

Rheumatoide Arthritis : medikamentöse Therapie = Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

Autor(en): **Marcoli, Natalie / Scascighini, Luca**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Physioactive**

Band (Jahr): **53 (2017)**

Heft 4

PDF erstellt am: **29.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-928596>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Rheumatoide Arthritis: medikamentöse Therapie

Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde

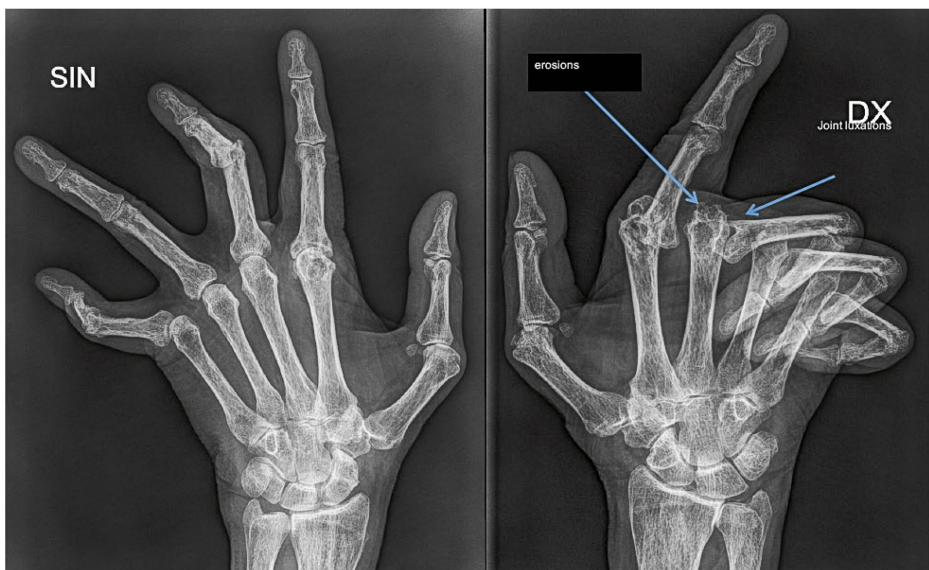
NATALIE MARCOLI, LUCA SCASCIGHINI

Die medikamentöse Therapie bei rheumatoider Arthritis verwendet krankheitsmodifizierende Substanzen, die in den Entzündungsprozess und das immunologische Geschehen eingreifen. Sie haben das Potenzial, die Krankheitsaktivität zu senken oder gar zu stoppen.

Rheumatoide Arthritis ist die am weitesten verbreitete chronische Arthritis mit autoimmuner Ursache. Die weltweite Verbreitung wird auf 1 Prozent geschätzt. Epidemiologische Studien zeigen jedoch, dass sie unter bestimmten Bevölkerungsgruppen stärker verbreitet ist. Hierzu zählen amerikanische Indianerstämme, wie die Pima-Indianer (bis zu 5,6 %) und die Chippewa-Indianer (6,8 %). In Asien (China und Japan) hingegen gibt es Bevölkerungsgruppen mit einer geringeren Prävalenz (0,2–0,3 %) [1]. Rheumatoide Arthritis ist stark invalidisierend: In einer grossen Kohorte in den USA

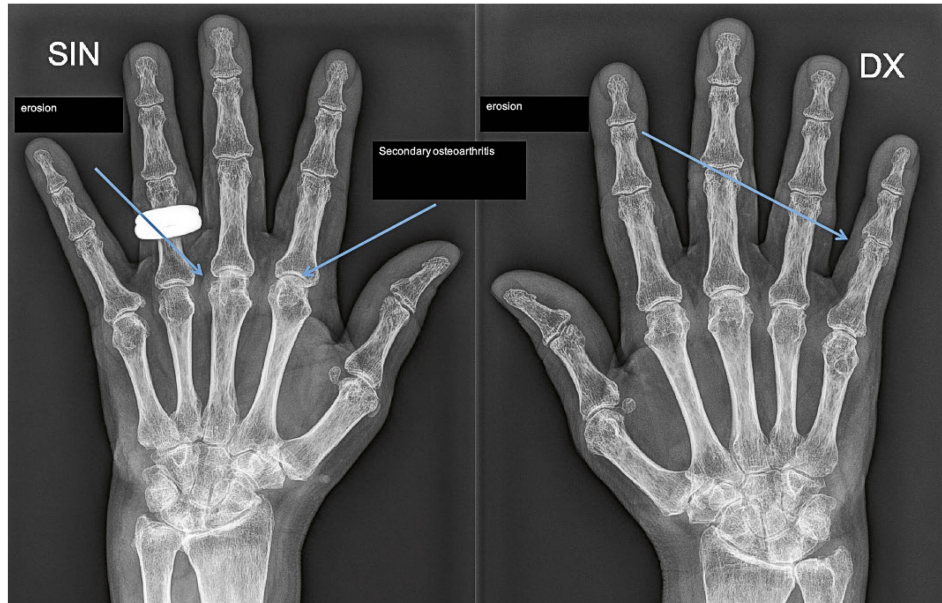
Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde utilise des substances qui modifient la maladie en agissant sur les processus inflammatoires et immunologiques. Elles ont le potentiel de baisser l'activité de la maladie, voire de la stopper.

La polyarthrite rhumatoïde est l'arthrite chronique de cause auto-immune la plus répandue. Sa diffusion mondiale est évaluée à 1 pour cent. Des études épidémiologiques indiquent cependant que certains groupes de population sont plus touchés que d'autres. Parmi eux, les tribus natives américaines, comme les Indiens Pima (jusqu'à 5,6 %) et les Indiens Chippewa (6,8 %). Inversement, en Asie (Chine et Japon), certains groupes de population présentent une faible prévalence (0,2–0,3 %) [1]. La polyarthrite rhumatoïde est fortement invalidante: sur un large échantillon évalué aux



Rheumatoide Arthritis ist stark invalidisierend. | La polyarthrite rhumatoïde est fortement invalidante.

Röntgenbild mit Zeichen von rheumatoider Arthritis. Sekundäre Arthrose, Erosionen, Osteopenie und Weichteilschwellungen sind erkennbar. | Radiographie mettant en évidence des signes de polyarthrite rhumatoïde. Arthrose secondaire, érosions, ostéopénie et gonflements des tissus mous sont identifiables.



waren 35 Prozent der Patienten mit rheumatoider Arthritis arbeitsunfähig [2].

Multifaktorielles Krankheitsgeschehen

Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis ist multifaktoriell: Umwelteinflüsse lösen eine Immunreaktion bei Menschen mit einer entsprechenden genetischen Disposition aus. Der Entzündungsprozess bei einer rheumatoiden Arthritis entsteht aus dem komplexen Zusammenspiel zwischen antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen, was die Produktion proinflammatorischer Zytokinen zur Folge hat. Das entzündliche Milieu in den Gelenken und in der Synovia erodiert dann den Knochen und zerstört das Gelenk [3, 4].

Ohne Behandlung bleibt die systemische Entzündung und die Immundysfunktion bestehen. Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bösartige Tumoren können sich entwickeln.

Die Medikamente sollen eine Remission bewirken

Die Therapie zielt darauf ab, Gelenkschmerzen und Schwellungen zu reduzieren, Deformationen und radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigungen vorzubeugen und so die Lebensqualität zu erhalten. Auch extraartikuläre Erscheinungsformen müssen kontrolliert werden.

Um diese Ziele zu erreichen, muss die Therapie so früh wie möglich beginnen. Die Behandlungsstrategie ist zielgerichtet, das heißt sie zielt direkt auf den Krankheitsprozess ab: Die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis soll eine Remission bewirken oder diese erhalten. Ist dies

États-Unis, 35 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont en incapacité de travail [2].

Une apparition multifactorielle de la maladie

La pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde est multifactorielle: certaines influences environnementales déclenchent une réaction immunitaire chez des personnes prédisposées génétiquement. Le processus inflammatoire résulte d'une interaction complexe entre les cellules qui contiennent des antigènes et les cellules T, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires. Le milieu inflammatoire dans les articulations et la synovie érode l'os et détruit l'articulation [3, 4]. Sans traitement, l'inflammation systémique et la dysfonction immunitaire perdurent. Des maladies associées comme les maladies cardiovasculaires et les tumeurs malignes peuvent se développer.

Les médicaments doivent provoquer une rémission

L'objectif du traitement médicamenteux est de réduire l'inflammation et les douleurs articulaires, de prévenir les déformations et les lésions articulaires radiologiquement objectivables afin d'atteindre une vie de qualité. Les aspects extra-articulaires doivent aussi être contrôlés.

Le traitement doit débuter au plus tôt pour pouvoir atteindre ces objectifs. La stratégie de traitement est ciblée, c'est-à-dire qu'elle vise directement le processus de la maladie: le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doit provoquer ou maintenir une rémission. Si ce n'est pas possible, l'objectif devient alors de restreindre l'activité de la maladie [5].

nicht möglich, so strebt man eine möglichst geringe Krankheitsaktivität an [5].

Für die Behandlung von rheumatoider Arthritis können verschiedene Kategorien von Medikamenten eingesetzt werden:

- herkömmliche krankheitsmodifizierende Antirheumatika DMARDs¹: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und das Malaria-Medikament Hydroxychlorochin
- oral verabreichte kleinstmolekulare synthetische Wirkstoffe: Janus-Kinase-Inhibitor (JAK-Hemmer)
- biologische DMARDs (Biologicals): TNF-(Tumornekrosefaktor)Hemmer² und nicht TNF-Hemmer, wie Anti-IL6³, Anti-CD20⁴, CTLA-4 Ig⁵.

Diese Medikamente greifen entweder in die Zellexpansion/-aktivierung ein oder blockieren direkt die Wirkungen inflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und IL-6.

Behandlungsrichtlinien

Im Jahr 2015 publizierte das «American College of Rheumatology» seine Behandlungsempfehlung für rheumatoide Arthritis. Die Empfehlung der EULAR folgte 2016.

Beide Empfehlungen sprechen sich zu Behandlungsbeginn, sobald die Diagnose rheumatoide Arthritis gestellt wurde, für herkömmliche krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) aus. Beide schlagen eine Monotherapie entweder mit Methotrexat oder Leflunomid als ersten Behandlungsschritt vor. Die Krankheitsaktivität sollte regelmässig überwacht (alle 1–3 Monate) und die Behandlung entsprechend angepasst werden.

Bei fortbestehender Krankheitsaktivität kann zusätzlich oder ersatzweise ein zweites herkömmliches DMARD oder schliesslich ein zusätzliches biologisches DMARD verabreicht werden.

Glucocorticoide (Kortikoide) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) sollten so gering wie möglich dosiert und über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden [5, 6].

Mit der Einführung zielgerichteter Behandlungsstrategien, die direkt ins Krankheitsgeschehen eingreifen, soll der Anteil Patienten in Remission oder mit geringer Krankheitsaktivität erhöht werden. Langfristig besteht die Hoffnung, dass sich der Outcome von Patienten mit rheumatischer Arthritis erheblich verbessert.



Füsse: Erosionen führen zu Deformation und sekundären Arthrosen. | Pieds: les érosions ont conduit à une déformation et à de l'arthrose secondaire.

Différentes catégories de médicaments peuvent être prescrites pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde:

- Traitements de fond antirhumatismaux conventionnels DMARDs¹ regroupant le méthotrexate, le léflunomide, le sulfasalazine et l'hydroxychloroquine (médicament contre la malaria)
- Agents synthétiques micromoléculaires administrés par voie orale: inhibiteurs de Janus Kinase (inhibiteurs JAK)
- DMARDs biologiques (Biologicals): inhibiteurs du TNF (facteur de nécrose tumorale)² et non-inhibiteurs TNF tels que Anti-IL6³, Anti-CD20⁴, CTLA-4 Ig⁵.

Ces médicaments interviennent dans l'expansion/l'activation cellulaire ou, à l'instar du TNF-alpha et de l'IL-6, bloquent directement les effets inflammatoires de la cytokine.

Recommandations thérapeutiques

En 2015, l'«American College of Rheumatology» a publié des recommandations de traitement pour la polyarthrite rhumatoïde. La recommandation de l'EULAR a suivi en 2016.

Les deux recommandations s'expriment sur le début du traitement: utiliser les traitements de fond antirhumatismaux

¹ DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug.

² TNF-Hemmer: Medikamente, die den Tumornekrosefaktor hemmen und so eine antiphlogistische Wirkung entfalten.

³ Interleukin-6 (IL6), gehört zu den Zytokinen, welche die Entzündungsreaktion des Organismus regulieren.

⁴ CD20: B-Lymphozyten-Antigen.

⁵ CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*): ein Protein, das in der Regulierung des Immunsystems eine wichtige Rolle spielt.

¹ DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug.

² Inhibiteurs TNF: médicament qui inhibe le facteur de nécrose tumorale (TNF) et déploie ainsi un effet antiphlogistique.

³ L'interleukin-6 (IL6) fait partie des cytokines qui régulent la réaction inflammatoire de l'organisme.

⁴ CD20: antigène des lymphocytes B.

⁵ CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*): protéine qui joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

Neue Wirkstoffe in Entwicklung

Die aktuell verfügbare Therapie bei rheumatoider Arthritis ist wirksam. Zwei Drittel der Patienten kommen dank der krankheitsmodifizierenden Medikamente in Remission oder erreichen eine tiefe Krankheitsaktivität. Bei einem Drittel der Patienten jedoch bleibt die Krankheitsaktivität hoch. Diese Remissionsrate ist immer noch unzureichend. Es werden deswegen neue therapeutische Ansätze benötigt. Jüngst erzielte Fortschritte beim Verständnis der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis erleichtern es nun, neue therapeutische Wirkstoffe zu entwickeln. Derzeit werden GM-CSF⁶-hemmende Wirkstoffe, JAK-Hemmer der nächsten Generation und Bruton-Tyrosinkinase-Hemmer erforscht [8].

Die Rheumatologin Natalie Marcoli und der Physiotherapeut Luca Scascighini arbeiten seit einigen Jahren zusammen in der Betreuung von PatientInnen mit rheumatoider Arthritis. Autoreninfo siehe Seite 14.

⁶ Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor, kurz GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), ist ein Glykoprotein, das als Zytokin wirkt (reguliert Entzündungsprozesse).

Literatur | Bibliographie

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (suppl 3): S265–S272.
2. Allaire S, Wolfe F, Niu J et al. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(3):321–328.
3. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, Schett G, Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint specific disease in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017 Feb; 13(2): 79–86.
4. Müller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2005 Dec; 1(2): 102–110.
5. Singh JA, et al. American college of Rheumatology Guideline for the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 2016 Jan; 68(1): 1–26.
6. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of Rheumatic Disease*. March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
7. Hetland ML, Jensen DV, Krogh NS. Monitoring patients with rheumatoid arthritis in routine care: experiences from a treat-to-target strategy using the DANBIO registry. *Clin Exp Rheumatology*. 2014 Sept-Oct; 32 (5 Suppl 85): S141–6.
8. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin. Immunopathol*. 2017 June; 39(4): 487–500.
9. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012 Oct; 8: 573–586.
10. Smolen JS, Aletaha D, Reidlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? *Nature Reviews Rheumatology*. 2012 April; 8: 235–243.

conventionnels (DMARD) aussitôt que le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde a été posé. Les deux proposent une monothérapie avec méthotrexate ou avec léflunomide en tant que première étape de traitement. L'activité de la maladie doit être régulièrement observée (tous les 1 à 3 mois) et le traitement adapté en conséquence. En cas d'activité persistante de la maladie, un deuxième DMARD conventionnel ou, un DMARD biologique supplémentaire peut être donné en supplément ou à titre de compensation.

Les glucocorticoïdes (corticostéroïde) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être dosés le plus faiblement possible et administrés sur une courte période [5, 6].

Avec l'introduction de stratégies de traitement ciblés qui interviennent directement sur les activités de la maladie, la part des patients en rémission ou avec une faible activité de la maladie devrait augmenter. On peut espérer qu'à long terme les résultats des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde s'améliorent considérablement.

De nouveaux agents en développement

Le traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde est efficace pour deux tiers des patients, ils atteignent soit une rémission, soit une faible activité de la maladie grâce aux médicaments ciblés. Cependant, l'activité de la maladie reste élevée chez un tiers d'entre eux. Ce taux de rémission reste insatisfaisant. De nouvelles approches thérapeutiques sont dès lors nécessaires. Des progrès récents sur la compréhension de la polyarthrite rhumatoïde permettent de développer de nouveaux agents thérapeutiques. Actuellement, les études portent sur les agents inhibiteurs GM-CSF⁶, les inhibiteurs de JAK de la génération à venir et les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton [8].

La rhumatologue Natalie Marcoli et le physiothérapeute Luca Scascighini collaborent ensemble depuis plusieurs années dans la prise en charge de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Pour les informations sur les auteurs, voir page 14.

⁶ Le facteur de stimulation des colonies de granuloctes et de macrophages, en bref GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), est une glycoprotéine, agissant comme cytokine (régule le processus inflammatoire).