

lösendes Neuropeptid und wirkt stark gefäßerweiternd. Es ist zentral an der Schmerzauslösung sowie der neurogenen Entzündung beteiligt. Da Patienten während akuter Migräneattacken erhöhte CGRP-Spiegel aufweisen, spielt CGRP eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung des Migräneschmerzes. Erenumab kommt prophylaktisch bei chronischer Migräne zum Einsatz. Aimovig® kann durch Patienten selbst mit einem Autoinjektor subkutan gespritzt werden. Die Anwendung erfolgt einmal pro Monat.

Das Wichtigste in Kürze

- Als Schmerzmittel in der Selbstmedikation können bei Schmerzen und Fieber: Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Ibuprofen empfohlen werden.
- Bei Gelenk- und Muskelschmerzen eignen sich Diclofenac und Ibuprofen, auch äußerlich in Schmerzsalben oder -gelen.
- Bei Migräne kommen Acetylsalicylsäure oder Paracetamol in Einzeldosen von jeweils 1000 mg oder Kombination aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein zum Einsatz. Spezifisch wirksam sind Triptane, z. B. Almotriptan und Naratriptan sowie bei chronischer Migräne der Antikörper Erenumab zur Selbstinjektion.
- Bei Zahnschmerzen können Paracetamol, Ibuprofen und Propyphenazon, nicht aber Acetylsalicylsäure empfohlen werden.
- Für Kinder sind Ibuprofen und Paracetamol geeignet. Acetylsalicylsäure kann erst ab 12 Jahren angewendet werden.
- Für Schwangere ist Paracetamol geeignet.
- Bei Menstruationsbeschwerden kann Naproxen angewendet werden.
- Für einen empfindlichen Magen ist Paracetamol geeignet, Acetylsalicylsäure nur in gelöster Form. Die Einnahme sollte nicht auf nüchternen Magen erfolgen.
- Bei Leberschäden: Vorsicht bei Paracetamol.
- Asthmatiker und Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen können Paracetamol anwenden. Nicht angewendet werden sollten: Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen.
- Bei stärkeren Schmerzen: kommen Opioide wie Tramadol zum Einsatz, bei starken Schmerzen Opioide wie Morphin oder Buprenorphin.

6.6 ADHS

Über kaum eine andere Kinderkrankheit wird so viel geschrieben und diskutiert wie über ADHS. Dennoch ist und bleibt es ein schwieriges Thema für Eltern, Pädagogen und Angehörige der medizinischen Heilberufe. Die großen Fragen: Wo ist die Grenze zwischen einem sehr lebhaften Kind und einem, das unter ADHS leidet? Und wie kann man

die kleinen Zappelphilippe unterstützen? Denn unruhige und chaotische Kinder sind eine Herausforderung für Eltern und Pädagogen.

In Deutschland leiden etwa 4–8 % aller Kinder und Jugendlichen an der sogenannten Aufmerksamkeitsstörung. Auffällig ist, dass Jungen deutlich häufiger erkranken als Mädchen. Man unterscheidet 2 Formen der Erkrankung – ADHS und ADS. ADHS ist die Abkürzung für das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom: Bei dieser Form ist die Hyperaktivität der Kinder sehr ausgeprägt. Im Gegensatz dazu treten bei einem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, kurz ADS, vor allem Konzentrationsschwierigkeiten auf. Außerdem wird der Begriff hyperkinetische Störung – ein Synonym zur Bezeichnung ADHS – zunehmend verwendet. Der Beiname Zappelphilipp-Syndrom stammt aus der Erzählung Struwwelpeter von Heinrich Hoffmann, in welcher der kleine Philipp nach heutiger Interpretation Symptome eines ADHS zeigt.

6.6.1 Impulsiv und hyperaktiv

Das Verhalten der betroffenen Kinder ist geprägt durch Impulsivität und Hyperaktivität (• Abb. 6.10). Im Alltag zeigt sich dies durch ständige Unruhe und Achtlosigkeit, die oft als vorsätzlich missinterpretiert wird. Zusätzlich manifestiert sich bei Kindern mit ADHS eine Aufmerksamkeitsstörung. Durch ihre Verhaltensweise geraten diese Kinder besonders leicht in die soziale Isolation.

In vielen Fällen gibt es eine genetische Prädisposition für ADHS. Aus diesen Genvarianten ergibt sich eine neurobiologische Funktionsstörung, die in Zusammenhang mit einer Fehlregulation wichtiger Botenstoffe, vor allem Dopamin, im Gehirn steht. Darüber hinaus spielt auch die psychosoziale Umgebung, in der die Kinder aufwachsen, eine nicht unbedeutende Rolle. Sie kann die Symptomatik verstärken und ein Ausbrechen der Erkrankung begünstigen. Typischerweise liegt der Krankheitsbeginn vor dem sechsten Lebensjahr.

Im Fall von ADHS sollte die Diagnose besonders sorgfältig und am besten durch einen Arzt mit fachspezifischer Ausbildung gestellt werden. Die Diagnose erfolgt anhand der ICD-10-Kriterien (weltweit anerkanntes und von der WHO herausgegebenes System zur Diagnose von Krankheiten sowie verwandten Gesundheitsproblemen) oder auf der Grundlage des DSM-V (von der amerikanischen Psychiater-Vereinigung (APA) herausgegebenes Klassifikationssystem). In diesem Zusammenhang müssen auch mögliche andere Ursachen für die Symptome, beispielsweise organische Schäden, Entwicklungsstörungen, Intelligenzminderung und aktuelle Lebensbelastungen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus erschweren Begleiterkran-



• Abb. 6.10 Kinder mit ADHS sind häufig impulsiv.

kungen häufig die Diagnosestellung, da ADHS des Öfteren in Kombination mit Angststörungen, Depressionen sowie Störungen des Sozialverhaltens auftritt.

6.6.2 Das große Problem: soziale Ausgrenzung

Kinder mit ADHS, die keine spezielle Therapie oder Hilfestellung erhalten, haben oftmals Probleme im Alltag. Viele von ihnen brechen vorzeitig die Schule ab oder haben einen schlechten Schulabschluss, sodass sie Schwierigkeiten bei der Suche nach einem Ausbildungs- oder Arbeitsplatz haben. Sie können ihre Fähigkeiten – Kinder und Jugendliche mit ADHS sind oftmals besonders kreativ und intelligent – nur begrenzt entfalten und entwickeln daher häufig ein niedriges Selbstwertgefühl. Sie geraten dann schnell ins soziale Abseits und werden zu Außenseitern. Vielleicht sind sie gerade deshalb besonders anfällig für Alkohol- und Drogenmissbrauch. Darüber hinaus wurde eine leicht erhöhte Straffälligkeit dieser Gruppe im Erwachsenenalter nachgewiesen. Dies zeigt, dass eine unbehandelte ADHS-Erkrankung häufig bis ins Erwachsenenalter Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen hat. Eine frühzeitige und umfassende Therapie ist deshalb besonders wichtig.

6.6.3 Multimodale Therapie

In den Empfehlungen der entsprechenden Fachgesellschaften wird zu einer multimodalen Therapie geraten. Diese setzt sich aus verschiedenen Therapieansätzen zusammen und umfasst eine ausführliche Beratung der Eltern und anderer Personen, die mit der Betreuung der betroffenen Kinder betraut sind, sowie psychotherapeutische und psychosoziale Behandlungsmaßnahmen. Darüber hinaus ist bei ausgeprägter Symptomatik, insbesondere bei hyperkinetischen Symptomen, sowie in Situationen mit starkem Leidensdruck für die betroffenen Kinder und ihren Familien eine zusätzliche medikamentöse Therapie indiziert.

In Gesprächen zur Aufklärung von Eltern sowie anderen betreuenden Personen werden wertvolle Informationen über die besonderen Verhaltensweisen erkrankter Kinder vermittelt. Dieses Wissen erleichtert den Umgang mit den kleinen Patienten. So sind beispielsweise klare Strukturen für viele Betroffene hilfreich. Eine regelmäßige psychotherapeutische Betreuung kann die Kinder im sozialen Umgang mit ihrem Umfeld unterstützen, der ihnen ohne Hilfestellung häufig schwerfällt.

Tipps für die Beratung

- Kinder mit ADHS sind oft besonders intelligent und kreativ.
- Klare Strukturen und ein geregelter Tagesablauf sind für betroffene Kinder sehr wichtig.
- Kindern, die unter einer ausgeprägten Symptomatik leiden, können Medikamente helfen, besser im Alltag zurechtzukommen.

6.6.4 Das große Streitthema – die medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie (Abb. 6.11) bei ADHS-Patienten wird immer wieder kontrovers diskutiert. Bei der Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie ist vor allem das Wohl des Kindes zu berücksichtigen. Oftmals leiden betroffene Kinder unter ihrer Erkrankung und der daraus resultierenden sozialen Isolation. Aber auch die langfristigen Folgen eines unbehandelten ADHS (Kap. 6.6.2) sind zu beachten. Voraussetzungen für eine medikamentöse Therapie sind grundsätzlich eine gesicherte Diagnose sowie die regelmäßige Betreuung des betroffenen Kindes durch den verordnenden Arzt.

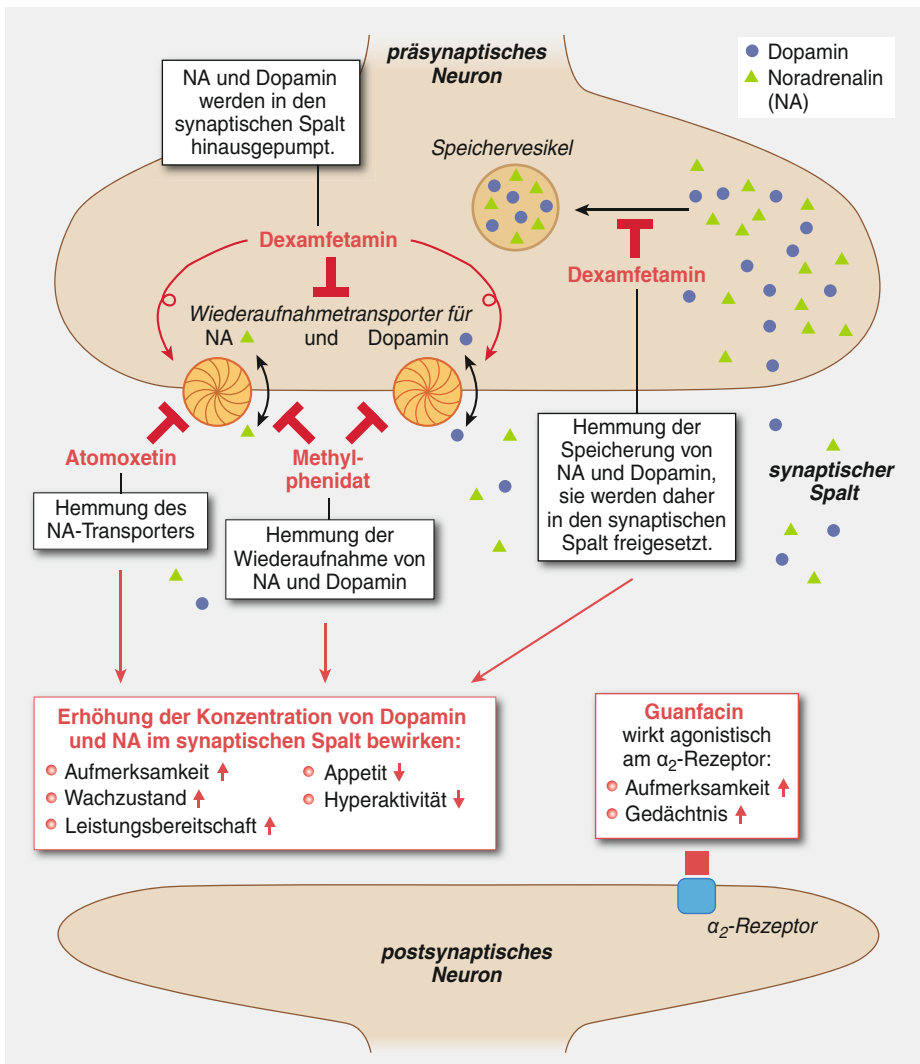


Abb. 6.11 Arzneistoffe bei ADHS

Methylphenidat

Mittel der Wahl ist Methylphenidat (z. B. Ritalin[®], Medikinet[®]), ein Arzneistoff mit struktureller Ähnlichkeit zu den Amphetaminen. Seine Wirksamkeit bei ADHS ist gut untersucht und gilt als gesichert. 70–90 % der betroffenen Kinder sprechen auf eine Medikation mit Methylphenidat an. Klinische Studien haben ergeben, dass Methylphenidat sowohl auf die Hyperaktivität als auch auf die Impulsivität der Kinder einen positiven Einfluss hat. Außerdem fällt es den Kindern unter einer Therapie leichter, aufmerksam und konzentriert zu bleiben. Insgesamt führt dies dazu, dass sie besser in eine Gruppe integriert werden können. Methylphenidat kann die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden und entfaltet seine Wirkung vor allem im Gehirn. Dort setzt es verstärkt Catecholamine (Dopamin und Noradrenalin) frei und wirkt somit erregend auf das Zentralnervensystem. Der Wirkeintritt erfolgt rasch, die Wirkung hält etwa 3–4 Stunden an. Durch eine entsprechende Arzneimittel-Formulierung kann die Wirkdauer verlängert werden. Diese retardierten Präparate werden in der Praxis häufig verordnet.

Zu Risiken und Nebenwirkungen

Mögliche Kontraindikationen für eine Behandlung sind eine Hyperthyreose oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Diese sollten vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Als typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Methylphenidat treten unter anderem Kopfschmerz und Appetitmangel auf. Darüber hinaus liegen kaum Studiendaten über eine Langzeitanwendung mit einer Therapiedauer von mehr als 12 Monaten zu Methylphenidat vor. Daraus ergibt sich, dass die Notwendigkeit einer Behandlung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen ist. Falls dennoch ein längerfristiger Einsatz von Methylphenidat notwendig ist, muss der Patient sorgfältig hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf Wachstum und Appetit, den Herz-Kreislauf-Status sowie gegebenenfalls vorhandene psychiatrische Begleiterkrankungen überwacht werden. Soll die Medikation abgesetzt werden, ist eine langsame Dosisreduktion sinnvoll.

Ob und in welcher Form die Einnahme von Methylphenidat das zentrale Nervensystem nachhaltig verändert, ist nur unzureichend erforscht. Somit ist über mögliche Spätfolgen, sowohl positive wie auch negative, nur wenig bekannt.

Dexamfetamin und Lisdexamfetamin

Zu den Arzneistoffen, welche für die Behandlung von ADHS zugelassen sind, gehören seit einigen Jahren auch Dexamfetamin (Attentin[®]) und Lisdexamfetamin (Elvanse[®]). Beide Wirkstoffe sind Amphetamine und gehören wie Methylphenidat zur Gruppe der Stimulanzien. Eine Therapie mit diesen Arzneistoffen sollte aber nur unter der Voraussetzung, dass eine Therapie mit Methylphenidat keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt hat, begonnen werden. Vor allem Lisdexamfetamin setzt sich derzeit zunehmend als Second-Line-Option in der ADHS-Therapie durch.

Nichtstimulanzien

Als weiterer Wirkstoff wird Atomoxetin (Strattera[®]) angewendet. Bei Atomoxetin handelt es sich um einen Hemmstoff des präsynaptischen Noradrenalin-Transporters, über diesen erfolgt die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. Die Wirkung von Atomoxetin ist im Vergleich zu Methylphenidat schwächer. Jedoch hat Atomoxetin mit bis zu 24 Stunden eine deutlich längere Wirkdauer. Bis zur vollständigen



• **Abb. 6.12** Ständiges Chaos, Stimmungsschwankungen, Beziehungsprobleme: Etwa 2 Millionen Erwachsene in Deutschland haben ADHS.

Entfaltung seiner Wirksamkeit kann es bis zu 6 Wochen dauern. Besonders bei einer Suchtproblematik in der Vorgeschichte des Patienten ist Atomoxetin eine mögliche Behandlungsoption.

Außerdem wird der α_2 -Agonist Guanfacin (Intuniv[®]) in der ADHS-Therapie eingesetzt. Auch seine Wirkung setzt mit einer Verzögerung von 2–3 Wochen ein. Die Nebenwirkungsrate ist höher als bei Methylphenidat. Vor allem zu Therapiebeginn können eine ausgeprägte Müdigkeit sowie ein Blutdruckabfall auftreten. Deshalb ist unbedingt auf eine ein- bzw. ausschleichende Dosierung zu achten.

Bei Kindern, die auf eine Monotherapie nicht ansprechen, kann gegebenenfalls eine Kombination aus Stimulanzien und Nichtstimulanzien sinnvoll sein.

Alle genannten Arzneistoffe sind ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Methylphenidat, Dexamfetamin und Lisdexamfetamin unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz.

Eine Ausnahme: Neuroleptika bei Kindern

In Einzelfällen und nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses werden auch Neuroleptika in der Therapie angewendet. Im Allgemeinen sind die Risiken einer Therapie mit Neuroleptika bei ADHS im Kindesalter größer als ihr Nutzen. Treten allerdings anhaltend aggressive Verhaltensstörungen auf, kann ein Therapieversuch mit Risperidon durchgeführt werden, eventuell in Kombination mit Methylphenidat. Risperidon ist eingeschränkt zugelassen für Kinder ab 5 Jahren. Ein Einsatz ist gemäß Zulassung im Rahmen einer Kurzzeittherapie von bis zu 6 Wochen bei Kindern mit unterdurchschnittlichen intellektuellen Fähigkeiten möglich. Bei einer darüber hinausgehenden Verwendung im Kindesalter handelt es sich um einen Off-Label-Use. Die Medikation mit Risperidon gehört in die Hände eines Spezialisten für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder Kinderneurologie.

6.6.5 Und im Erwachsenenalter?

Häufig verliert sich die Symptomatik bei den Betroffenen in der Pubertät. Allerdings gibt es auch einen Anteil von mindestens 30 %, der im Erwachsenenalter weiter unter der Erkrankung leidet (● Abb. 6.12). In vielen Fällen verschiebt sich das Beschwerdebild: Hyperaktivitätssymptome nehmen ab, wohingegen die Aufmerksamkeitsstörung bestehen bleibt. Erwachsene ADHS-Patienten haben Schwierigkeiten, ihren Alltag zu organisieren, und verspüren häufig eine ständige innere Unruhe. Insgesamt liegen noch verhältnismäßig wenige Informationen zu ADHS im Erwachsenenalter vor, wobei das Thema in den letzten Jahren zunehmend Beachtung findet.

Das Wichtigste in Kürze

- In Deutschland sind 4–8 % aller Kinder und Jugendlichen von AD(H)S betroffen.
- Kinder mit ADHS sind vor allem hyperaktiv, Kindern mit ADS hingegen fällt es vor allem schwer, sich zu konzentrieren.
- Wenn die Erkrankung nicht therapiert wird, haben betroffene Kinder oft Probleme, ihren Alltag zu meistern.
- Zur Behandlung von ADHS werden multimodale Therapiekonzepte eingesetzt. Diese umfassen eine Aufklärung und Schulung der Eltern, psychotherapeutische Konzepte für die betroffenen Kinder sowie gegebenenfalls eine medikamentöse Therapie.
- Die medikamentöse Therapie wird kontrovers diskutiert, obwohl ihre Wirksamkeit gut belegt ist. Sie sollte grundsätzlich unter der sorgfältigen Kontrolle eines qualifizierten Arztes erfolgen.
- Zur Behandlung von ADHS werden vor allem Stimulanzien wie Methylphenidat (Mittel der ersten Wahl), Dexamfetamin und Lisdexamfetamin eingesetzt. Eine untergeordnete Rolle in der Therapie spielen Nichtstimulanzien wie Atomoxetin oder Guanfacin.
- Bei etwa 30 % der betroffenen Kinder persistiert die Erkrankung, sodass diese auch im Erwachsenenalter unter einer entsprechenden Symptomatik leiden.



14 Knochen und Gelenke

Der Stütz- und Bewegungsapparat trägt uns durchs Leben. Er sorgt anatomisch für unsere Form und ermöglicht uns Bewegung. Treten chronische Beschwerden wie Rheuma, Arthrose oder Osteoporose auf, wird eine langfristige Behandlung notwendig, bei der neben Arzneimitteln auch die Ernährung eine Rolle spielt. Daraus ergeben sich viele Beratungsmöglichkeiten für die Apotheke.

Von Dr. Iris Milek 14.1, 14.2, Claudia Apperger 14.3

14.1 Rheumatische Erkrankungen

Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist „Rheuma“ der Überbegriff für Erkrankungen, die an den Bewegungsorganen auftreten und mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen verbunden sind. Es handelt sich dabei nicht ausschließlich nur um entzündliche Erkrankungen, sondern es gehören auch degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen wie z. B. Arthrosen dazu. Zum Weichteilrheumatismus zählen beispielsweise auch Muskel- und Sehnenenerkrankungen.

Osteoporose beispielsweise gehört nicht zu den rheumatischen Beschwerden, es handelt sich um eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels. Dennoch entwickeln viele Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Verlauf auch eine Osteoporose als Sekundärerkrankung, insbesondere wenn Corticoide eingesetzt werden. Im sogenannten rheumatischen Formenkreis sind die Erkrankungen dargestellt (● Abb. 14.1).

Bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist die Entzündung nicht nur örtlich auf eines oder mehrere Gelenke begrenzt, sondern betrifft als Systemerkrankung den gesamten Körper. Meistens ist der entzündliche Prozess anhand der Entzündungswerte im Blut nachweisbar.

Viele Krankheiten des rheumatischen Formenkreises entstehen durch eine Störung des Immunsystems, das dann körpereigene Strukturen angreift, beispielsweise die Gelenkinnenhaut bei der rheumatoiden Arthritis.

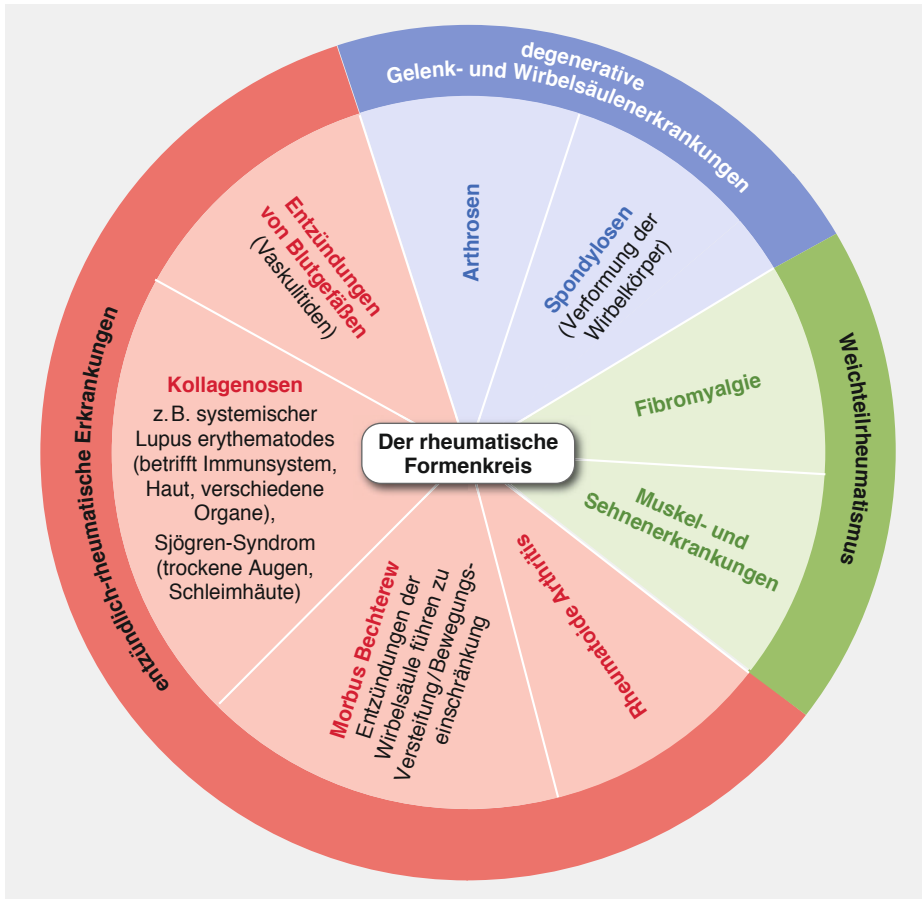
Bei Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) und Vaskulitiden (Gefäßentzündungen) wird oft nicht nur ein Organ oder eine Körperregion geschädigt, sondern Bindegewebe und Gefäße an mehreren Körperstellen, wie Nieren, Herz und Nervensystem angegriffen, was zu schweren, mitunter auch lebensbedrohlichen Krankheiten führen kann. Zu den Kollagenosen gehören der systemische Lupus erythematodes (SLE), die systemische Sklerose (Sklerodermie), und die Dermatomyositis bzw. Polymyositis. Zu den Vaskulitiden gehören die im höheren Alter vorkommende Muskelerkrankung Polymyalgia rheumatica und die Temporalarteriitis (Riesenzellarteriitis), bei der sich die Schläfenarterie entzündet.

Spondyloarthritiden wie die Spondylitis ancylosans (Morbus Bechterew) und die Psoriasis-Arthritis können die Gelenke und die gesamte Wirbelsäule betreffen. Sie können auch als Folge von Infekten oder zusammen mit chronischen Darmentzündungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) auftreten.

14.1.1 Rheumatoide Arthritis

Die wichtigste entzündliche Erkrankung ist die rheumatoide Arthritis. Hier ist oft im Blut der sogenannte Rheumafaktor und/oder CCP-Antikörper nachweisbar. Eine besondere Form der entzündlichen Gelenkerkrankungen ist die Arthritis des Kindesalters (juvenile idiopathische Arthritis).

Von der rheumatoiden Arthritis sind in Deutschland etwa 800 000 Menschen betroffen, Frauen rund dreimal häufiger als Männer. Oft tritt die Erkrankung erstmals in einem Lebensalter zwischen 35 und 45 Jahren auf. Die meisten Frauen erkranken in einem Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern liegt der Höhepunkt der Neuerkrankungen zwi-



• Abb. 14.1 Der rheumatische Formenkreis.

schen dem 65. und 75. Lebensjahr. Daneben können aber auch schon Kinder erkranken (juvenile idiopathische Arthritis).

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis ist ein Angriff des körpereigenen Immunsystems auf den Gelenkknorpel, was zu dessen Zerstörung führt. Gegen welche körpereigenen Antigene sich das Immunsystem richtet, ist nicht bekannt. Als Folge werden die Gelenke steif und unbeweglich. Die Symptome sind in der Regel morgens am stärksten ausgeprägt (Morgensteife).

Die Ursachen für die rheumatoide Arthritis sind nur teilweise bekannt. Dabei spielen genetische Faktoren eine Rolle, zu der dann aber noch weitere Auslöser hinzukommen müssen. So ist das Erkrankungsrisiko höher, wenn nahe Verwandte Rheuma haben. Zu den Umweltfaktoren, die als Ursachen infrage kommen, gehören Infektionen und Allergien.

Gut bekannt sind hingegen einige der entzündungsfördernden Botenstoffe oder Zytokine, die bei der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielen. Dazu gehören der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukine wie Interleukin 1 (IL-1) und 6 (IL-6).

Zu Beginn sind vor allem die kleinen Gelenke von Fingern und Zehen betroffen, die sich schmerzhaft entzünden, röten und anschwellen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung breitet sich die Entzündung auch in anderen Gelenken aus.

In der Regel verläuft die Erkrankung schubweise. Dabei kann ein Schub zwischen einigen Wochen und Monaten andauern. Im Lauf der Jahre führt die Krankheit zu einer irreversiblen Zerstörung der Gelenke, wodurch die Beweglichkeit immer weiter eingeschränkt wird („Rheumahände“).

Entzündungshemmende Therapie

Gegen die akuten Schmerzen und Entzündungen werden Glucocorticoide sowie Schmerzmittel und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als sogenannte First-Line-Wirkstoffe eingesetzt. Diese Mittel lindern vor allem die akuten Symptome, können den Krankheitsverlauf jedoch nicht aufhalten.

Cyclooxygenasehemmer

Die nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen hemmen das Enzym Cyclooxygenase (COX), das für die Bildung der entzündungsfördernden Prostaglandine notwendig ist und wirken so schmerzstillend und entzündungshemmend. Zu den verschreibungspflichtigen NSAR gehören die Oxime Piroxicam und Meloxicam sowie Celecoxib, die ebenfalls über eine Hemmung der Cyclooxygenase wirken (► Kap. 6.5.2, ◉ Abb. 6.8).

Allen Cyclooxygenasehemmern gemeinsam ist eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Schädigung der Schleimhaut von Magen und Darm, weshalb sie nicht bei Magen-Darm-Geschwüren und -Blutungen eingesetzt werden dürfen. Reizungen der Magen- und Darmschleimhaut lassen sich abmildern, wenn die Wirkstoffe gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Bei der Anwendung als Suppositorium werden zumindest direkte Reizungen vermieden. Um die Verträglichkeit im Magen zu erhöhen, wird beispielsweise Diclofenac auch in fixer Kombination mit Misoprostol angeboten, einem synthetischen Prostaglandin (z. B. Arthotec®). Oft werden diese Stoffe auch in Kombination mit Protonenpumpenhemmern verwendet.

Glucocorticoide

Glucocorticoide sind körpereigene Stoffe, die in der Nebennierenrinde gebildet werden und viele Vorgänge im Körper regulieren. Sie regeln unter anderem den Fettstoffwechsel, den Salz- und Wasserhaushalt und mobilisieren als Stresshormone Energiereserven. Unter anderem erhöhen sie den Glucosespiegel und stellen so dem Körper kurzfristig energiereiche Verbindungen zur Verfügung. Glucocorticoide hemmen zudem Entzündungsreaktionen und dämpfen überschießende Reaktionen des Immunsystems.

Glucocorticoide unterdrücken die Produktion entzündungsfördernder Botenstoffe in den Immunzellen. Nach dem Eindringen in die Zelle binden sie an zytosolische Glucocorticoid-Rezeptoren. Damit greifen sie in die Regulation von entzündungsfördernden (z. B. Phospholipase A2) und entzündungshemmenden (z. B. Lipocortin) Proteinen ein und beeinflussen die Synthese von Entzündungsbotschaften.

Therapeutisch verwendete Glucocorticoide sind chemisch veränderte Abkömmlinge des Hormons Cortisol oder auch Hydrocortison und gehören zu den wichtigsten Arzneimitteln zur Behandlung akuter und chronisch-entzündlicher Erkrankungen (▣ Tab. 14.1).

■ **Tab. 14.1** Anwendungsformen von Glucocorticoiden bei rheumatoider Arthritis (Dosisan-gaben in Prednisolon-Äquivalent-Tagesdosis)

Verabreichungsform	Dosisbereich	Indikationsbeispiele
Low-Dose-Dauertherapie	7,5 mg und weniger	Oft in Kombination mit Methotrexat
Orale Stoßtherapie (Kurzzeit)	Startdosis 20–60 mg	Akuter Schub
Parenterale Pulstherapie	250–1000 mg/Infusion an 3 aufeinander folgenden Tagen	Schwerster Schub, lebensbedrohliche Komplikation
Intraartikuläre Lokalthherapie	2–40 mg (je nach Gelenkgröße)	Hoch entzündliche Aktivität in einzelnen Gelenken

Durch den gezielten Einsatz werden Entzündungen wirkungsvoll bekämpft, sodass damit verbundene Beschwerden zurückgehen. Zwar wird die Ursache der Erkrankung dadurch nicht behoben, jedoch wird meist der Heilungsprozess durch die Therapie der Begleiterscheinungen positiv beeinflusst.

Eine systemische Cortisonanwendung ist kurzzeitig zur Behandlung eines Krankheits-schubs wirksam. Dazu stehen unter anderem Hydrocortison, Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon, Betamethason, Dexamethason, Fluocortolon und Triamcinolon zur Verfügung.

Außerdem kann je nach Schwere der Erkrankung eine regelmäßige und langfristige Einnahme erforderlich sein, um einem erneuten Ausbruch vorzubeugen. Bei einer Langzeittherapie wird die kleinstmögliche noch wirksame Dosierung gewählt, sodass mög-lichst wenige Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

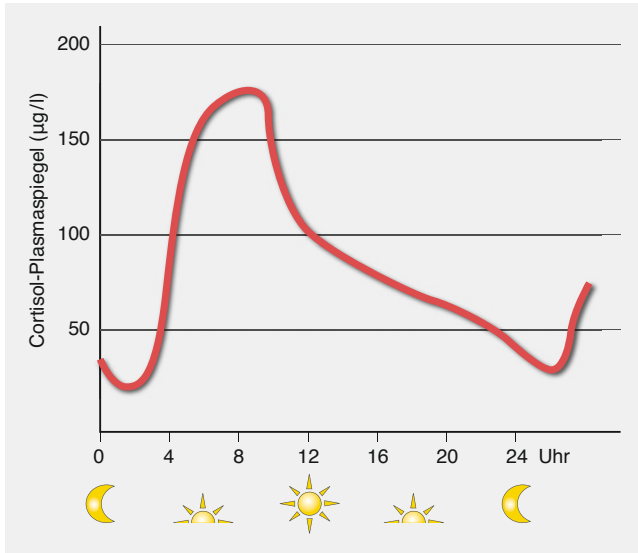
Der beste Zeitpunkt zur Einnahme der gesamten Tagesdosis sind die frühen Morgen-stunden von 6–8 Uhr. Weil der Körper nachts Glucocorticoide produziert, ist ihre Kon-zentration zu diesem Zeitpunkt am höchsten und das Risiko für Nebenwirkungen am niedrigsten (● Abb. 14.2). In manchen Fällen wird die Tagesdosis aber auch in mehrere Einheiten aufgeteilt.

Eine Form der Kurzzeittherapie ist die Hochdosis-Stoßtherapie. Dabei wird ein akuter Krankheitsschub an drei aufeinander folgenden Tagen mit einer Cortison-Infusion behandelt, wozu jeweils 250–1000 mg Methylprednisolon in die Venen infundiert werden.

Basistherapeutika

Um den Krankheitsprozess zu verlangsamen, werden langfristig die sogenannten Basis-therapeutika oder auch Second-Line-Wirkstoffe verwendet. Sie werden auch als disea-se-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) bezeichnet.

Zu diesen Arzneistoffen gehören verschiedene Substanzen, die auf das Immunsystem wirken. Als Goldstandard der Basistherapie gilt Methotrexat. Methotrexat hemmt die Zellteilung und unterdrückt die krankhafte Aktivierung des Immunsystems. Es wird meistens in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt.



● Abb. 14.2
Zirkadianer Rhythmus
von Cortisol.

Zu den konventionellen Basistherapeutika gehören außerdem Leflunomid, Sulfasalazin, Chloroquin und Hydroxychloroquin, D-Penicillamin, Ciclosporin A und Azathioprin. Goldverbindungen wie Auranofin gelten heute nur noch als Basistherapeutika der zweiten Wahl.

Häufig werden Basistherapeutika (■ Tab. 14.2) auch mit akut wirksamen Substanzen kombiniert.

Antientzündliche Therapie mit Biologicals

Zu den Basistherapeutika gehören auch biologische Wirkstoffe, die sogenannten Immunbiologika oder Biologicals, die molekularbiologisch hergestellt werden. Biologicals entfalten ihre Wirkung über eine gezielte Hemmung entzündungsfördernder Botenstoffe und Immunzellen und greifen gezielter in körpereigene Vorgänge ein als chemisch-synthetische Arzneimittel (● Abb. 14.2). Sie wirken außerdem schneller als letztere und halten vor allem bei einem frühen Therapiebeginn das Voranschreiten der rheumatoiden Arthritis besser auf.

So weisen rund 40 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Biologicals als erste Therapie erhalten, anschließend keine Krankheitsaktivität mehr auf. Bei einer Standardtherapie ist das nur bei 23 % der Patienten der Fall. Bei einem Drittel der früh mit Biologicals behandelten Patienten kehren die Symptome nach 3–5 Jahren auch ohne weitere Behandlung nicht wieder zurück.

Antikörper gegen TNF- α

Das erste Biologikum, das zur Rheumatherapie auf den Markt kam, war Ende der 1990er Jahre der TNF- α -Antikörper Infliximab (Remicade®). Im Jahr 2003 folgte der humane Antikörper Adalimumab (Humira®), der sich ebenfalls gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) richtet.

▣ **Tab. 14.2** Basistherapeutika für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Wirkstoff	Wirkstärke	Wirkungseintritt
Hydroxychloroquin, Chloroquin	Schwach wirksam	3–6 Monate
Sulfasalazin	Mittelstark wirksam	2–3 Monate
Methotrexat	Stark wirksam	1–2 Monate
Leflunomid	Stark wirksam	1–2 Monate
Gold, parenteral	Stark wirksam	3–4 Monate
D-Penicillamin	Stark wirksam	3–4 Monate
Azathioprin	Stark wirksam	2–3 Monate
Ciclosporin A	Stark wirksam	1–3 Monate
Immunbiologika (Biologics)	Stark wirksam	1 Monat oder schneller

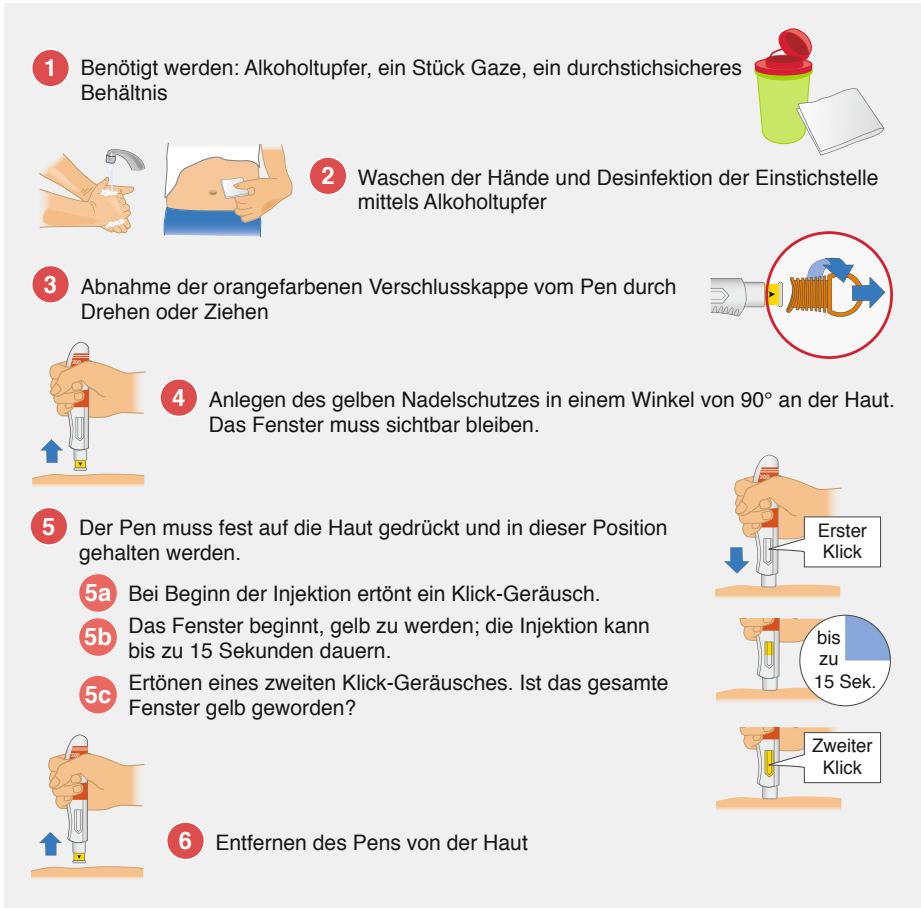
Der Botenstoff TNF- α regelt die Aktivität verschiedener Immunzellen. Unter anderem regt er deren Vermehrung sowie die Ausschüttung weiterer Zytokine an. Als Folge werden immer mehr Immunzellen zum erkrankten Gelenk gelockt. Zudem aktiviert TNF- α weitere entzündliche Vorgänge, wie den Arachidonsäure-Stoffwechsel, die Produktion von Sauerstoffradikalen in Fresszellen und die Abbauvorgänge durch Granulozyten und Makrophagen. Dabei fördert TNF- α vor allem die Herstellung von knorpel- und knochenabbauenden Enzymen und behindert gleichzeitig gelenkeigene Reparaturmechanismen, indem er die Kollagenproduktion der Knorpelzellen hemmt.

Als weiterer Hemmstoff von TNF- α ist das Fusionsprotein Etanercept (Enbrel[®]) zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Es setzt sich aus Teilen des löslichen TNF- α -Rezeptors und einem Immunglobulin-G-Bruchstück zusammen. Indem es an TNF- α im Serum bindet, verhindert es dessen Wirkung.

Hemmung von Interleukinen

An den Entzündungsprozessen bei der rheumatoiden Arthritis sind auch Interleukine beteiligt. Interleukin-6 (IL-6) ist in der Abfolge der Entzündungskaskade dem TNF- α untergeordnet und wird als Reaktion auf dessen Aktivierung ausgeschüttet. IL-6 fördert die Vermehrung von B-Zellen der Immunabwehr, die entzündungsfördernde Antikörper produzieren.

Der monoklonale Antikörper Tocilizumab (RoActemra[®]) richtet sich gegen den Entzündungsbotenstoff Interleukin-6 und blockiert seine Rezeptoren. Der Antikörper wird sowohl in Kombination mit Methotrexat als auch zur Monotherapie eingesetzt. Ein weiterer Antikörper gegen IL-6, Sarilumab (Kevzara[®]), ist seit August 2017 auf dem Markt. Das Präparat wird bei der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen eingesetzt. Üblicherweise wird es in Kombination mit Methotrexat ange-

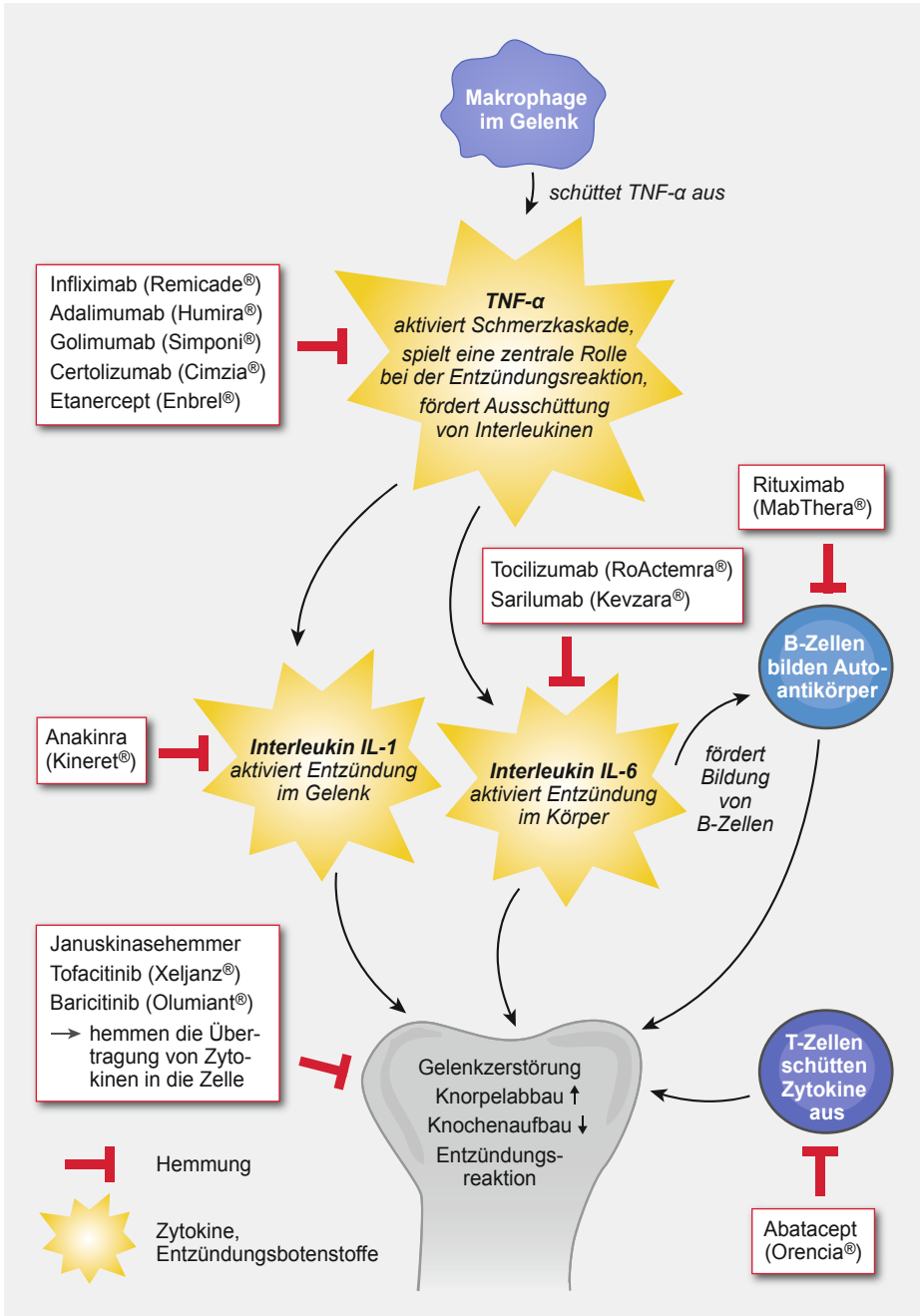


• **Abb. 14.3** Die Anwendung von Sarilumab (Kevzara®) als Fertipen.

wendet. Das Mittel wird im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert, die Anwendung erfolgt durch den Patienten selbst (• Abb. 14.3).

Auch Interleukin-1 (IL-1) gehört zu den entzündungsfördernden Botenstoffen. Bei chronischen Entzündungen wie der rheumatoiden Arthritis lagert sich Interleukin-1 an Knorpelzellen an und führt zur Freisetzung knorpelzerstörender Enzyme. Dadurch kommt es zum Abbau von Knorpelsubstanz und letztendlich zu einer Zerstörung der Gelenke.

Gegen Interleukin-1 richtet sich der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra (Kineret®). Anakinra ist kein Antikörper, sondern mit 153 Aminosäuren ähnlich aufgebaut wie der natürliche Antagonist des Interleukin-1-Rezeptors. In Kombination mit Methotrexat ist Anakinra zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten zugelassen, die nur unzureichend auf eine Monotherapie mit Methotrexat ansprechen.



o Abb. 14.4 Angriffspunkte von Biologicals im Immunsystem (Beispiele).