

Rheumatoide Arthritis: Welche Medikamente werden empfohlen?

EULAR-Therapieempfehlungen sollen eine praktische Richtschnur bieten

Für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis steht heute ein breites Angebot an Medikamenten zur Verfügung: verschiedene Basistherapeutika, Glukokortikoide und eine weiter wachsende Zahl von Biologicals. Doch welche Therapiestrategie ist die angemessene? Mit welchen Medikamenten lassen sich die Therapieziele am ehesten erreichen? Welche Kombinationstherapien sind von Nutzen, welche nicht? Wie steht es um die Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Therapien? Eine EULAR-Arbeitsgruppe hat diese Fragen in aktuellen Therapieempfehlungen systematisch zu beantworten versucht. Prof. Josef Smolen, Leiter der klinischen Abteilung für Rheumatologie am Universitätsklinikum Wien, präsentierte sie in Rom auf dem EULAR-Jahreskongress.

UWE BEISE

Zwei Jahre hat eine Arbeitsgruppe, bestehend aus 25 Rheumatologen, einem Infektiologen, einem Gesundheitsökonom und zwei Patientenvertretern, an den neuen Empfehlungen gearbeitet. Die Mitglieder der Task-Force kamen aus 12 europäischen Ländern und aus den USA. Rechtzeitig zum EULAR-Kongress lagen die Ergebnisse vor – zusammengefasst in 15 Statements. Vorausgegangen war eine systematische Literaturrecherche, mit dem Ziel, möglichst evidenzbasierte praxistaugliche Empfehlungen geben zu können. Gleichwohl liessen sich nicht alle praktischen Fragen anhand von zuverlässigen Studien beantworten, oft genug musste weiterhin ein Expertenkonsensus genügen.

Ziel ist eine rasche Remission

Zu den grundlegenden Erkenntnissen der letzten Jahre gehört, dass die Basistherapie mit einem DMARD (disease modifying antirheumatic drug) fast immer frühzeitig beginnen soll, genau genommen unmittelbar nachdem die Diagnose rheumatoide Arthritis gestellt wurde. Eine spätere Behandlung birgt das Risiko, dass die Erkrankung zu weit fortgeschritten ist und bereits Gelenkdestruktionen vorhanden sind. Allerdings bleibt das Problem, dass nicht in jedem Fall bereits zu Beginn eine sichere Diagnose gestellt werden kann. Selbst bei einer wahrscheinlichen Diagnose kann, den Empfehlungen folgend, eine Therapie begonnen werden. Therapeutisches Ziel ist es, eine Remission innert 3 Monaten, spätestens aber

nach einem halben Jahr zu erreichen. Während dieser Zeit, so Smolen, soll der Patient recht engmaschig kontrolliert werden, gegebenenfalls alle 4 Wochen. Als gute Kontrollinstrumente werden unter anderem der Monitoring Disease Activity Score, der Simplified Disease Activity Index und der Clinical Disease Activity Index empfohlen.

MTX ist das Mittel der ersten Wahl

Doch mit welchem DMARD soll nun die Behandlung begonnen werden? Hier haben sich die Experten genau festgelegt (*Abbildung*). Das Medikament der ersten Wahl ist Methotrexat (MTX), sofern nicht Kontraindikationen gegen den Einsatz sprechen. «MTX ist seit Langem unsere Hauptstütze in der Basistherapie. Die Substanz ist bis heute weder durch irgendein anderes DMARD noch durch die meisten Biological-Monotherapien übertroffen worden.» Als Vorteil von MTX gilt zudem, dass es mit den Biologicals sehr gut kombiniert werden kann. Als wichtige neue Erkenntnis gilt, dass MTX, wie Smolen betonte, wahrscheinlich in einer höheren Dosis (20–30 mg wöchentlich) noch wirksamer ist als in der Niedrigdosis von 7,5 bis 15 mg.

Leflunomid als Alternative

Erst an zweiter Stelle rangieren Leflunomid, Sulfasalazin und Goldinjektionen – obwohl es keine eindeutigen Hinweise dafür gibt, dass diese Substanzen weniger wirksam sind als MTX. Für Methotrexat spricht aber allein schon die Tatsache, dass Sicherheit und Wirksamkeit am besten dokumentiert sind, wie Smolen sagte. Etwas überraschend mag erscheinen, dass Goldinjektionen, die wie Thera-

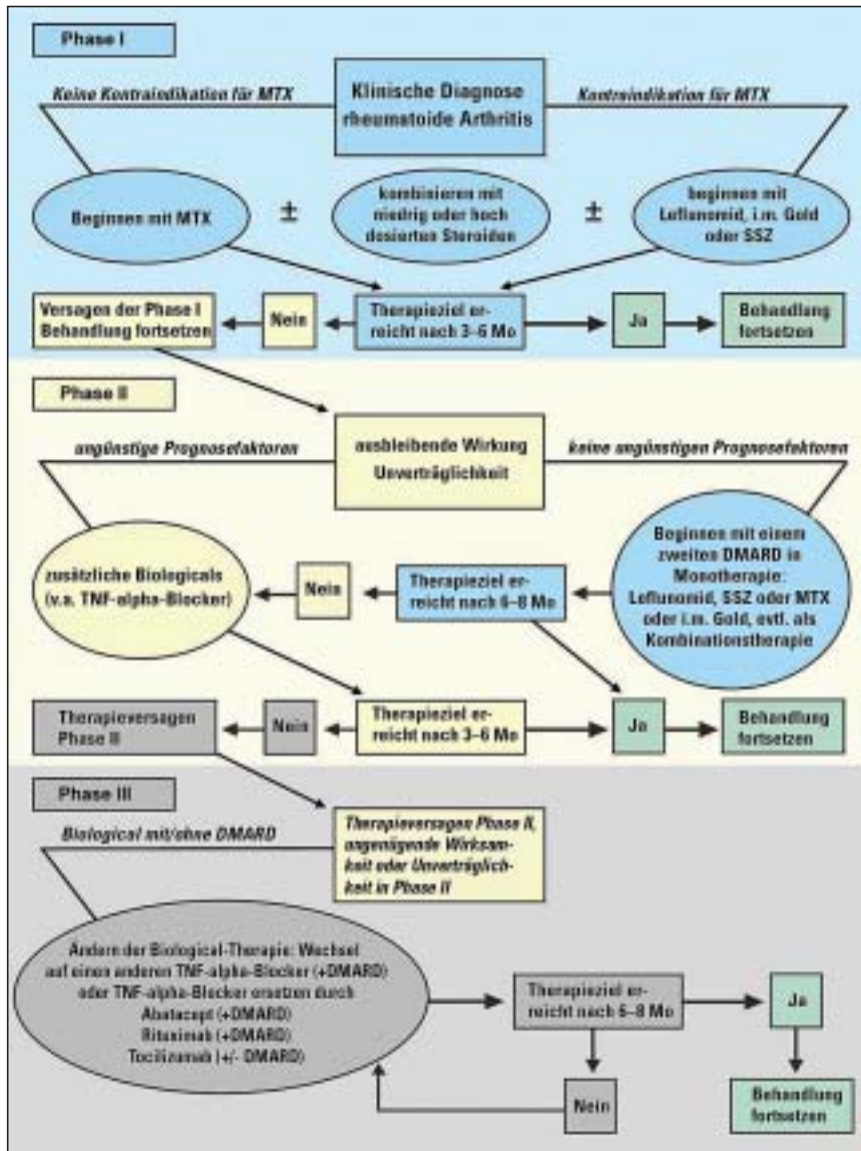


Abbildung: Therapiealgorithmus zum Management der rheumatoiden Arthritis (nach EULAR-Empfehlungen). Als Therapieziel gilt die Remission oder zumindest eine geringe Krankheitsaktivität.
 Abkürzungen: DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; MTX: Methotrexat; SSZ: Sulfasalazin; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor.

peutika aus einer vergangenen Ära erscheinen, in den Empfehlungen immer noch einen hohen Stellenwert einnehmen. Tatsächlich war diese Therapie Gegenstand ausführlicher Diskussionen, schliesslich wurde die Einstufung aber aufgrund der Studienlage von den meisten Experten unterstützt. In der Praxis dürfte Gold dennoch kaum an Bedeutung gewinnen. Auch die Malaria-mittel Chloroquin und Hydroxychloroquin werden noch hin und wieder bei rheumatoider Arthritis eingesetzt, sie verhindern aber keine strukturellen Schäden und können, laut EULAR-Empfehlungen, allenfalls bei leichtem Verlauf in einer Monotherapie in Betracht gezogen werden.

Soll man DMARD kombinieren?

Lange Zeit wurde angenommen, dass eine Kombination von DMARD einen Zugewinn bringt, was sich aber bei genauer Prüfung letztlich nicht bestätigen liess. Die systematische Literaturrecherche zeigte vielmehr, dass weder eine initiale Kombinationstherapie noch eine Step-up-Therapie (Hinzufügen eines zweiten DMARD) günstiger ist als der Wechsel auf ein anderes DMARD. Zudem spricht das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Praxis ohnehin eindeutig für eine Monotherapie mit MTX und gegen eine DMARD-Kombinationstherapie. Die Expertenkommission erinnert auch daran, dass bei Versagen

einer Kombinationstherapie nicht zu entscheiden sei, welches Medikament unzureichend wirksam war.

Einstimmig fiel das Urteil aus, dass Steroide die Therapieergebnisse verbessern, wenn sie zusätzlich zu einer Mono- oder Kombinationstherapie mit DMARD verabreicht werden. Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass Steroide eben nicht nur entzündungshemmende, sondern auch krankheitsmodifizierende Eigenschaften haben.

Smolen erläuterte, dass die Steroide am besten in geringer oder mittlerer Dosis eingesetzt und dann – wegen des bekannten Nebenwirkungsrisikos – so rasch wie möglich ausgeschlichen werden sollten. Allerdings kann auch eine kurzzeitige hoch dosierte Steroidbehandlung sinnvoll sein.

Wann auf ein Biological wechseln?

Wenn das Therapieziel nicht mit dem ersten DMARD erreicht wird, soll dann auf ein anderes DMARD gewechselt werden oder auf ein Biological? Die Antwort, so Smolen, hängt von der Prognose des Patienten ab. Wenn keine ungünstigen Prognosefaktoren (*Tabelle*) vorliegen, kann der Wechsel auf ein anderes (konventionelles) DMARD eine Option sein, und zwar für 3 bis 6 Monate. Anschliessend kann dann je nach Therapieergebnis der Einsatz eines Biologicals erneut in Betracht gezogen werden. Liegen hingegen ungünstige Prognosefaktoren vor, empfehlen die Experten, sofort mit einem Biological zu beginnen.

Es gilt als erwiesen, dass Biologicals oft wirksam sind, wenn sich konventionelle DMARD als unzureichend wirksam oder unverträglich erwiesen haben. Empfohlen wird, Biologicals nach Möglichkeit stets zusammen mit MTX zu verordnen, da diese Kombination eine höhere Wirksamkeit verspricht. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche waren lediglich TNF-alpha-Blocker, wie Etanercept oder Adalimumab, sowie der Interleukin-(IL-)6-Blocker Tocilizumab zugelassen. Eine Bemerkung wert erschien es den Rheumatologen, dass nicht klar sei, ob TNF-alpha-Blocker in

Tabelle: Faktoren, die auf eine ungünstige Prognose hinweisen

- hohe Krankheitsaktivität:
 - viele geschwollene Gelenke
 - Akutphasereaktion (CRP)
- hoher Rheumafaktor-Titer
- frühzeitige Erosionen

puncto Wirksamkeit dem MTX überlegen sind. Hingegen deutet laut Smolen eine Studie an, dass Tocilizumab eine höhere Wirksamkeit aufweist als MTX. Ob die Kombination von Tocilizumab mit MTX noch bessere Ergebnisse liefern würde, ist bis jetzt unklar; eine entsprechende Untersuchung gibt es nicht. Als gesichert gilt heute, dass Abatacept, Rituximab und Golimumab bei Versagen eines TNF-alpha-Blockers eine gut wirksame Alternative sind. Eindeutig weniger Zuspruch erhält dagegen Anakinra, das in klinischen Studien durch eine vergleichsweise geringere Wirksamkeit aufgefallen ist. Die Experten stufen die Substanz nicht unter die wichtigsten Biologicals ein.

Derzeit sind die umfangreichsten Sicherheitsdaten für die TNF-alpha-Blocker Adalimumab, Etanercept und Infliximab

vorhanden, die nun seit etwa einem Jahrzehnt bei mehr als einer Million Patienten eingesetzt werden. Für die neu zugelassenen Vertreter Certizolumab und Golimumab sind die Erfahrungen logischerweise noch geringer.

Gelegentlich kommt es vor, dass Arthritis weder auf konventionelle Basistherapeutika noch auf Biologicals reagiert und dann rasch mit Gelenkerstörungen voranschreitet. In diesen Fällen können Azathioprin, Cyclosporin A und Cyclophosphamid erwogen werden. Gerade bei den beiden Letztgenannten müsse aber die Toxizität bedacht werden, heisst es in den Empfehlungen. Kein Nutzen ist von D-Penicillamin, Tacrolimus oder Chlorambucil zu erwarten.

Können Biologicals nach Remission abgesetzt werden?

Eine wichtige Frage ist, ob man Biologicals ausschleichen kann, wenn eine Remission erzielt ist. Eine schlüssige Antwort kann derzeit niemand geben, meinte Smolen. Studien zeigen, dass der Entzündungsprozess bei einem Drittel der Patienten nach einer Remission irgendwann wieder aufflammt, auch wenn DMARD kontinuierlich verabreicht werden. Die Zahl steigt auf zwei Drittel, wenn die Basistherapie abgesetzt wurde. Für eine kontinuierliche Behandlung

spricht auch, dass eine erneute Remission schwerer zu erzielen ist, wenn die Therapie einmal unterbrochen wurde. Dennoch raten die EULAR-Experten nicht vollkommen von dieser Strategie ab. Bedingung ist aber, dass eine Remission mindestens mehrere Monate, ein Experte spricht von mindestens einem Jahr, bestanden haben muss. Wichtig ausserdem: Zunächst sollen Steroide abgesetzt werden; dann muss es sich erweisen, ob die Remission erhalten bleibt.

Können Biologicals sofort verordnet werden?

In seltenen, besonders schweren Fällen, in denen die Krankheit sehr rasch und mit hoher Entzündungsaktivität voranschreitet, kann es auch angezeigt sein, bei einem DMARD-naiven Patienten sofort zu einem Biological (plus MTX) zu greifen. Die richtige Strategie in dieser Sondersituation zu finden, ist nicht ganz einfach, die Datenlage ist nicht eindeutig, wenn überhaupt brauchbare Studien hierzu vorhanden sind. Diese Empfehlung beruht folglich im Wesentlichen auf der Meinung der (meisten) Experten. ■

Uwe Beise

Hinweis: Eine ausführliche Version der EULAR-Empfehlungen kann unter www.eular.org heruntergeladen werden.