

## **Medikamentöse Beratung**

Ziele der Therapie sind Besserung der Symptome, klinische Remission und die Hemmung der radiologischen Progression unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren. (Herold Innere Medizin 2018).

Zu unterscheiden ist zwischen einer medikamentösen krankheitsmodifizierenden Therapie und einer medikamentösen symptomatischen Therapie (akute Beschwerden).

Im Beratungsgespräch zur partizipativen Therapieentscheidung sollten auch im Sinne einer höchst möglichen Adhärenz stets die aktuelle Evidenz und patientenindividuelle Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit beachtet werden.

Als Standardtherapie der Rheumatoiden Arthritis wird auf die aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien verwiesen, deren Empfehlungen einer systematischen Überprüfung der Evidenz zugrunde liegen.\*

### **I. Beratung zur medikamentösen symptomatischen Therapie (akute Beschwerden)**

#### **1) Analgetika**

##### **NSAR**

##### **Allgemeine Informationen zur Wirkung der NSAR**

Die wesentliche Wirkung von NSAR/Coxibe beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX), sodass die über Prostaglandinbildung vermittelte Entzündung und Nozizeption gehemmt werden.

NSAR und Coxibe wirken gleichermaßen auf die COX 2

- Sie unterscheiden sich jedoch in der selektiven Hemmung der COX.
- Im Gegensatz zu den Coxiben hemmen NSAR auch die COX 1, welche im Gastrointestinaltrakt die relevanten gastrointestinalen Nebenwirkungen der NSAR auslöst (Harrisons Innere Medizin 2010).
- Der renalen Vasokonstriktion wirken lokal vermehrt gebildete vasodilatierende Prostaglandine (PG E<sup>2</sup>) entgegen.
- Cyclooxygenasehemmer inhibieren die Prostaglandinsynthese und können eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion mit Natriumretention, Ödemen und Hypertonie bis hin zum akuten Nierenversagen auslösen.
- Daher kann es bei bereits gesteigerter renalen Prostaglandinsynthese zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Nierenfunktion unter NSAID/Coxibe zu einer Verschlechterung der renalen Hämodynamik kommen (Karow 2014 A).

- Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass arzneimittel-metabolisierende Enzymsysteme großen inter- und intraindividuellen Unterschieden unterliegen, sodass sog. poor metabolizer durch eine verminderte Enzymaktivität (CYP 2C9) mit deutlich verstärkten Effekten der NSAID Therapie zu rechnen haben (Karow 2014 B).

Gemäß Arzneiverordnungsreport 2017 gehören Analgetika mit 662,5 Mio. DDD, Antiphlogistika und Antirheumatika mit 1.108,6 Mio. DDD zu den 20 umsatzstärksten Arzneimitteln 2016. Speziell Ibuprofen erreichte 2016 eine Anzahl von 563,1 Mio. DDD und somit ein Plus von 3,1% zum Vorjahr.

In Anbetracht einer zunehmend älteren und multimorbiden Patientenkonstellation in einer „Gesellschaft des längeren Lebens von Anfang an“ gemäß Sachverständigenratsgutachten mit wachsender Multimorbidität bedingt durch Zivilisationserkrankungen v.a. besteht der Verdacht einer zunehmenden Verordnung dieser Wirkstoffgruppe innerhalb dieser Patienten.

Gemäß FDA 2015 (Safety report NSAID) können alle NSARs, mit Ausnahme ASS, Herzinfarkte und Schlaganfälle verursachen.

- Ein erhöhtes Risiko kann bereits nach kurzzeitiger Einnahme bestehen, welche mit Dosis und Dauer der Therapie weiter zunimmt (FDA 2015).
- Eine Steigerung des Risikos um 30-50% ist möglich (Herold Innere Medizin 2018).

Daher sollte der Einsatz von NSAR so kurz und so niedrig dosiert erfolgen.

Falls der Einsatz von NSARs erforderlich erscheint, sollten nachfolgende Empfehlung beachtet werden:

#### Gastrointestinale Risiko Faktoren:

1. Ulkusanamnese
  2. Alter > 60 J.
  3. COX-Hemmer hochdosiert u/o langfristig
  4. Steroide
  5. Antikoagulantien
  6. Trombozytenaggregationshemmer (v.a ASS)
  7. H.pylori Infektion
  8. Schwere systemische Grunderkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, rheumatoide Arthritis, entzündl. Darmerkrankung)
  9. Stress
  10. Ferner Alkoholkrankheit
- (Karow 2018; Analgetika und Schmerztherapie)

#### Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Die Rheumatoide Arthritis ist ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der bei Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien als 1,5-facher Multiplikator des Risiko-Scores für kardiovaskuläre Ereignisse gewertet werden muss:

1. Krankheitsdauer  $\geq$  10 Jahre
2. Nachweis von RF/ACPA
3. Extraartikuläre Manifestationen

(Herold Innere Medizin 2018, Rheumatoide Arthritis)

### **Empfehlung gemäß DGRh zum Einsatz von NSAR (vgl. Bolten 2016 und DGRh) in der Rheumatherapie**

- Bei Komedikation mit ASS sollten Naproxen/Ibuprofen vorsichtshalber 2 Stunden nach ASS eingenommen werden
- Alle NSAR steigern das gastrointestinale Risiko
- Vor- und während der Verordnung von NSAR sollen das individuelle kardiovaskuläre-, das gastrointestinale-, das renale und das hepatische Risiko der Patienten berücksichtigt werden
- Kontraindikationen für NSAR sind eine bekannte (siehe Fachinfo Diclofenac) bzw. fortgeschrittene Herzinsuffizienz (NYHA II-III/IV), eine schwere Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) und ein hohes Risiko für Ulcera im Gastrointestinaltrakt (siehe Übersicht)
- Kontraindikationen für Coxibe sind KHK, pAVK und anamnestisch zerebrovaskuläre Komplikationen
- Bei indiziertem NSAR Bedarf in niedriger Dosis trotz erhöhtem kardiovaskulären Risiko sollte Ibuprofen eingesetzt werden, bei indiziertem NSAR Bedarf in hohen Dosen trotz bekanntem kardiovaskulären Risiko sollte Naproxen als Alternative in Betracht gezogen werden
- Bei erhöhtem gastrointestinalem Risiko ohne kardiovaskuläres Risiko sollte die NSAR Gabe um eine PPI-Gabe ergänzt werden
- Bei Patienten mit einer bekannten Niereninsuffizienz (30-60 ml/min) und indiziertem NSAR Bedarf sollte die Nierenfunktion mindestens alle 3 Monate kontrolliert werden
- Die Nierenfunktion sollte mind. alle 6 Monate regelmäßig überprüft werden
- Topische Anwendung von NSAID können in Einzelfällen eine Alternative zur oralen Gabe darstellen bzw. den Einsatz oraler NSAID in Ihrer Dosis reduzieren
- Nicht-medikamentöse Beratung und Therapiemethoden (vgl. nicht-medikamentöse Beratung) tragen zur Schmerzlinderung bei und sollten wann immer möglich eingesetzt werden

### **Medikamenteninteraktionen mit NSAR (vgl. Bolten 2016)**

- Low dose ASS: Alle NSAR können das GI Blutungsrisiko steigern und Ibuprofen schwächt den kardioprotektiven Effekt von ASS ab – zeitlich versetzte Einnahme von 2 Stunden
- Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor: Alle ADP-Hemmer/P2Y12-Rezeptorantagonisten können das GI-Blutungsrisiko steigern
- Thiazid-Diuretika: Es steigt das Risiko für NSAR bedingte Nierenfunktionsstörungen und NSAR können den therapeutischen Effekt von Thiazid-Diuretika vermindern
- Schleifen-Diuretika: Es steigt das Risiko für NSAR bedingte Nierenfunktionsstörungen und können den therapeutischen Effekt von Schleifen-Diuretika vermindern

- Kombination von ACE Hemmern/Sartanen und NSAR können einen bekannten arteriellen Hypertonus verschlechtern als Triple mit Diuretika zur akuten Niereninsuffizienz führen
- Methotrexat: NSAR können den renalen Abbau von MTX vermindern, hierdurch erhöht sich das Risiko von MTX Nebenwirkungen, insbesondere auch dessen Toxizität
- Unter der gleichzeitigen Einnahme von MTX und NSAR wurden bereits Todesfälle dokumentiert, da durch einen erhöhten und verlängerten Methotrexat-Serumspiegel es zu einer schwerer hämatologischen (inklusive Myelosuppression und apalstischer Anämie) und gastrointestinaler Toxizität kam (Fachinformation MTX Schweiz)
- Chinolone: In Komedikation mit NSAR erhöht sich die Krampfneigung bei Patienten mit bekannten Epilepsie (Kontraindikation Epilepsie für vereinzelte Chinolone)
- Antidepressiva: Durch Komedikation von NSAR mit SSRI ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht, Gefahr Serotonin Syndrom
- Orale Antikoagulantien: In Kombination mit NSAR ergibt sich insgesamt ein erhöhtes Blutungsrisiko, da es zu einer Konzentrationserhöhung oraler Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Endoxaban (DOAK)) führt.

Aktuelle Informationen/Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR, 2017) unter: [http://www.eular.org/recommendations\\_home.cfm](http://www.eular.org/recommendations_home.cfm)

### **Alternativen zu NSAR (vgl. u.a. Rationale Pharmakotherapie)**

- Paracetamol kann in Einzelfällen zur reinen analgetischen Therapie, wenn auch ohne antiphlogistische Wirkung, wirksam eingesetzt werden (Hazlewood 2012).
- Allerdings ergeben neuere Metaanalysen (da Costa 2016), dass die Wirkung von Paracetamol individuell und ggf. nicht immer der Therapie mit Placebo in der Indikation Osteoarthritis überlegen ist.
- In angepasster Dosierung zur Leberfunktion und im Rahmen einer individuellen sorgfältigen Nutzen-Risiko Abwägung bei älteren Patienten im Vergleich zu NSAR und unter Beachtung, dass die abnehmende Leberfunktion im Alter aufgrund der therapeutischen Breite weniger ins Gewicht fällt (Wehling u Burkhardt 2016 A) und im Vergleich zur altersbedingten reduzierten Nierenfunktion, kann ein solcher Einsatz sinnvoll sein, zumal bei Mehrfachkombinationen von Medikamenten wie bei Multimorbidität mit erhöhtem Risiko von Niereninsuffizienz (Dtsch Ärztebl 2012; 109(33-34)).
- Metamizol kann unter Beachtung von Nutzen-Risiken (NW: Agranulozytose, aplastische Anämie, Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten) für ältere Patienten bei starken Schmerzen ggf. eine Alternative darstellen, wenn Paracetamol unter einer individuellen Nutzen-Risiko Bewertung nicht als ausreichend bewertet wird (siehe aktueller Rote Hand Brief der AkdÄ 2017)
- Reine Analgetika wie Opioide oder Opiate haben nur eine marginale antiphlogistische Wirkung und beeinflussen nicht das funktionelle outcome (Furlan 2006).  
Für eine NSAR ebenbürtige Wirkung gibt es keine Evidenz.  
Sie finden daher vorwiegend bei Kontraindikationen für NSAR Verwendung. Der Einsatz von Opioiden zur Behandlung z.B. von Gelenkschmerzen geht bei älteren Menschen mit einer erhöhten Rate von Frakturen und Herzinfarkten einher, auch das

Sterberisiko kann sich erhöhen, Atemdepression kann gefördert werden u.a. (Dtsch Ärztebl Meldung 14.12.2010).

Die Inzidenzrate aus Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod beträgt bei Opioiden 122 pro 1000 Patientenjahre, 88 für Coxibe und 77 für NSARs (Meldung Dt Ärzteblatt 14.12.2010). Es gilt insgesamt auch hier das individuelle Nutzen-Risiko, insbesondere bei älteren Patienten, in Bezug auf Abhängigkeitspotential, Förderung der Sturzgefahr (z.B. aufgrund einer induzierten Hypotension usw.), Interaktion mit weiteren Medikamenten (z.B. SSRI-> Serotoninsyndrom) und der Möglichkeit ein Delirium zu begünstigen usw., abzuwägen.

Da keineswegs jeder Patient anspricht, ist bei unzureichendem Ansprechen die Opioidgabe zu beenden (Karow 2017; LONTS S3 Leitlinie 2014).

- Es besteht in Einzelfällen die Alternative einer transdermalen Applikation von NSAR-haltigen Salben/Cremes, Gelen im Gegensatz zur oralen Gabe, um Nebenwirkungen zu reduzieren und lokal zu behandeln (Klinge 2013).

## **Paracetamol**

Paracetamol hemmt reversibel die Cyclooxygenase und wirkt somit analgetisch und antipyretisch.

Aufgrund seiner nicht-sauren Eigenschaft reichert es sich nicht im sauren Entzündungsgewebe an, sodass aktuell keine antiphlogistische Wirkung angenommen werden kann (Karow 2014).

- Günstiges Nebenwirkungsprofil bei Beachtung der maximalen Dosis (bis zu 4g/d)
  - Selten gastrointestinale Nebenwirkungen
  - Transaminasenanstieg (0,01-0,1%)
  - Analgetika Asthma (< 0,01%)
  - Thrombopenie/Agranulozytose (<0,01%)
  - Seltene Überempfindlichkeit
- Hepato- und nephrotoxisch bei Überdosierung.
- 40% der medikamentös bedingten akuten Leberversagen in den USA sind auf die Einnahme von Paracetamol zurückzuführen (Herold Innere Medizin 2017), daher Kontraindikation bei schwerer Leberfunktionsstörung
- Kontraindikation bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel: hämolytische Anämie
- Gleichzeitige Einnahme von Paracetamol und Cumarine führt nach 3-4 Tagen zu einem INR Anstieg mit einem resultierend erhöhten Blutungsrisiko, da Cytochrom P450 gehemmt wird
- Aufgrund einer Enzyminduktion führt die gleichzeitige Einnahme mit Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin oder die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol zu einer erhöhten Hepatotoxizität bereits unter therapeutischen Dosen

## **Metamizol**

Metamizol hemmt reversibel die Cyclooxygenase.

Es besitzt eine analgetische, antipyretische, schwach antiphlogistische und spasmolytische Wirkung (Karow 2017).

- Nebenwirkungen: Überempfindlichkeitsreaktionen, Leukopenie (0,01-0,1%), Agranulozytose/Thrombopenie (< 0,01%), Exanthem (0,1-1%), anaphylaktische Reaktionen und Hypotension (0,1-1%). Aufgrund der Blutbildveränderungen sollte an eine regelmäßige Laborkontrolle unter Dauereinnahme und/oder bei Symptomen wie Heiserkeit, Angina, und Fieber gedacht werden.
- Das Risiko der anaphylaktischen Reaktion und der Hypotension tritt überwiegend unter i.v. Gabe auf, sodass bei langsamer i.v. Gabe diese reduziert werden können.
- Die oftmals erwähnte Agranulozytose kann in 2 Formen unterschieden werden: Typ 1 Reaktion ist dosisunabhängig, allergisch bedingt und die Typ 2 Reaktion ist toxisch bedingt und korreliert mit Zeit und Dosis (siehe Fachinformation). Jedoch scheint das Risiko, an einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu versterben, kleiner zu sein als das Risiko eines kardiovaskulären Todesfalles bedingt durch ein NSAR (Liechti 2014).
- Wechselwirkung mit Antihypertensiva über die Hemmung der Prostaglandinsynthese: verminderte RR Senkung (Hinweise gemäß Rote Hand Brief Deutsche Arzneimittelkommission auch hier zu beachten [www.akdae.de](http://www.akdae.de))

## **Opioide**

Opioide unterscheiden sich an der unterschiedlichen Bindungsstärke an die jeweiligen Opioidrezeptoren und haben so unterschiedliche klinische Effekte.

Es wird in reine Agonisten (z.B. Morphin, Fentanyl, Piritramid, Pethidin), gemischte Agonisten-Antagonisten, Partialagonisten und reine Antagonisten unterschieden.

Eine ebenfalls oftmals verwendete Einteilung bezieht sich auf die Unterscheidung zwischen schwach wirksamen und stark wirksamen Opioiden in Abhängigkeit auf deren analgetische Potenz im Vergleich zu Morphin (Karow 2014).

Um eine möglichst hohe Therapieadhärenz unter Einsatz von Opioiden zu erreichen, ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten unabdingbar.

Oftmals setzen Patienten die Opioide ab, da sie Nebenwirkungen erfahren, welche schon nach einer begrenzten Zeit der Adaption von alleine verschwinden, jedoch die Patienten hierüber nicht aufgeklärt wurden (z.B. Abgeschlagenheit und Übelkeit).

Ebenso können anhaltende Nebenwirkungen vorausgesehen werden (z.B. Obstipation) und mit Hilfe einer angepassten Begleitmedikation (z.B. Laxans) reduziert werden.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass Opioide zu den sog. „Fall-Increasing-Drugs“ gehören, welche mit einem erhöhten Risiko für Stürze, insbesondere auch bei älteren Patienten, assoziiert sind u.v.a. (Wehling und Burkhardt 2016 B).

Ausgewählte Nebenwirkungen (Gosch 2015), s.o. z.B.

- Abhängigkeitspotential
- Erhöhte Sturzgefahr

- Gemeinsame Gabe von Tramadol mit Inhibitoren der Cytochrom 2D6 (z.B. Amiodaron, Paroxetin oder Sertralin) schwächt dessen analgetische Wirkung. Ebenso Carbamazepin.
- Tramadol in Kombination mit Phenprocoumon führt zu einer Erhöhung der INR Werte.
- In einer Kombination von Opioiden mit Benzodiazepinen kann es zu einer additiven ZNS-Dämpfung kommen
- Die Kombination von Opioiden mit SSRI erhöht das Risiko für ein Serotonin-Syndrom
- Fentanyl und Buprenorphin sollten nicht gemeinsam mit Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren gegeben werden (z.B. Clarithromycin, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Erythromycin oder Itraconazol)

## **2) Protonenpumpenhemmern (PPI)**

Die Wirkung der PPI erfolgt über eine irreversible Hemmung des Enzyms H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase durch einen nicht-kompetitiven Antagonismus und somit einer Blockade der Protonensekretion.

Die Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren waren 2016 mehr als 22-fach höher als noch 1995 und umfassten insgesamt 3805,6 Mio. DDD (ein Plus von 4,5% zum Vorjahr) (Arzneiverordnungsreport 2017).

Seit der Ersteinführung 1989 (Omeprazol) nimmt die Verordnungshäufigkeit linear zu und dies obwohl das Spektrum der Indikationen in den letzten Jahren nicht erweitert wurde (Mössner 2016).

Allein durch die weltweite Zunahme der Inzidenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit ist dieser Anstieg nicht zu erklären, sodass der Verdacht einer Überversorgung der Bevölkerung nahe liegt (Mössner 2016).

Ursache könnte eine kritiklose Indikationsausweitung für PPI sein. PPI sollten zeitlich begrenzt, bedarfsadaptiert, und in niedrigster effektiver Dosis eingenommen werden.

Die Indikation für PPI ist streng zu stellen und die Notwendigkeit einer Langzeiteinnahme sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden. (arznei-telegramm, a-t 2010; 41: 106-7)

Häufige Nebenwirkungen (Karow 2017)

- Gastrointestinal (1-10%): Übelkeit, Flatulenz, Diarrhoen, Obstipation
- ZNS (1-10%): Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen
- Seltener (0,1-1%): bakterielle Fehlbesiedelung, Pneumonie, Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoen, Exanthem, (Sehstörungen, Hörstörungen unter i.v. Gabe)
- Mg-Mangel
- Risiko eines Vitamin B12-Mangels bei Langzeitgabe

Interaktionen (Karow 2017)

- Verminderte Resorption aufgrund der pH-Anhebung im Magen und/oder Bindung im Gastrointestinaltrakt von: Eisensalzen, Azol-Antimykotika, Vitamin B12, Calcium (erhöhtes Frakturrisiko)
- Omeprazol und Esomeprazol hemmen Abbau (über CYP 2C19) von Diazepam, Phenytoin, Makrolide, Citalopram, Clopidogrel und trizyklischen Antidepressiva

- Omeprazol hemmt die renale Elimination von MTX, wodurch erhöhte MTX Konzentrationen entstehen können
  - Pantoprazol häufig besser geeignet, da geringeres Interaktionspotenzial
- ➔ Gefahr eines Reboundphänomen (Gastrin Erhöhung) beim Absetzen von PPI, daher Empfehlung eines Ausschleichschemas notwendig (Reimer 2009).

## **II. Beratung zum Einsatz von Glukokortikoiden**

Glukokortikoide sind ein unverzichtbarer Bestandteil in der Therapie entzündlich rheumatischer

Erkrankungen. Sie finden in verschiedenen Einsatzformen Verwendung (Krüger 2009). In den aktuellen Leitlinien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind Glukokortikoide weiterhin Bestandteil der Initialtherapie, allerdings sollte die Therapiedauer so kurz wie klinisch möglich sein. Glukokortikoide haben eine Vielzahl potenzieller Nebenwirkungen, für deren Auftreten und Ausprägung Dosis und Therapiedauer entscheidend sind. Im Niedrigdosisbereich ist vor allem auf Osteoporose, Hautatrophie mit Einblutungen und Katarakt zu achten.

Mit höheren Dosen steigen daneben auch das Risiko für Glaukom, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, das Infektionsrisiko, der negative Einfluss auf den Glukosestoffwechsel sowie die Häufigkeit psychischer Nebenwirkungen.

Gastrointestinale

Nebenwirkungen sind unter Monotherapie mit Glukokortikoiden seltener zu erwarten, bei der häufig verordneten Kombination mit NSAR besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko.

Daher sollte die Therapie so kurz und niedrig dosiert wie möglich erfolgen (Krüger K 2016).

Ebenso sollte im Facharztbrief die exakte Dosierung, Dauer (ggf. bis zum Kontrolltermin) und Ausschleichzeitpunkt bzw. -schema angegeben werden.

Dies ist umso bedeutender, wenn man die Tatsache berücksichtigt, dass in der Früharthritiskohortenstudie CAPEA 47% der Patienten nach 2 Jahren weiterhin mit Glukokortikoiden behandelt wurden (Albrecht 2016)

### **Übersicht unerwünschter Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (Liu et al. 2013)**

- Maskierung, Manifestation, Exazerbation bzw. Reaktivierung von bakteriellen, viralen, Pilz- bzw. parasitären Infektionen, insbesondere mit opportunistischen Erregern
- Osteoporose, Frakturen und Osteonekrosen
- Cushing Syndrom und im Verlauf entstehende iatrogene Nebenniereninsuffizienz
- Gewichtszunahme
- Hyperglykämie und Diabetes:  
gesteigerte Insulinresistenz, Wirkung ist dosisabhängig
- Katarakt
- Glaukom:  
vor allem bei Risikopatienten mit familiäre Disposition eines Offenwinkelglaukoms, Diabetes oder rheumatoider Arthritis
- Hautatrophie
- Wundheilungsstörung
- Gastrointestinale Nebenwirkungen:

Gastritis, Ulcera, Dyspepsie. Parallele Einnahme von NSAID erhöht dieses Risiko um das vierfache

- Kardiovaskuläre Erkrankung:  
erhöhtes Risikoprofil für Herzinsuffizienz und KHK, ebenso erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern
- Dyslipidämie:  
Hyperlipidämie ab einer Tagesdosis Prednisolon > 10mg/d
- Myopathie (Muskelschwäche und Muskelatrophie)
- Psychische und kognitive Beeinträchtigung:  
Beginn nach 1 Woche unter Glukokortikoidtherapie möglich, Risikofaktoren sind neben der Tagesdosis bzw. kumulativen Dosis eine familiäre Disposition für Depression und Alkoholkonsum

Anmerkung: Zirkadiane Therapie beachten.

### **Empfehlungen gemäß aktuellen EULAR Empfehlungen (Zugriff 2017)**

1. Der Patient soll über die Glukokortikoidtherapie ausführlich aufgeklärt werden, um die Kompetenz des Patienten im Hinblick auf zu erwartende Nebenwirkungen zu stärken und somit dessen Adhärenz zu erhöhen.
2. Eine ausführliche Beratung des Patienten kann die Nebenwirkungen deutlich reduzieren.
3. Eine Aufklärung über wirksame Maßnahmen gegen Osteoporose und deren Frakturgefahr sowie das Einleiten präventiver Maßnahmen ist erforderlich.
4. Rechtzeitige Anpassung der Glukokortikoidtherapie bei akuter Erkrankung oder geplanter Operation, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen.
5. Hausärzte als primärer Ansprechpartner für Patienten sollen gezielt in die Therapie und Monitoring unter Glukokortikoiden mit eingebunden werden.
6. Relevante Comorbiditäten sollen vor einer Glukokortikoidtherapie identifiziert werden, um potentiellen Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.
7. Startdosis der Glukokortikoidtherapie soll an die Grunderkrankung angepasst werden, so niedrig wie möglich starten.
8. Die begonnene Glukokortikoiddosis soll regelmäßig evaluiert und gegebenenfalls dem aktuellen Krankheitsverlauf angepasst werden bzw. reduziert und abgesetzt werden (Ausschleichtschemata)
9. Um rechtzeitig Nebenwirkungen zu erkennen bzw. vorzubeugen soll ein gezieltes Monitoring unter Glukokortikoidtherapie durchgeführt werden

### **III. Beratung zum Einsatz von MTX/Biological bzw. medikamentösen krankheitsmodifizierenden Therapie**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist in den Industrienationen häufigste chronisch entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0,5-0,8% in der erwachsenen Bevölkerung.

(Schneider M, Krüger K. 2013; Symmons DP. 2002; Robert Koch-Institut 2010)

Der Krankheitsverlauf ist individuell unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorherzubestimmen.

Eine effektive krankheitsmodifizierende Therapie sofort nach Diagnosesicherung entscheidet über den weiteren Krankheitsverlauf, da wesentliche Gelenkschäden bereits in der Initialphase der RA eintreten (Herold Innere Medizin 2018)

## **MTX**

Methotrexat verdrängt Dihydrofolsäure vom Enzym Dihydrofolatreduktase kompetitiv und hemmt zudem das Enzym. Da Tetrahydrofolsäure, ein Substrat der Purinnucleotidsynthese fehlt, ist die DNA-/RNA-Synthese vermindert. (Karow 2017)

Ziel der medikamentösen Beratung zu MTX ist durch eine ausführliche Aufklärung des Patienten, unter Beachtung von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten, der Ernährung und durch aktive Einbeziehung des Hausarztes (Empfehlung Facharztbrief) eine möglichst hohe Therapiesicherheit und Therapieadhärenz zu erzielen.

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis kann der Einsatz von MTX durch eine Verminderung des Herzinfarkttrisikos lebensverlängernd wirken (Herold Innere Medizin 2018).

Zusätzlich erfordert eine präferierte parenterale (überwiegend s.c.) Gabe von MTX eine intensive Anleitung und Beratung des Patienten.

Die parenterale Gabe wird im Gegensatz zur oralen Gabe zum Teil als etwas effektiver beschrieben (Herold Innere Medizin 2018, Wolff/Wehrauch 2017), vor allem aufgrund einer höheren Bioverfügbarkeit, eines kontinuierlicheren Wirkstoffspiegel im Blut und weniger Nebenwirkungen.

Dessen klinische Relevanz wird aktuell unterschiedlich bewertet, möglicherweise wird diese ab einer Gabe von 15mg/Woche relevant, daher finden sich in der aktuellen Empfehlung der EULAR weiterhin sowohl die orale wie auch die subcutane Gabe von MTX (Smolen et al 2017) zu Therapiebeginn wieder. Der Patient sollte daher über beide Varianten intensiv beraten werden und im Kontext einer gemeinsamen Entscheidungsfindung die Applikationsform vor Therapiebeginn und ebenfalls bei erforderlicher Therapieumstellung (ggf. Dosisreduktion) bestimmt werden.

### **Notwendiges Monitoring (Therapieüberwachung der DGRh oder DEGAM in der aktuellen Form):**

- Differentialblutbild, GPT, gGT, GFR, vor Therapie
- Differentialblutbild, GPT, gGT, GFR, nach 2-3 Wochen
- Differentialblutbild, GPT, gGT, GFR, alle dann alle 3-4 Wochen
- Differentialblutbild, GPT, gGT, GFR ab 4. Monat quartalsweise bei komplikationslosem Verlauf

### **Follow up (Braun 2016):**

- Nach Erstverordnung MTX mindestens einmalige Kontrolle innerhalb von 3 Monaten zur Evaluation des Therapieerfolges durch den Rheumatologen
- Unter stabiler Therapie Vorstellung zur Therapieevaluation nach Empfehlung des Rheumatologen

- Bei notwendiger Therapieanpassung (Eskalation, Deeskalation) individuelles Vorgehen

#### **Nebenwirkungen:**

- Häufig Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Erhöhte Transaminasen
- Reduzierte Nierenfunktion, Kontraindikation (GFR < 60ml/min)
- Hautausschläge, Durchfälle
- Blutbildveränderungen
- Haarausfall
- Notwendigkeit der sicheren Empfängnisverhütung (bis zu 3 Monate nach MTX Gabe für Frauen, 3-6 Mo für Männer), Kontraindikation Schwangerschaft und Stillzeit
- Kontraindikation für Lebendimpfungen

#### **Interaktionen:**

- Antibiotika (z.B. Trimethoprim, Pivmecillinam) erhöhen Toxizität von MTX
  - NSAIDs beeinflussen bei zeitgleicher Einnahme dessen Konzentration im Blut aufgrund eines reduzierten renalen Abbaus
  - Kontraindikation von MTX in der Schwangerschaft bzw. geplante Schwangerschaft (Latenz 3 Monate) bzw. in der Stillzeit
  - Kombination von Alkohol und MTX erhöht das Risiko für Leberschäden
  - Koffein (Kaffee, Tee, Softdrink) kann bei zeitgleicher Einnahme von MTX dessen Wirkung beeinflussen
  - PPI hemmt renale Elimination von MTX, wodurch erhöhte MTX Konzentrationen entstehen können
  - Pflegepersonal soll bei bekannter Schwangerschaft persönliche Schutzausrüstung bei der Verabreichung von MTX tragen
- ➔ Die MTX Behandlung erfordert daher eine ausführliche Aufklärung des Patienten und zurückhaltender Einsatz bzw. ein intensives Monitoring bei Patienten mit bekannter Nieren- oder Leberinsuffizienz oder bei immungeschwächten Patienten. Die Gabe von Folsäure (5-10mg am Folgetag) kann die Nebenwirkungen deutlich reduzieren.

Bei Kontraindikationen gegen MTX oder einer bekannten Unverträglichkeit kommen andere Basistherapeutika als Behandlungsalternativen erster Wahl in Frage, u.a. Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin. Deren Einsatz richtet sich nach patientenindividuellen Parametern, insbesondere bei Kinderwunsch.

#### **Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren, IL-Antagonisten, T, B-Zell Rezeptor Antagonisten):**

Eine Therapie mit Biologika ist schweren Verlaufsformen vorbehalten.

Eine Biologikatherapie sollte in Kombination mit einem konventionellen DMARD (siehe Zulassungsstatus) erfolgen.

Biosimilars: Studien legen die Gleichwertigkeit zum Original sowie die Möglichkeit zum „Switch“ ohne Wirkungsverlust. (AKDÄ, Leitfaden Biosimilars, 1.Auflage 2017)

Gemäß S1 Leitlinie zur medikamentösen Therapie bei rheumatoider Arthritis bzw. S3 Leitlinie der frühen rheumatoiden Arthritis soll als „first-line“ Gabe MTX eingesetzt werden. In Ausnahmefällen besteht die Empfehlung einer Ersttherapie in Kombination von MTX mit einem Biological bei Patienten mit „einer Häufung schlechter Prognosefaktoren, einer hochaktiven Erkrankung und sehr früh nachweisbaren strukturellen Schäden“. Ebenso besteht die Möglichkeit bei einer hochaktiven Arthritis und schlechten Prognosefaktoren nach erfolgloser MTX Monotherapie direkt auf die Kombination von MTX plus Biological zu wechseln (S1 Leitlinie,).

#### **Allgemeine Aufklärungshinweise:**

- Aufklärung über verzögerten maximalen Wirkungseintritt
- Aufklärung des Patienten bei Anzeichen auf Infektionen (z.B. bei Fieber) über eine dringliche ärztliche Vorstellung
- Ausführliche Nutzen/Risiko Abwägung und Aufklärung des Patienten bei zuvor diagnostizierter und ggf. therapierter Krebserkrankung, ebenfalls bei bekannter Multipler Sklerose
- Die Elimination von einigen TNF $\alpha$  Blockern kann bis zu 6 Monate (Adalimumab, Infliximab) dauern (Karow 2014 D)

**Laborkontrollen** (Therapieüberwachung der DGRh oder DEGAM in der aktuellen Form)

#### **Nebenwirkungen:**

- Hautreaktionen an Injektionsstelle
- Allergische Reaktion (insbesondere Infliximab) – Supportivtherapie prüfen
- Erhöhtes Infektionsrisiko (Tuberkulosescreening und Hepatitisscreening vor Therapie beachten)
- Seh- und Gefühlsstörungen
- Muskelschwäche
- Ödembildung
- Verschlechterung einer bekannten Herzinsuffizienz, daher zurückhaltender Einsatz bzw. engmaschige Kontrolle (relative Kontraindikation)

➔ Generell ist auf die fehlende Information/Erfahrung unter Langzeitanwendungen hinzuweisen.

#### **JAK-Inhibitoren**

Januskinase-Hemmer sind als Reservemittel zur peroralen Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis Erwachsener im Handel.

Folgen der Langzeitanwendung hinsichtlich Malignomen, Infektionen und kardiovaskulärer Schädigungen bleiben zu klären  
(Arznei-Telegramm, a-t 07/2017; 48: 58-60)

---

\* Anmerkung: Hinweise zur Wirtschaftlichkeit können der Vertragssoftware entnommen werden.

## Literatur

- ACR 2015, guidelines American College of Rheumatology
- Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E et al 2016  
Klinische Remission bei rheumatoider Arthritis. Daten aus der Früharthritiskohortenstudie CAPEA, Z Rheumatol 75: 90-96
- AKDÄ „NSAR im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall“ 2013  
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2013/20130722.html>
- AKDÄ, Leitfaden Biosimilars, 1. Auflage 2017  
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/>
- American College of Rheumatology,  
Stand 3.6.16:  
<http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Methotrexate-Rheumatrex-Trexall>, <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Anti-TNF>
- arznei-telegramm, a-t 2010; 41 : 106-7
- Arzneiverordnungsreport 2017
- Bolten W.W., Krüger K, Reiter-Niesert S. et al. 2016  
DGRh-Empfehlungen zur Implementierung aktueller Sicherheitsaspekte in die NSAR-Therapie muskuloskelettaler Schmerzen. Z Rheumatol 75, 103-116
- Braun J et al 2016  
Internationale Qualitätsindikatoren in der Rheumatologie: Vorschläge für die rheumatoide Arthritis. Z Rheumatol 2016, 75: 330-337
- Da Costa BR et al 2016  
Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. The Lancet.
- DEGAM Leitlinie „Medikationsmonitoring“ (S1 Handlungsempfehlung),  
[http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE\\_Medikamentenmonitoring\\_Langfassung\\_201406.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_Medikamentenmonitoring_Langfassung_201406.pdf)
- Deutsches Rheumaforschungszentrum (2013) Kerndokumentation, Berlin
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Patienten- und Arztinformation zu MTX, Stand: 30.11.2017, <http://dgrh.de/1037.html>
- Fachinformation Methotrexat Schweiz:  
<https://compendium.ch/mpro/mnr/1269/html/de?Platform=Desktop>
- FDA 2015, Drug safety communication, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
- Freissmuth M et al 2012  
Pharmakologie und Toxikologie: S. 160. Springer Verlag, Heidelberg 2012
- Forman JP et al. 2005  
Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension, 46:500-507
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A et al. (2006)  
Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 174, 1589-1594

- Gosch M 2015  
CME Zertifizierte Fortbildung. Analgetika beim geriatrischen Patienten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen. Z Gerontol Geriat 2015;48: 483-493
- Hazlewood G et al 2012, Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review
- Karow T, Lang-Roth R 2017  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 25 Auflage, S. 569
- Karow T, Lang-Roth R A 2014  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 22. Auflage, S.547
- Karow T, Lang-Roth R B 2014  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 22. Auflage, S. 1168
- Karow T, Lang-Roth R C 2014  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 22. Auflage, S. 375
- Karow T, Lang-Roth R D 2014  
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 22. Auflage, S. 616
- Klinge SA, Sawyer GA 2013, Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review, Phys Sportsmed. 2013 May;41(2):64-74
- Krüger K 2009  
Rheumatoide Arthritis, Rationale Pharmakotherapie, 69-73, AOK Baden-Württemberg
- Liechti ME 2014  
Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis-Teil 1: Paracetamol, NSAR und Metamizol. Schweiz Med Forum 2014; 14:437-440
- Liu et al. 2013  
A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy.  
Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2013 9:30
- LONTS S3 Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen" 2015, <http://www.awmf.org>
- Mössner J 2016  
The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors-a review after 25 years. Dtsch Arztebl Int 2016; 113:477-83
- Reimer C et al. 2009  
Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. Gastroenterology Vol. 137, p. 80-87
- Robert Koch-Institut. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: RKI; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49)
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. 2007  
Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Steinkopff-Verlag, Darmstadt
- Schwabe U und Pfaffrath 2016  
Arzneiverordnungsreport 2016, Springer-Verlag, Heidelberg, S.369-372
- Smolen J et al 2017  
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis 2017;0:1-18
- Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 707-722
- Wehling M, Burkhardt H 2016 A  
Arzneitherapie für Ältere, Springer-Verlag, Heidelberg, 4. Auflage, S.203
- Wehling M, Burkhardt H 2016 B  
Arzneitherapie für Ältere, Springer-Verlag, Heidelberg, 4. Auflage, S.244