

Bei der entzündlich progressiven Rheumatoiden Arthritis (RA) proliferiert die Gelenkinnenhaut fast wie ein bösartiger Tumor, infiltriert Knorpel und Knochen und zerstört die Gelenke. Häufig sind extraartikuläre Organe mit betroffen wie Augen (Episkleritis), Lunge (Amyloidose) oder Herz (Kardiomegalie). Als Konsequenz haben die Patienten eine deutlich reduzierte Lebenserwartung, die der Fünf-Jahres-Überlebensrate einer Dreifach-KHK oder eines Morbus Hodgkin Stadium IV entspreche, wie Prof. Herbert Nüßlein (Dresden) auf einem Symposium der Strathmann AG berichtete.

30 Prozent der RA-Patienten sind Rheumafaktornegativ. Bei positivem Rheumafaktor ist die Prognose schlechter. Es gibt genetische Dispositionen für malignen Verlauf, in Zusammenhang mit HLA-Gewebsantigen-Konstellationen. Inzwischen ist besser bekannt, welche Zytokine bei der RA pathogenetisch „an der Front stehen“. In dieser „Hierarchie der Zytokine“ stehen TNF-alpha und Interleukin-1 weit oben.

Schlechte Compliance

Heute plädieren Experten für frühzeitige aggressive Komplextherapie. Basistherapeutika (Gold, Methotrexat, Azathioprin, Sulfasalazin, Chloroquin, D-Penicillamin, vor einem halben Jahr zugelassen auch Cyclosporin) sollen die Progredienz hemmen. Die Langzeit-Compliance ist schlecht und liegt nach zwei Jahren nur noch bei zirka 50 Prozent. Unter Immunsuppressiva steigt die Infektionsrate, und es kann auch zur Miliartuberkulose kommen.

Die Nebenwirkungen aller Basistherapeutika an Blutbild, Leber und Nieren sind prinzipiell reversibel, wenn sie rechtzeitig entdeckt werden. Das erfordert ein Überwachungsprogramm mit La-

Rheumatherapie

Brennessel-Extrakt hemmt Zytokine

bortests, zuerst drei Monate lang alle zwei Wochen, später alle vier Wochen. Die symptomatischen Therapeutika (NSAR, Kortikoide, Analgetika) haben ebenfalls Nebenwirkungen, die zu jährlich 4 000 Todesfällen in Deutschland führen.

Kombinationen von Basistherapeutika (zum Beispiel Sulfasalazin/Methotrexat/Prednison oder Methotrexat/Cyclosporin) bringen mehr Erfolg als Monotherapie, ohne signifikanten Anstieg der Nebenwirkungen. In den USA, so Nüßlein, werden 24 Prozent aller RA-Patienten kombinatorisch behandelt.

Die Gentherapie, falls möglich, brauche noch lange Zeit bis zur Klinik, erklärte Dr. Gernot Keyßer (Universitätsklinik Halle-Wittenberg). Die Aussichten seien „noch wolkig“, da für die RA kein einzelnes Gen verantwortlich ist, wie etwa bei der Hämophilie.

Selektive Antikörper gegen TNF-alpha erzielen teils dramatische dosisabhängige Besserungen von Schwellung und Schmerz bei Patienten, die auf Methotrexat unbefriedigend ansprachen. Kombiniert mit Methotrexat, wurde die Wirkung noch verstärkt, bei nur wenig Nebenwirkungen: Kopfschmerzen (12,9 Prozent), Diarrhöen (9,2 Prozent), Exanthem (sieben Prozent). In einem Prozent kam es zu einem nach Absetzen reversiblen systemischen Lupus erythematoses. Infektionen traten dagegen nicht häufiger als unter Placebo auf. Ein Problem ist die Tendenz zur Entwicklung von Antikörpern gegen TNF-Antikörper, die aber

bei Kombination mit Methotrexat unterdrückt werden konnten. „MTX plus Anti-TNF-Antikörper“ ist in den USA zugelassen für Morbus Crohn, demnächst auch für RA, und werde auch hier in Kürze Einzug in die Klinik halten, so Keyßer. IL-1 allerdings wird dadurch nicht beeinflusst. Am geringsten ist die Toxizität bei Mitteln wie „Biologicals“ oder Metalloproteinase-Inhibitoren.

Zytokinstimuliert ist bei RA die Synovialmembran voll proteolytischer Enzyme, darunter Metalloproteinasen („MMP-3-Komplex“). Im Tiermodell konnten durch Metalloproteinasen-Inhibition

Zytokinhemmende Substanzen wirken bei RA wie auch bei arthrotischen Reizentzündungen in degenerativ erkrankten Gelenken (Osteoarthritis). In beiden werden inflammationsfördernde Zytokine freigesetzt: bei RA im Rahmen der chronisch-destruktiven Synovitis, bei Osteoarthritis (OA) durch ins Gelenk eindringende Makrophagen.

Der Brennesselextrakt IDS-23 (Rheuma-Hek®) zeige ex vivo und in vitro dosisabhängige Hemmung der TNF-alpha- und IL-1-Synthese, berichtete Dr. Friedrich Wolf (Strathmann AG, Hamburg). In einer Anwendungsbeobachtung an 8 955 Patienten mit RA und OA nahmen 3 250 Patienten den Extrakt zusätzlich zu NSAR, weitere 444 Patienten zusätzlich zu anderen Wirkstoffen. 4 742 Patienten bekamen IDS-23-Monotherapie, jeweils über drei Wochen, zweimal zwei Kapseln täglich. Anhand eines

Symptom-Score konnten die NSAR-Dosen reduziert und teils (bei 37,8 Prozent) ganz durch IDS-23 ersetzt werden. Die Responserate lag bei 82 Prozent, die „deutliche Response“ bei 50 Prozent, und der Grad der Besserung durchschnittlich bei 45 Prozent, bei Wirkbeginn nach elf Tagen. Die Verträglichkeit wurde in 96 Prozent als „gut“ und „sehr gut“ angegeben. Hauptnebenwirkung war eine forcierte Diurese.

In einer weiteren Studie anhand von 718 Patienten mit Gonarthrose über ein Jahr (zweimal zwei Kapseln täglich), bewertet nach dem WOMAC-Fragebogen („Western Ontario and Mc-

Master Universität Osteoarthritis Index“), zeigte sich eine deutliche Reduktion der Zahl schmerzhafter Gonarthrose-Schübe. Wolfgang Sass



Die Rheumatoide Arthritis ist eine komplexe Immunerkkrankung. Als Ursache wird ein Zusammenspiel von bakteriellen Infektionen, genetischer Veranlagung und Autoimmunität diskutiert.

Foto: Strathmann AG

Gelenkdestruktionen beeinflusst werden, nicht dagegen die Gelenkschwellungen. Bis zum klinischen Einsatz werde es noch lange dauern.