

13 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Ines Winterhagen

Nicht selten kommen Patienten, die unter rheumatischen Beschwerden wie ständigen Schmerzen und zunehmender Bewegungseinschränkung leiden, zu Ihnen in die Apotheke. Erleichtern Sie diesen Patienten den Alltag mit ihrer Erkrankung, indem Sie die richtigen Beratungshinweise zu den verordneten Arzneimitteln geben und sie mit therapiebegleitenden Präparateempfehlungen unterstützen.

13.1 Rheumatoide Arthritis

13.1.1 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 sechs 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.

13.1.2 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 Gelenksbeschwerden einer RA und einer Arthrose zu unterscheiden (● Abb. 13.1). Charakteristisch für die RA ist ein symmetrisches Befallsmuster, wobei vor

allem Hand-, Fingergrund-, Fingermittel- und/oder Zehengrundgelenke betroffen sind. Die Gelenkschwellungen bestehen über mindestens sechs 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 unter Wärmeanwendung, während sich entzündliche Schwellungen der RA oft durch Kälte bessern.

Fall aus der Praxis: rheumatoide Arthritis

Eine Patientin betritt Ihre Apotheke und reicht Ihnen folgendes Rezept:

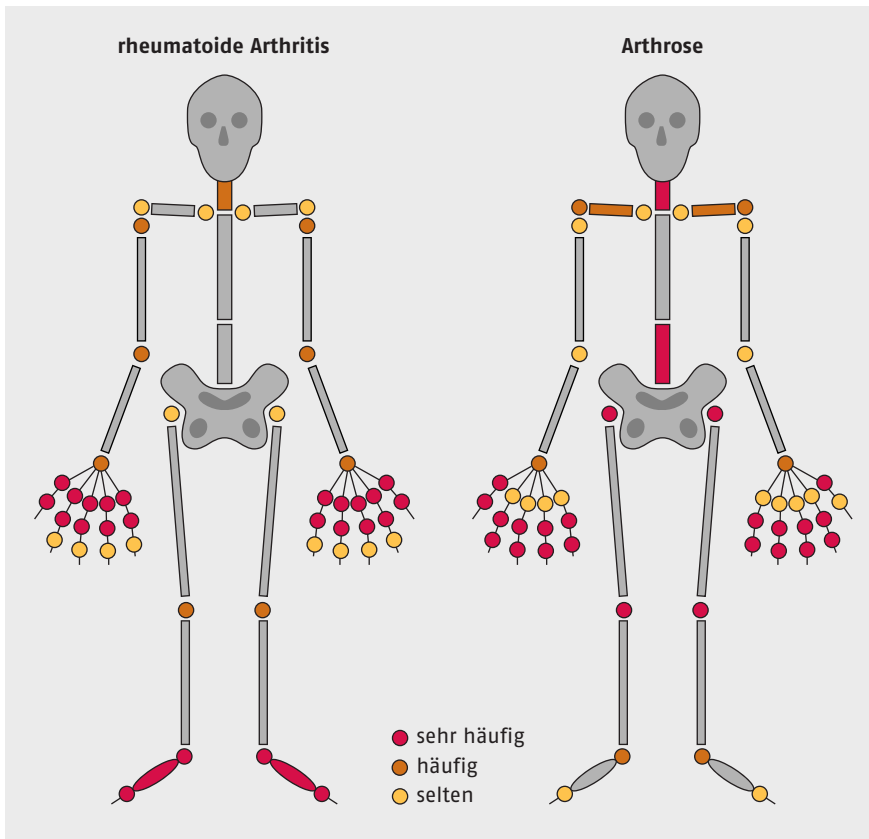
- Methotrexat (MTX) 25 mg/ml, 12 Fertigspritzen,
- Folsäure 5 mg 100 Tabletten,
- Prednisolon 5 mg 100 Tabletten.

Wichtige Einnahmehinweise

- MTX nur einmal pro Woche spritzen, festen Wochentag auswählen und konsequent einhalten; in intakte Haut injizieren,
- am MTX-Tag kein NSAID einnehmen, auf Alkohol verzichten,
- 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.

13.1.3 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



● Abb. 13.1 Unterschiede zwischen rheumatoider Arthritis und Arthrose

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 oder α -Linolensäure (Pflanzenöle: Raps-, Leinöl, 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.

13.1.4 Ärztliche Therapie

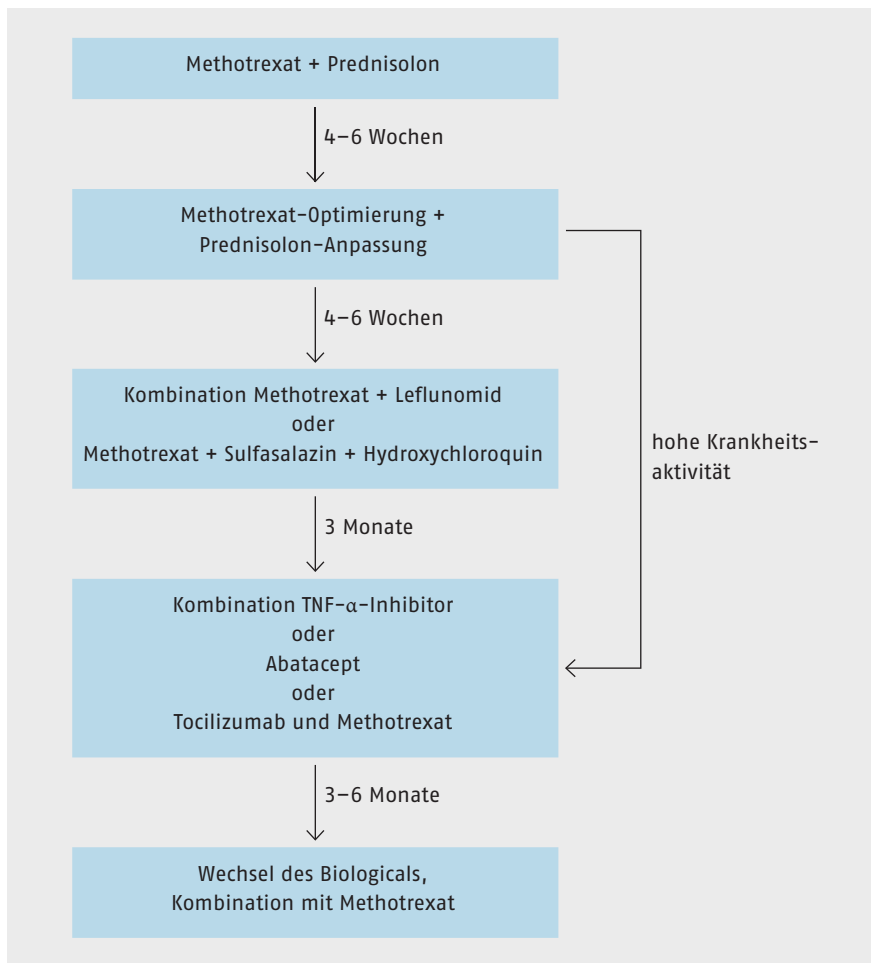
Die RA wird mit einer Kombination aus mehreren Arzneistoffgruppen therapiert (● Abb. 13.2). Zum Einsatz kommen NSAID, Glucocorticoide sowie DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) und Biologicals. Das primäre Ziel ist, eine möglichst schnelle Kontrolle der Krankheitsaktivität bzw. eine Remission zu erzielen. ③ Gemäß der Leitlinie der European League

Against Rheumatism (EULAR) sollten DMARD bei allen Patienten möglichst innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Symptome zum Einsatz kommen, um durch eine frühzeitige Therapie die Gelenkzerstörung aufzuhalten.

Bei Diagnosestellung ist MTX die Standardbehandlung der Wahl und wird bis zum Wirkungseintritt i. d. R. mit niedrig dosiertem Prednisolon und, wenn notwendig, einem NSAID kombiniert. Bei unzureichendem Ansprechen nach 4–8 Wochen kann die MTX-Dosis auf maximal 25 mg pro Woche gesteigert oder von oralem MTX auf eine subkutane Applikation umgestellt werden. Das parenterale MTX besitzt eine bessere Bioverfügbarkeit und damit eine stärkere Wirksamkeit. Tritt nach insgesamt zwölf Wochen trotz einer optimierten MTX-Monotherapie (inkl. Glucocorticoid) keine ausreichende Besserung ein, wird das DMARD gewechselt oder es werden zwei DMARD für mindestens drei weitere Monate kombiniert:

- MTX + Leflunomid (1. Wahl),
- MTX + Hydroxychloroquin + Sulfasalazin (1. Wahl) oder
- MTX + Ciclosporin (2. Wahl).

Bei einer anhaltend hohen Krankheitsaktivität erfolgt nach DMARD-Kombitherapie über drei Monate die Hinzunahme eines Biologicals, meistens eines TNF- α -



● **Abb. 13.2** Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis

Antagonisten. Falls auch das eingesetzte Biological nach 3–6 Monaten nicht ausreichend effektiv erscheint, sollte ein Wechsel auf ein anderes Biological mit gleichem oder anderem Angriffspunkt erfolgen. Alternativ kann neben MTX auch Leflunomid mit Biologicals kombiniert werden. In schwersten Fällen (hohe Entzündungsaktivität, frühes Auftreten von Erosionen) kann laut Leitlinie auch direkt mit einem Biological begonnen werden. Derzeit sind von den Biologicals nur TNF- α -Antagonisten für die Ersttherapie der RA zugelassen. Bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die klassischen DMARD oder Biologicals kann der Einsatz weiterer DMARD und immunmodulierender Therapieverfahren erwogen werden. Für diese Patientengruppe können parenterales Gold, Azathioprin, Cyclosporin A und Cyclophosphamid als Substanzen zum Einsatz kommen. Hierbei muss allerdings deren Toxizität berücksichtigt werden. Aufgrund nicht ausreichender Evidenz für ihre Wirksamkeit bzw. ungünstiger Nutzen-Risiko-Bilanz werden D-Penicillamin und Mycophenolat-Mofetil bei RA nicht empfohlen.

■ **MERKE** Bei rheumatoider Arthritis ist ein schneller Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln möglichst innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Symptome erforderlich. Eine frühzeitige Behandlung sorgt für den Erhalt der Gelenkfunktion und vermindert spätere Funktionseinschränkungen. Ein frühzeitiger Verweis des Patienten zum Rheumatologen ist erforderlich.

Entzündungshemmer

Gegen die akuten Schmerzen und Entzündungen werden Glucocorticoide (meist Prednisolon) sowie NSAID (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. ④ Nach dem Wirkungseintritt der Basistherapie sollte die Dosis der Glucocorticoide

■ **Tab. 13.1** Arzneistoffprofil: Methotrexat

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Methotrexat (Lantarel® FS, Tabletten, Metex® 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: Exantheme, Hautrötungen, Juckreiz; Leuko- und Thrombozytopenie; erhöhte Leberwerte; Lunge: Pneumonitis mit Atemnot, Reizhusten und Fieber, ■ KI: gleichzeitige Gabe mit Cotrimoxazol; schwere Leber- und Niereninsuffizienz; persistierende Leberwert-Erhöhung; 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 sechs Monate nach Behandlungsende; Gabe von 5 mg Folsäure 24–48 Std. nach der MTX-Applikation; kein Alkohol bzw. keine Selbstmedikation mit NSAID am Tag der MTX-Gabe; übermäßigen Genuss von koffeinhaltigen Getränken während MTX-Therapie vermeiden; bei älteren Patienten besonders auf die Nierenfunktion achten. 	

und der NSAID so weit wie möglich gesenkt werden, um das Risiko für Nebenwirkungen zu reduzieren.

NSAID

In der Regel werden NSAID 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 NSAID 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 NSAID-Einnahme beendet wurde. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind häufig (► Kap. 3).

Glucocorticoide

Glucocorticoide haben einen positiven Einfluss auf die Morgensteifigkeit. Zeitgleich mit Beginn der Basistherapie ist eine Cortisongabe als Überbrückungstherapie bis zum Einsetzen der Wirksamkeit von MTX sinnvoll, dies kann in niedriger (< 10 mg) oder mittelhoher Prednisolondosis (initial 10–20 mg/d) mit nachfolgender Reduktion erfolgen. In einem Zeitraum von 6–12 Wochen sollte die Prednisolondosis nach Möglichkeit auf ≤ 7,5 mg/d (Cushing-Schwelle) reduziert werden. Die morgendliche Gabe sollte sich an der physiologischen Cortisolausschüttung orientieren und morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr mit etwas Nahrung erfol-

gen. Die Nebenwirkungen, wie Steigerung des Blutzuckerspiegels oder eine Abnahme der Knochendichte, sind zu überwachen. Prednisolon ist das Glucocorticoid der Wahl. Ab einer Einnahme über drei Monate in einer Dosierung von 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Calcium notwendig.

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. 13.1). 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

▣ Tab. 13.2 Arzneistoffprofil: Hydroxychloroquin

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Erwachsene: initial 2–3 × 1 Tablette (400–600 mg tgl.), Erhaltungsdosis: 30–49 kg: 1 Tablette tgl.; 50–64 kg: 1 Tablette, jeden 2. Tag 2 Tabletten; ab 65 kg: 2 × tgl. 1 Tablette; Dosisreduktion bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 h; Probenecid, Indometacin: erhöhtes Retinopathie-Risiko; AM, die Arrhythmien auslösen können: steigendes Arrhythmie-Risiko, ■ Sonstiges: Kontrazeption während Therapie und 3 Monate nach Behandlungsende, Sonnenschutz unter Hydroxychloroquin-Einnahme. 	

eingekommen oder maximal auf drei Dosen im Abstand von zwölf Stunden verteilt werden. Die parenterale Gabe gilt als wirksamer und besser verträglich. Begonnen werden kann mit einer mittleren Anfangsdosis von 15 mg pro Woche. Je nach Krankheitsaktivität wird dann bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2,5 mg gesteigert. Bei älteren Patienten, eingeschränkter Nierenfunktion oder pulmonalen Vorerkrankungen ist eine niedrigere Anfangsdosis von 7,5–10 mg/d sinnvoll. 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.**

Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin (▣ Tab. 13.2) 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®, Pleon® RA) kann bei MTX-Unverträglichkeit, milderer Verlaufsformen oder als Add-on zur MTX-Therapie eingesetzt werden (▣ Tab. 13.3). 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 Schwangerschaft 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. 13.4).

- **MERKE** Unter der Therapie mit Leflunomid muss regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden.

▣ Tab. 13.3 Arzneistoffprofil: Sulfasalazin

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Sulfasalazin (Azulfidine® RA, Pleon® RA)	Einschleichende Dosierung: Erwachsene: 1. Woche 1 × 500 mg/d 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 × 1000 mg/d; Einnahme eine Stunde vor den Mahlzeiten, unzerkaut mit viel Flüssigkeit
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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 Sulfonharnstoffen: 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. 	

▣ Tab. 13.4 Arzneistoffprofil: Leflunomid

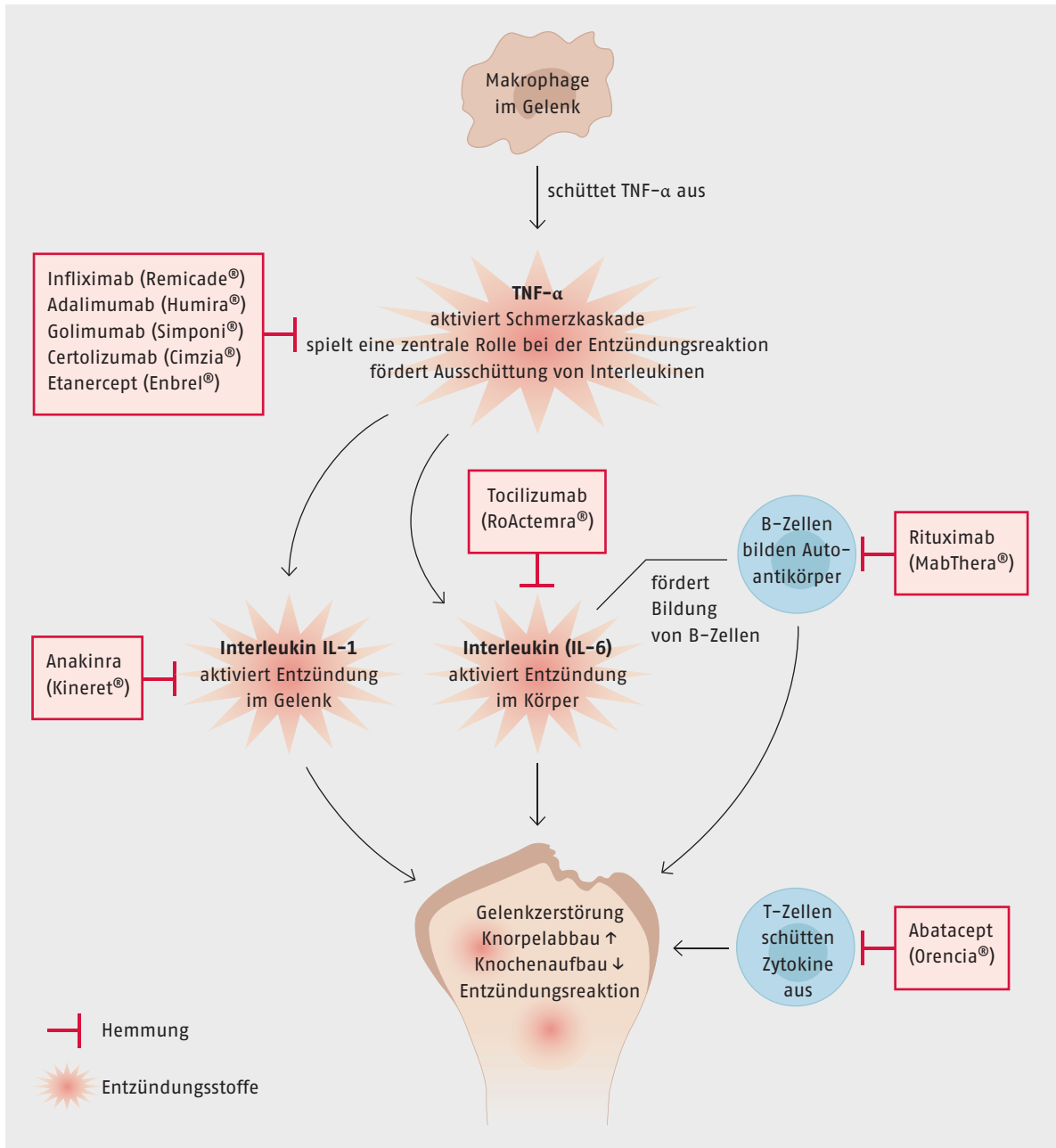
Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Leflunomid (Arava®)	1 × 10–20 mg täglich
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: GIT-Beschwerden, Stomatitis; Kopfschmerzen, Schwindel; Parästhesien; verstärkter Haarausfall; hämatologisch: Leuko-/Thrombopenie, sehr selten Agranulozytose; 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. Sie werden deshalb auch als DCARD, disease controlling antirheumatic drugs, bezeichnet. Biologicals kommen zum Einsatz, wenn DMARD nicht vertragen werden, eine DMARD-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 (○ Abb. 13.3, ▣ Tab. 13.5).

■ **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.



• Abb. 13.3 Angriffspunkte der Biologicals im Immunsystem

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 zwei und sechs Wochen und danach alle acht 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 Spritze bzw. der Pen wird 15–30 Minuten vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht. Die Verschlusskappe darf erst direkt vor der Applikation abgenommen werden. Beim Pen ist zu beachten, dass ein einmal ausgelöster, aber nicht injizierter Pen zu verwerfen ist. Falls ein Lyophilisat verordnet ist, muss der Patient zunächst eine injektionsfähige Lösung zubereiten.

▣ **Tab. 13.5** 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; alternativ: 10–15 min vor der Injektion aus dem Kühlschrank nehmen und bei Raumtemperatur lagern
Certolizumab (Cimzia®) FS	Initial: 400 mg in Wochen 0, 2 und 4; Erhaltungsdosis: alle 14 Tage 200 mg s. c. (alternativ: alle 4 Wochen 400 mg)
Etanercept (Enbrel®) FS (25/50 mg), Pen (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; 15–30 min vor Injektion bei Raumtemperatur lagern
Golimumab (Simponi®) FS (50/100 mg), Injektor (50/100 mg)	FS/Injektor 1 \times pro Monat s. c.; 30 min vor Injektion bei Raumtemperatur erwärmen
Infliximab (Remicade®) Durchstechflasche	Infusion i. v. in Wochen 0, 2 und 6; dann alle 8 Wochen
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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, 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®: 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). 	

Adalimumab

Adalimumab ist ein humaner monoklonaler TNF- α -Antikörper. Er wurde als Monotherapeutikum oder in Kombination mit MTX zugelassen. Bei erwachsenen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 40 mg, die alle zwei 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-Grad-Winkel auf die Injektionsstelle gesetzt, die Fertigspritze im 45-Grad-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. Die Spritze wird 30 Minuten vor der Injektion auf Raumtemperatur erwärmt.

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 (zwei subkutane Injektionen zu je 200 mg) in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg alle zwei Wochen. Der Wirkungseintritt ist mit 1–2 Wochen sehr schnell. Die Injektion erfolgt in das Abdomen oder in

▣ **Tab. 13.6** 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, Wiederholung nach 6–12 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.; 30 min vor Injektion bei Raumtemperatur erwärmen
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: erhöhtes Infektionsrisiko, kognitive, neurologische und psychiatrische Symptome, Leukopenie, Hypertonie, Atemwegserkrankungen, Übelkeit, Erbrechen, Myalgie; Rituximab zusätzlich: infusionsbedingte Reaktionen, Hyperglykämie, Herzkrankungen, 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 Herzkrankung, ■ WW: Rituximab: bei nachfolgender Therapie mit biologischem DMARD: steigende Rate an klinisch relevanten Infektionen; Abatacept: gleichzeitige Anwendung mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologicals könnte die Wirkung auf das Immunsystem potenzieren, ■ Sonstiges: Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (12 Monate: Rituximab, 14 Wochen: Abatacept). 	

den Oberschenkel. Sollen mehr als 200 mg appliziert werden, müssen die Einstichstellen mindestens 3 cm auseinander liegen. Vor der Injektion ist die Lösung langsam auf Raumtemperatur zu bringen, dann wird der gesamte Inhalt gespritzt. Die Spritze darf nicht länger als zwei Stunden über 8 °C gelagert werden.

Rituximab und Abatacept

Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler CD20-Antikörper. Zwei Infusionen von 1000 mg Rituximab werden im Abstand von zwei Wochen appliziert. Bei Bedarf kann die Infusion nach sechs 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.

Abatacept ist bei mäßiger bis schwer aktiver RA indiziert bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD ansprechen. Es ist ein T-Zellen-Kostimulations-Blocker, der in Kombination mit MTX eingesetzt wird. Orencia® 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 Orencia® steht auch ein Fertigpen zur Verfügung (▣ Tab. 13.6).

Tocilizumab und Anakinra

Der monoklonale Interleukin-6-Antikörper **Tocilizumab** (RoActemra®) kann mit MTX kombiniert oder als Monotherapie verabreicht werden. Die Dosierung beträgt 8 mg/kg Körpergewicht (aber nicht weniger als 480 mg) alle vier Wochen als Infusion. Die Wirkung sollte nach 4–8 Wochen eintreten. Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg (1 FS) 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.

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 Kopf-

▣ **Tab. 13.7** Arzneistoffprofil: Interleukin-Antagonisten

Arzneistoff, Handelsname (Bsp.)	Dosierung, Bemerkungen
Anakinra (Kineret®) FS	1 × 100 mg tgl. s. c.; darf vor Injektion bis 12 Std. bei Raumtemperatur gelagert werden
Tocilizumab (RoActemra®) FS, Durchstechflasche	Kurzinfusion alle 4 Wochen i. v. oder 1 × pro Woche FS s. c.; FS 25–30 min vor Injektion bei Raumtemperatur erwärmen
Besonderheiten	
<ul style="list-style-type: none"> ■ NW: Infektionen, Neutropenie, allergische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hautausschlag, Kopfschmerzen, erhöhte Leberenzymwerte; Tocilizumab zusätzlich: Schwindel, Hypertonie, Konjunktivitis, Mundulzera, Gastritis, abdominale Schmerzen, Hypercholesterolämie, 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 wie Anakinra oder Tocilizumab → evtl. Dosiserhöhungen erforderlich bei Arzneimitteln, die durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden, ■ Sonstiges: Kontrazeption während der Behandlung und einige Monate danach (3 Monate: Tocilizumab). 	

schmerzen unter der Therapie sind sehr häufig, das Nebenwirkungsprofil entspricht ansonsten mit gastrointestinalen Beschwerden und erhöhter Infektionsanfälligkeit dem der anderen Biologicals (▣ Tab. 13.7).

■ **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.

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.

13.2 Arthrose

13.2.1 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.

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	
	Grenzen der Selbstmedikation	Bei starken Schmerzen, Fieber > 39 °C oder Bewegungseinschränkungen den Arzt aufsuchen	

○ Abb. 13.4 Beratungsschema: Patientin mit Eigendiagnose Gelenkbeschwerden

13.2.2 Symptomerfassung und Grenzen der Selbstmedikation

Es lassen sich drei 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, dekompensierte 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. 13.4). 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 drei 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,
- NSAID bzw. Coxibe,
- Opioide und Nichtopioide,
- Chondroprotektiva.

13.2.3 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. -außenranderrhöhung. 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.

13.2.4 Selbstmedikation

Topische NSAID

Perkutan 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 NSAID wie Diclofenac (Voltaren® Schmerzgel/Spray) oder Indometacin (Mobilat® Schmerzspray) können allein oder in Kombination mit oralen Analgetika angewendet werden. Nur über eine regelmäßige, mehrmals tägliche Anwendung ist eine Reduktion der oralen NSAID-Dosen möglich. Neben den klassischen NSAID stehen auch pflanzliche Zubereitungen zur Verfügung (z. B. Beinwell-Extrakt in Kytta® Salbe, 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).

Paracetamol

Paracetamol ist das Mittel der Wahl zur Schmerztherapie von stummen Arthrosen mit leichten bis mittleren Schmerzen. Patienten sollten bei der Einnahme auf die Tageshöchst-dosis (max. 4×1000 mg) und das Dosierungsintervall hingewiesen werden, ebenso auf einen Alkoholverzicht bei Dauereinnahme. Im Gegensatz zu NSAID besitzt Paracetamol den Vorteil, dass es keinen negativen Einfluss auf kardiovaskuläre Risiken zeigt und die Magenschleimhaut nicht beansprucht. ⑧ Die Leitlinie der AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) hält Paracetamol beim starken Arthroseschmerz für nicht ausreichend wirksam und auf Dauer für unzureichend verträglich (◉ Abb. 13.5).

13.2.5 Ärztliche Therapie

NSAID

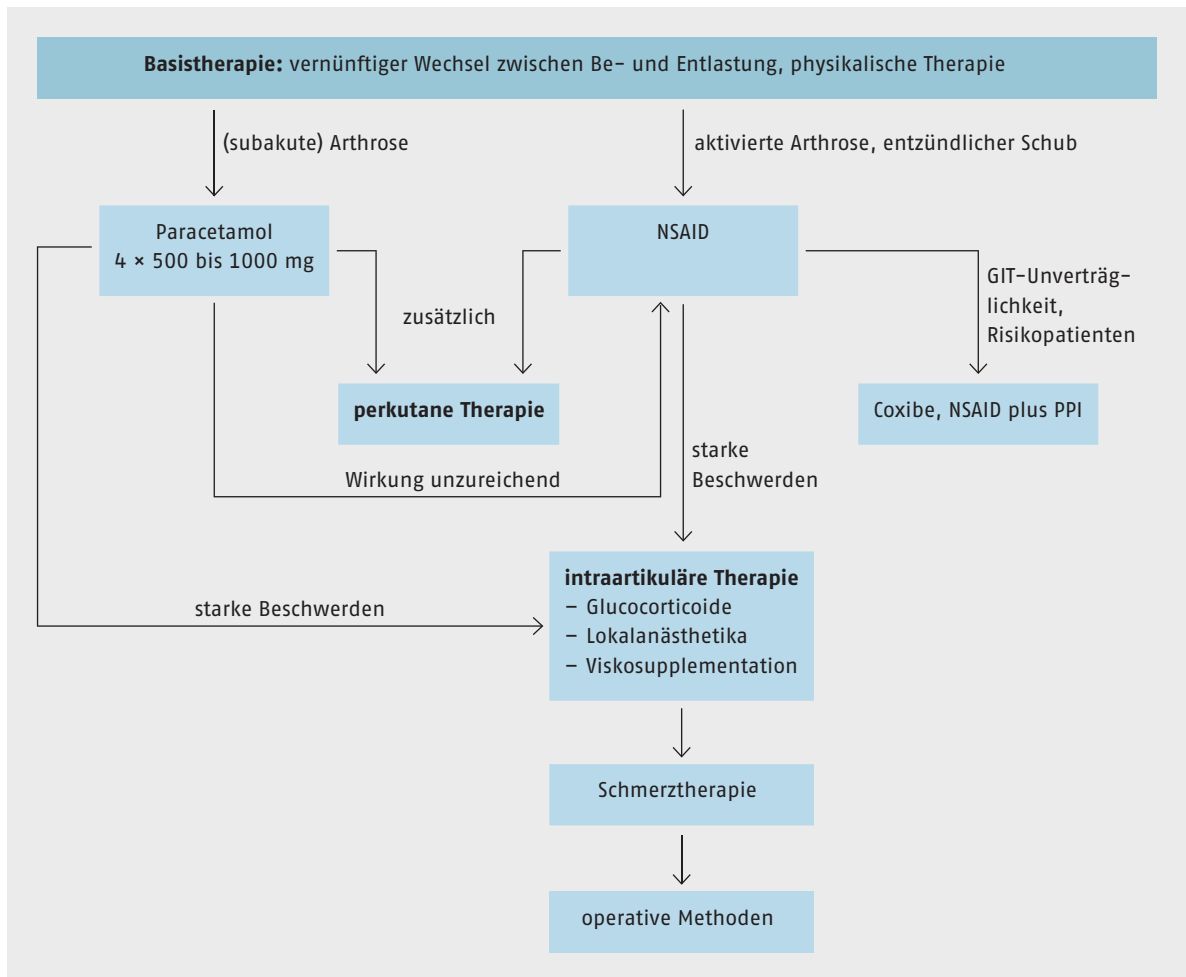
NSAID kommen aufgrund ihrer antiphlogistischen Wirkung besonders zur Behandlung aktivierter Arthrosen zum Einsatz oder wenn Paracetamol nicht ausreichend wirksam ist. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen ist die Einzeldosis so niedrig wie möglich zu wählen. Die Therapie sollte nur befristet während der Schmerzepisoden erfolgen bzw. ausreichend lang bei Entzündungssymptomen. Bei NSAID-Gabe in höherem Alter (> 65 Jahre) ist die Dosis anzupassen, zudem sind regelmäßige Kontrollen des Gastrointestinaltrakts (GIT) und der Nierenfunktion durchzuführen. Bei hohem Risiko für GIT-Komplikationen sollten NSAID mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert oder alternativ selektive COX-2-Hemmer angewendet werden (► Kap. 3.2, Schmerz).

COX-2-Hemmer (Cyclooxygenasehemmer, Coxibe)

Coxibe bieten sich als Alternative zu NSAID an, sowohl zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, als auch zur Behandlung aktivierter Arthrosen, um Schmerzen und Schwellungen rasch zu lindern. ⑨ Selektive COX-2-Hemmer zeigen hinsichtlich GIT-Beschwerden und Plättchenhemmung ein besseres Sicherheitsprofil als die NSAID. Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen sollten hingegen nicht mit Coxiben therapiert werden. Bezüglich der Nierentoxizität schneiden Coxibe nicht besser ab als die nichtselektiven NSAID. 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. 13.8).

Metamizol, Tramadol und Tilidil

Metamizol kann speziell bei stummen Arthrosen bei älteren Personen und Risikopatienten als Ersatz für NSAID eingesetzt werden, ist allerdings für die Behand-



● Abb. 13.5 Therapie der Arthrose

■ Tab. 13.8 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

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–IV), koronare Herzerkrankung; periphere arterielle Verschlusskrankheit; zerebrovaskuläre Erkrankungen; nicht ausreichend kontrollierte Hypertonie; aktive Ulzera oder gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen; Asthma, Analgetika-Intoleranz; schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Schwangerschaft/Stillzeit,
- **WW:** Lithium: erhöhte Lithiumkonzentration; Wirkung erniedrigt, renale NSAID-NW erhöht; orale Antikoagulanzen: 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.

lung der Arthrose nicht zugelassen. Unter Metamizol-Einnahme sind keine gastrointestinalen und kardiovaskulären Probleme zu erwarten. Nachteile bestehen in der kurzen Halbwertszeit und dem Agranulozytoserisiko. Die Opioide Tramadol und Tilidin sind therapeutische Optionen, die bei nicht genügendem Ansprechen auf die bereits erwähnten Behandlungsmöglichkeiten eingesetzt werden können. Bei starken Schmerzen ist auch eine Kombination nach dem WHO-Schema möglich. Zu beachten ist, dass sowohl Metamizol als auch Opioide keine oder kaum antiphlogistische Wirkung besitzen, da sie überwiegend zentral wirken. Die Dosierung erfolgt alle zwölf Stunden nach einem festen Zeitschema. 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.

13.2.6 Weitere Therapieoptionen Chondroprotektiva

⑩ Für Substanzen mit Anspruch auf Chondroprotektion wie Hyaluronsäure (intraartikuläre Injektion: Hyalart[®], Ostenil[®], Synvisc[®]), Glucosamin, Ademetionin (Gumbaral[®]) und Oxaceprol (AHP[®] 200) wurde der Begriff „slow acting drugs in osteoarthritis“ geprägt. Sie können oral oder intraartikulär verabreicht werden. Die Datenlage für diese Medikamente ist widersprüchlich. Die Evidenz wird in der EULAR-Empfehlung ebenfalls mit 1a oder 1b angegeben. Die OARSI- und die AAOS-Leitlinie stufen die Wirksamkeit dieser Substanzen jedoch als gering ein. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Wirkstoffe nur einen geringen Einfluss auf Schmerz und Gelenkspaltverengung haben. 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 (Glucosaminsulfat in Dona[®], Voltaflex[®]: maximal 1500 mg pro Tag, Wirkungseintritt zum Teil erst nach drei 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. Teufelskralle-ratiopharm[®]) oder Brennnessel-

krautextrakt (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 × 6 Tab/d, Erhaltungsdosis 6–8 Wochen: 2 × 3 Tab/d) 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.

Kernaussagen des Kapitels

- 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 möglichst innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Symptome erforderlich.
- ④ NSAID, 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 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 und Biologicals 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 gilt als das Mittel der Wahl zur Schmerztherapie von stummen Arthrosen, ist aber bei starken Schmerzen und entzündeten Episoden nicht ausreichend wirksam.
- ⑨ Coxibe können alternativ zu oralen NSAID 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 können Chondroprotektiva bei Patienten mit Gonarthrose als Therapieversuch eingesetzt werden.

Tipps für PhiPs

Die Medikation von Rheuma-Patienten ist oft sehr komplex und bedarf einer ausführlichen pharmazeutischen Beratung. Nehmen Sie sich das 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). S1-Leitlinie: Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis. AWMF-Register Nr. 060/004, 2012
- Herdegen T. Pharmako-logisch! 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. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2015
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. S3-Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, AWMF-Register Nr. 060/002, 2011

Tipps für Weiterzubildende

Neben den Basisinformationen in diesem Kapitel können Sie Ihr Wissen durch den Besuch von Fortbildungen 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.