhepatitis beschrieben. «Bisher fanden sich jedoch keine Anhaltspunkte für eine

Tabelle:

Krankheitsmodifizierende antirheumatische Substanzen, die bei einer rheumatoiden Arthritis zum Einsatz kommen können

Synthetische DMARD (sDMARD)		Biologische DMARD (bDMARD)	
Konventionelle synthetische DMARD (csDMARD)	Zielgerichtete synthetische DMARD (tsDMARD)	Biologische Originalpräparate (boDMARD)	Biosimilars (bsDMARD)
Methotrexat Leflunomid Sulfasalazin (Hydroxychloroquin)	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib	Adalimumab Infliximab Etanercept Golimumab Certolizumab pegol Abatacept Tocilizumab Rituximab Sarilumab	von Adalimumab, Infliximab, Etanercept und Rituximab

Quelle: adaptiert nach (1)

erhöhte Inzidenz an Malignomen, mit Ausnahme von Nicht-Melanom-Hauttumoren», so die Rheumatologin. Zu beachten sei zudem, dass TNF- α -Blocker bei Personen mit einer Herzinsuffizienz oder einer demyelinisierenden Erkrankung in der Anamnese unter Umständen zu einer Dekompensation beziehungsweise Exazerbation führen können. Studien zeigten, dass der TNF- α -Blocker Certolizumab pegol die Plazenta nicht passiert (4). «Certolizumab ist daher eine gute Option für junge Frauen, da es bei einer Schwangerschaft nicht abgesetzt werden muss. Andere Antikörper setze ich nach dem 2. Trimenon ab, da sie sonst auf das Kind übertragen werden und dieses immunsupprimiert zur Welt kommt», ergänzte die Referentin. Auch während der Stillperiode könne Certolizumab pegol weitergegeben werden.

IL-6-Rezeptorantagonisten beeinflussen Laborparameter

Sollte die Behandlung mit einem TNF- α -Blocker zu keinem ausreichenden Effekt führen, ist ein Wechsel auf einen zweiten TNF- α -Blocker oder auf ein bDMARD einer anderen Klasse empfohlen (1). Zu den bDMARD, die am IL-6-Rezeptor angreifen und zur Therapie der RA eingesetzt werden, gehören Tocilizumab und Sarilumab. Wie Rubbert-Roth erläuterte, kann die Therapie mit einem IL-6-Rezeptorantagonisten die Spiegel bestimmter Blutparameter beeinflussen. «Es kann zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins und des LDL kommen, während sich das HbA_{1c} und das Lipoprotein (a) verbessern», sagte sie. Bei Verdacht auf eine Infektion sind zudem die Auswirkungen der IL-6-Hemmung auf das C-reaktive Protein (CRP) und die Neutrophilen zu berücksichtigen. So kann die Reaktion auf eine Infektion in Bezug auf die CRP-Konzentration und Neutrophilenzahl abgeschwächt ausfallen. Ein absolutes «No-Go» stellt für Rubbert-Roth der Einsatz von IL-6-Rezeptorantagonisten bei Personen mit Divertikulitis dar, da dies zu gastrointestinalen Perforationen führen kann. «Fragen Sie also anamnestisch danach!», betonte sie. Vorsicht sei zudem bei Menschen mit demyelinisierenden Erkrankungen in der Vorgeschichte geboten, da es zu Reaktivierungen kommen könne.

Ausser für die Behandlung einer RA ist Tocilizumab auch zur Behandlung einer Riesenzellerarthritis zugelassen. Zu Sarilumab gibt es aktuelle Daten zur Behandlung einer Polymyalgia rheumatica (PMR). In der Studie SAPHYR wurden 60 Patientinnen und Patienten mit PMR, bei denen es bei einer Dosis von < 7,5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent zu einem Rezidiv kam, mit Sarilumab behandelt (alle 2 Wochen, zusammen mit einer über 14 Wochen ausschleichenden Steroidbehandlung) (5). Im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo plus einer über 52 Wochen ausschleichenden Steroidbehandlung (n = 58) ergab sich in Woche 52 unter Sarilumab eine signifikant höhere Rate an anhaltenden Remissionen (28,3 vs. 10,3%; p = 0,0193). «Diese Resultate haben in den USA zur Zulassung von Sarilumab in dieser Indikation geführt», berichtete Rubbert-Roth.

Vor JAK-Inhibitoren-Einsatz: Risiken evaluieren

JAK-Inhibitoren können als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARD (MTX) eingesetzt werden. Vorgängig ist zu überprüfen, ob Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Malignome vorliegen (1). Zu beachten sind dabei: Alter > 65 Jahre, Tabakkonsum (früher od. derzeit), andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Übergewicht, andere Risikofaktoren für Malignome (frühere od. aktuelle Malignome) sowie Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse wie Hormone, Operationen, Immobilität und Thrombophilie (1). «In solchen Fällen sollte ein JAK-Inhibitor nur dann gegeben werden, wenn es keine Alternative gibt», so die Rheumatologin. Hintergrund dieser Vorgabe ist, dass in der nach der Zulassung durchgeführten Sicherheitsstudie ORAL Surveillance für Tofacitinib (5 mg zweimal täglich + MTX bzw. 10 mg zweimal täglich + MTX) im Vergleich zu einem TNF- α -Blocker (Adalimumab bzw. Etanercept) bei RA-Erkrankten im Alter ab 50 Jahren mit > 1 kardiovaskulären Risikofaktor ein Anstieg von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs und Lymphom, sowie von Nicht-Melanom-Hauttumoren beobachtet wurde

(6, 7). Eine Post-hoc-Analyse ergab allerdings ein erhöhtes MACE-Risiko unter Tofacitinib lediglich für diejenigen mit einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung (8). «Bei Teilnehmenden ohne koronare Herzerkrankung war das MACE-Risiko erstens insgesamt geringer und zweitens bei beiden Behandlungsgruppen gleich», betonte die Referentin. Auswertungen von Daten aus dem deutschen RABBIT-Register konnten kein erhöhtes MACE-Risiko unter Behandlung mit einem JAK-Inhibitor im Vergleich zu einem TNF- α -Blocker zeigen (9). Eine weitere Post-Hoc-Analyse der Studie ORAL Surveillance ergab im Weiteren ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (venöse Thromboembolien, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie) unter Tofacitinib (10 mg > 5 mg) im Vergleich zu einem TNF- α -Blocker (10). «Risikofaktoren sind hier frühere Thromboembolien, Hormoneinnahme, Adipositas und eine gleichzeitige Steroidbehandlung», ergänzte die Referentin und erklärte, dass sie weiterhin RA-Erkrankte auf Tofacitinib einstellt, dann aber zusammen mit dem Hausarzt beziehungsweise der Hausärztin dafür sorgt, dass bestehende Risikofaktoren kontrolliert und optimiert werden. «Bei Patientinnen oder Patienten mit einer früheren, vor allem unprovzierten Thromboembolie, die nicht unter Antikoagulation sind, würde ich aber von einem JAK-Inhibitor Abstand nehmen», betonte sie abschliessend. ▲

Therese Schwender

Quelle: Rheuma Top – Symposium für die Praxis, 24. August 2023, Pfäffikon/SZ und online.

Referenzen:

1. Smolen JS et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:3-18.
2. Braun J et al.: Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
3. Goodman SM et al.: 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2022;74:1399-1408.
4. Mariette X et al.: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228-233.
5. Dasgupta B et al.: Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: a phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR). *Ann Rheum Dis.* 2022;81(suppl 1):210-211.
6. Ytterberg SR et al.: Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:316-326.
7. Fachinformation Xeljanz® (Tofacitinib). www.swissmedicinfo.ch, Stand Mai 2023.
8. Charles-Schoeman C et al.: Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:119-129.
9. Meissner Y et al.: Risk of cardiovascular events under janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: observational data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(suppl 1):86-87.
10. Charles-Schoeman C et al.: the risk of venous thromboembolic events in patients with RA aged ≥ 50 years with ≥ 1 cardiovascular risk factor: results from a phase 3b/4 randomized safety study of Tofacitinib vs TNF inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73 (suppl 9):Abstract 1941.