

Update Rheumatologie

Dr. med. M. Berndt



Agenda

- Medikamentöse Therapien in der Rheumatologie
 - neue Substanzen/Medikamente
 - Rote Hand Brief zu JAK – Hemmern
- Fibromyalgiesyndrom

Medikamentöse Therapien in der Rheumatologie (Biologika, small molecules)

- In den 30er Jahren erstmals Goldtherapie bei Rheuma, D - Penicillamin, Sulfasalazin, Antimalariamittel, Cyclosporin, Cyclophosphamid
- Ab ca. 1988 MTX, 1999 Leflunomid
- Vor fast 25 Jahren Beginn der medikamentösen Revolution in der Rheumatologie
- 1999 Erstzulassung des 1. TNF a Blockers Infliximab
 - Mittlerweile 5 TNF a Blocker (letzter 2012): RA, PsoA, AS, (CED, Acne inversa e.c.)
- 2006 Rituximab bei RA, B – Zell Antikörper
- 2013 Roactemra IL 6 Hemmer, 2017 Kevzara IL 6 Hemmer

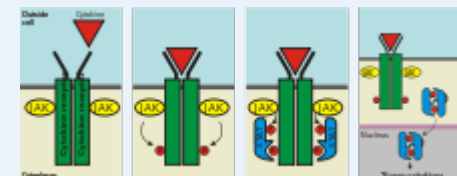
Medikamentöse Therapien in der Rheumatologie (Biologika, small molecules und andere Therapieprinzipien)

- 2011 Benlysta SLE, 2022 Saphnelo SLE, 2023 Lupkynis (Voclosporin) SLE
- 2013 Rituximab bei Vaskulitis (M. Wegener u.a.)
- 2013 Erstzulassung 1. IL Hemmer bei PsoA („Stelara“)
 - Mittlerweile 6 IL Hemmer (letzter 6/2023): PsO, PsoA, AS (Stelara, Cosentyx, Taltz, Tremfya, Skyrezi, Bimzelx)
- 2022 Avacopan bei Vasculitis

Medikamentöse Therapien in der Rheumatologie (Biologika, small molecules und andere Therapieprinzipien)

Neue Substanzklasse

- 2017 Erstzulassung 1. JAK – Hemmer (Januskinase Hemmer) Olumiant und Xeljanz
 - Mittlerweile 4 JAK Hemmer (letzter 2020): bei RA, PsoA/AS (einige auch bei anderen nicht rheumatologischen Erkrankungen- Dermatologie, Gastroenterologie)





JAK Hemmer – Januskinase - Hemmer

- Olumiant, Xeljanz, Rinvoq, Jyseleca
- Gg Adalimumab (Marktführer) getestet: schnelleres und besseres Ansprechen
- Z.B. Rinvoq (Select Studie) gg Adalimumab / Abatacept (NON TNF a): stärker wirksam
- **Vorteile** gg TNF a Blocker: oral, schnelles Ansprechen, kurze Halbwertszeit, nach Absetzen schneller Wirkverlust (bei Infektionen, OP, Kinderwunsch e.c.), in Monotherapie ohne MTX genauso gut wirksam, TNF a Blocker mit MTX besser wirksam
- **Nachteile** gg TNF a Blocker: höhere Rate an Gürtelroseinfektionen, Rote Handbrief

Rote Hand Brief zu JAK Hemmern

- Der Rote-Hand-Brief (RHB) ist eine in Deutschland gebräuchliche Form eines Informationsschreibens, mit dem pharmazeutische Unternehmen heilberufliche Fachkreise über neu erkannte Arzneimittelrisiken informieren, fehlerhafte Arzneimittelchargen zurückrufen oder sonstige wichtige Informationen mitteilen.



Rote Hand Brief 17.3.2023 zu JAK Hemmern

- In den letzten 4-5 Jahren unentbehrlich gewordene Substanzgruppe
- Deshalb so schwierig, den Rote Hand Brief einzuordnen!
- Bei RA wirksamste Substanzen, die wir derzeit haben – höhere Rate an Remission unter JAK Hemmern

ORAL Surveillance Studie

- Aussage: „ Es konnte gezeigt werden, daß Tofacitinib (Xeljanz) **numerisch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei bestimmten Risikogruppen im Vergleich zu TNF a Blockern aufweist**
- Studienbeginn 2014, 2020 abgeschlossen
- Tofacitinib in 2 Dosierungen 2x 10mg und 2x5mg mit Adalimumab (USA) und Etanercept (Europa) verglichen
- 2x10mg in 2019 gestoppt
- Kardiale Risikopatienten wurden ab 50. Lj eingeschlossen plus weitere Risikofaktoren (Rauchen, positive Familienanamnese, Diabetes mellitus, KHK e.c.)

ORAL Surveillance Studie - Ergebnisse

- Auftreten von z. B. Herzinfarkt war in den Risikogruppen ab dem 65. LJ und bei Rauchern höher
- Erhöhte Inzidenz des Auftretens von Malignomen in den Risikogruppen (Krebserkrankungen) unter Tofacitinib
- Erhöhte Rate an thrombembolischen Ereignissen unter 2x10mg – daher Reduktion auf 2x5mg

Unabhängige Gesamt- Risikofaktoren für MACE (kardiale Ereignisse) über alle Behandlungsgruppen hinweg

- Rauchen
- Alter > 65
- Männliches Geschlecht
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- LDL Erhöhung

Änderung der Fachinfo der JAK- Hemmer

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Bei folgenden Patienten sollten JAK Hemmer nur angewendet werden, **wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:**

- Alter von 65 Jahren und älter;
 - Patienten mit einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren
 - wie Raucher oder ehemalige Langzeitraucher
 - Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen
- (z. B. bestehendes Malignom oder Malignom in der Vorgeschichte)

Probleme der Studie: Stratifizierung nach Regionen

1. Problem:

- Risikopatienten und Probleme traten eher in Nordamerika auf als im Rest der Welt!
- Wurde leider von den Behörden, die letztendlich verantwortlich sind für die aktuellen Einschränkungen nicht so registriert
- z.B. in Nordamerika Tofa gg TNF a Blocker - Unterschiede nur in Nordamerika im Rest der Welt ähnliche Verhältnisse

2. Problem

- viele Patienten hatten schlechtes Management der kardiovaskulären Risiken; z.B. Statine (Fettsenker) nur 23,4% der Patienten erhielten Statine!
- D.h. Hochrisikopatienten, deren Risiken nicht richtig behandelt wurden
- Und DAS wurde bei der Auswertung der Daten nicht richtig beachtet!

Probleme

- Nur **eine einzige Studie**, auf deren Basis der **ROTE Hand Brief** erstellt wurde
- Frage: Bestätigung in anderen Studien?
- In Randomisierten Studien: Ergebnisse nicht bestätigt
- z.B. RABBIT Register (Berlin): JAK gg TNF a g csDMARD: keine Unterschiede bei schweren kardialen Ereignissen!
- Kardiale Hochrisikopatienten: ebenfalls kein relevanter Unterschied
- **Der einzige Unterschied: erhöhte Rate an Zoster – Infektion**
- Malignome: kein Unterschied zw. TNF a und JAK, exkl. Non Melanom ausgenommen (kleines Signal gg JAK!)

FAZIT JAK

- 1. JAK: spielen mittlerweile eine wichtige Rolle im Behandlungsplan der RA
- 2. aufgrund der Ergebnisse der ORAL SURVEILLANCE Studie sind für bestimmte Risikogruppen Warnhinweise formuliert die alle 4 JAK Hemmer betreffen – leider in allen rheumatologischen Erkrankungen
- 3. Die Ergebnisse konnten weder in RC Studien noch in Real life Kohorten bestätigt werden
- 4. Aufklärung durch den behandelnden Rheumatologen über Rote Hand Brief

Fibromyalgiesyndrom (FMS)



Gliederung

- Entstehung
- Diagnostik
- Therapie
- Sonstiges

Geschichte des Fibromyalgiesyndroms (FMS)

- FMS gibt es schon sehr lange, nur der Name hat sich dann irgendwann geändert
- 1868-1930 Neurasthenie: ähnlich zu FMS heute: Schmerz, mentale Erschöpfung, viele andere Symptome
- 1903 Fibrositis: lokale Erkrankung, Steifheit, Schmerz
- 1951 Fibrositis: generalisierte Erkrankung
- 1965-1968 Fibrositis: Fatigue, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Angst, Druckpunkte

Geschichte des Fibromyalgiesyndroms (FMS)

- - 1976 Fibrositis: Schlafstörung, Tender points, weit verbreiteter Schmerz, Fatigue
- - 1981 Fibrositis: weniger Symptome, vorrangig Tender points (5/11)
- - 1990 Fibromyalgia: Tender points 11/18, weit verbreiteter Schmerz
- 2010 Fibromyalgia: viele schmerzhafte Körperregionen, kognitive Defizite, viele somatische Symptome, Schlafstörungen, Fatigue

Fibromyalgiesyndrom - Epidemiologie

- D 3-5%
- USA 6%
- Dänemark 0,7%
- Abhängig davon, welche Diagnosekriterien eingesetzt werden z. B. Tender Points oder validierte Fragebögen

Diagnostik - Validierter Fibromyalgie- Fragebogen

- Nicht mehr Tender points, da schwierig mit definierter Kraft zu drücken
- Neue Klassifikation: 5 Schmerzregionen, mindestens 4 Regionen schmerzhaft
- White spread Pain Index *weit verbreiteter Schmerz* – WPI (**patientenorientierter Fragebogen**)
- Genauso wichtig: Kernsymptome
 - Symptom Schweregrad; Beschwerden wie
 - Tagesmüdigkeit
 - kognitive Störungen
 - Schlafqualität
 - Und Symptome wie:
 - Depression,
 - Schmerzen oder Krämpfe Unterbauch,
 - Kopfschmerzen

Therapie

1. Beratung des Patienten:

- Bestätigung der Diagnose, 1x andere Diagnose ausschließen
- Aufklärung: kein destruktiver aber langwieriger Verlauf, keine Heilung – aber **Linderung**
- Motivation des Patienten: **Was kann ICH noch?**
- Konzentration auf Wohlbefinden und Funktion: **NICHT** auf Krankheit und Schmerz
- Betonung der **aktiven Rolle des Patienten**

Deutsche Leitlinie

- Allg. Behandlungsgrundsätze (s.o.)
- Schweregrad des FMS ist wichtig
- Psychische oder somatische Komorbiditäten behandeln
- bei leichten Fällen: Patienten aktivieren!
- Schwere Verläufe: multimodale Th., zeitlich befristete medikamentöse Therapie
- therapieresistente Verläufe: stationär

Therapie

- stufenförmiger Prozess
- Einsatz von Medikamenten soll dabei nicht als **erste Stufe** Anwendung finden, sondern Bewegung in Form von **Ausdauer- und Krafttraining, Pat jedoch nicht überfordern**
- Im Anschluss können [Psychotherapie](#), [Akupunktur](#), [Hydrotherapie](#) und weitere Bewegungstherapien eingesetzt werden
- Erst wenn diese Maßnahmen keine Besserung herbeiführen können, können Medikamente eingesetzt werden.

Medikamentöse Therapie

- Medikamentöse Therapie ist NICHT zwingend erforderlich
- **In D kein zugelassenes Medikament**
- Spezielle Medikamente zur Behandlung der Fibromyalgie gibt es bis heute nicht
- Mediziner – oftmals hilflos- verschreiben daher häufig Schmerzmittel, Schlafmittel und Antidepressiva
- Inwieweit diese Medikamente bei Fibromyalgie nützlich sind, ist bis heute nicht geklärt.

Medikamentöse Therapie

- Wenn Ko Morbidität/Begleiterkrankung vorliegt
- Max 6 Monate
- Amitriptylin 10-50mg zeitlich befristet (chr. Schmerzen) – nicht als Antidepressivum
- Duloxetin 60mg bei zusätzlich Depression
- Pregabalin 150-450mg/Tag bei zusätzlich Angststörung

Medikamentöse Therapie

- **Neu** - Empfehlung zu einem Antipsychotikum (Quetiapin)
- Für Tramadol erfolgte keine Empfehlung
- für zahlreiche Medikamente keine ausreichende quantitative Datenlage: Guaifinesin, Vitamin D, Memantin, Mirtazapin, Oxytocin Nasenspray, Melatonin, Nalrexon, topisches Capsaicin und Esreboxetine sowie Kombination von Pregabalin und Duloxetin.

Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Verfahren

- **Neu** vorgenommen wurde eine Unterteilung von aerobem Training in Trocken- und Wassergymnastik,
- Beinhalten auch Dehnungs- und Kräftigungsübungen
- Beide Therapieformen erhielten eine starke Empfehlung
- **Neu** aufgenommen wurden eine offene Empfehlung für Vibrationstraining
- und der klinische Konsensuspunkt, den Einsatz von Physiotherapie und Ergotherapie bei Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens in einem **multimodalen Therapiekonzept zu empfehlen.**
- Psychotherapie und psychologische Verfahren

Komplementäre und alternative Verfahren

- **NEU:** Empfehlung zur Gewichtsabnahme bei Adipositas.
- **NEU:** evidenzbasierte Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie wurde neu aufgenommen

Sauna bei FMS?

- Sauna auch bei Fibromyalgie mit positiven Auswirkungen
- positive Effekt kommt wohl durch den Wechsel der extremen Temperaturen zustande
- Eine trockene Hitze von bis zu 100 Grad Celsius erhöht natürlich auch die Hauttemperatur
- Bei einem Gang in die Sauna, der etwa zehn bis fünfzehn Minuten dauert, kann die Temperatur der Haut auf etwa 42 Grad ansteigen.
- Die Durchblutung wird also kräftig angeregt, die Blutgefäße erweitern sich.

Sauna bei FMS?

- Dadurch wiederum sollen weiße Blutkörperchen, Makrophagen und Lymphozyten gebildet werden
- Das soll die **körpereigene Abwehr stärken**
- Kühlt man anschließend die Haut an der frischen Luft oder im kalten Wasser ab, verengen sich die Blutgefäße wieder
- Das ist ein gutes Training für die Gefäß-Muskulatur.

Akupunktur bei FMS

- Akupunktur hat sich seit vielen Jahren bei zahlreichen [Krankheiten](#) als Therapie bewährt.
- Jetzt zeigen neue Studien, dass **auch Menschen mit Fibromyalgie von dieser Methode profitieren können.**
- Die Akupunktur gilt als anerkannte alternative Heilmethode, und ist damit Teil des Hufelandverzeichnis.
- Behandlungen, die in diesem Verzeichnis aufgenommen sind, werden in der Regel von einer [Krankenzusatzversicherung für alternative Heilmethoden und Akupunktur erstattet.](#)
- Ganz spezielle, auf jeden einzelnen Patienten abgestimmte Akupunktur-Behandlungen können die Schmerzen um bis zu 41 Prozent verringern und das sogar sehr langfristig.

Fazit FMS

- Multikausale Erkrankung (genetische Aspekte, Umweltfaktoren)
- Bei Erstdiagnostik genaue Anamnese, Ausschluss anderer Erkrankungen, **keine weitere Diagnostik ohne hinreichenden Anhalt**
- Medikamentöse Therapie nicht zwingend erforderlich
 - Ausdauer – und Krafttraining bzw. andere Trainingsarten stehen im Vordergrund: zwei bis drei Mal pro Woche für je 30 Minuten Fahrradfahren, Walken, Tanzen oder Aquagymnastik
 - bei Bedarf psychologische Therapieverfahren
 - evtl. medikamentöse Therapieversuch
- derzeit noch keine wissenschaftlich abgesicherten Empfehlungen zu einer speziellen Ernährungsweise.

Auch ein Glas Wein und /oder entspannte Musik wirken sich positiv auf das FMS aus

