

# Rheumatoide Arthritis: Konsequente Behandlung zahlt sich aus

Bei lang anhaltender Remission kann Basistherapie reduziert werden

**Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) besteht grundsätzlich die Möglichkeit, die Dosis der Basistherapeutika zu reduzieren oder die Medikamente sogar abzusetzen. Voraussetzung dafür ist allerdings eine nachhaltige Remission, die eine frühzeitige und konsequente Therapie verlangt. Die zurzeit empfohlenen Therapiestrategien diskutierte Professor Diego Kyburz, Chefarzt Rheumatologie am Universitätsspital Basel, im Rahmen eines Workshops.**

## Uwe Beise

Die Behandlungsstrategie der rheumatoiden Arthritis (RA) folgt dem «Step-up»-Prinzip – möglichst frühzeitig beginnend mit einem konventionellen DMARD (disease modifying antirheumatic drug) in Monotherapie, der eine Therapieeskalation bei ausbleibendem Behandlungserfolg folgt.

Bei Patienten mit frisch diagnostizierter RA werde weiterhin zunächst auf eine Behandlung mit Methotrexat (MTX) gesetzt, sagte Kyburz unter Hinweis auf die aktuellen EULAR-Empfehlungen. Als Alternativen kommen – bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegen MTX – auch Leflunomid und Sulfasalazin infrage. Aus der EULAR-Empfehlungsliste gestrichen wurde hingegen Gold, nicht wegen erwiesener Unwirksamkeit, sondern weil es heutzutage kaum mehr zur Anwendung kommt.

Eine weitere Änderung sieht vor, dass initial auch mit einer konventionellen Tripeltherapie begonnen werden kann, also mit MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin. Daneben gehört Prednison bei akuter Krankheitsaktivität zum festen therapeutischen Arsenal; allerdings ist man, wie Kyburz sagte, von der zuweilen praktizierten Hochdosistherapie abgekommen und empfiehlt heute die «Low dose»-Behand-

lung mit Prednison unter 20 mg/Tag, um Steroidnebenwirkungen zu minimieren.

### Sofort mit Biologika einsteigen?

Da sich Biologika seit Jahren in der Therapie der RA etabliert haben, stellte Kyburz die rhetorische Frage, ob es nicht von Vorteil wäre, diese Substanzen bei gewissen Patienten sofort nach der Diagnose einzusetzen. Tatsächlich sind darüber Diskussionen in Gang gekommen, und erste Daten liegen dazu auch vor, etwa aus der TEAR-Studie: In dieser Untersuchung wurden 755 RA-Patienten im Frühstadium entweder mit der Tripeltherapie aus Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin und Sulfasalazin oder der Kombination aus MTX und dem TNF-Blocker Etanercept behandelt. In zwei weiteren Studienarmen erfolgte eine Step-up-Therapie: Die Patienten wurden auf eine MTX-Monotherapie eingestellt, bei mangelndem Ansprechen ( $\text{DAS28} > 3,2$ ) wurde die Behandlung mit der Tripeltherapie fortgesetzt oder aber mit einer Kombination aus MTX und Etanercept. Die wichtigsten Resultate lauten:

- ❖ Etwa 30 Prozent der Patienten sprachen auf eine MTX-Monotherapie an, ohne dass eine Step-up-Therapie notwendig wurde.

- ❖ Patienten, die sofort eine Kombinationstherapie erhielten, zeigten nach 6 Monaten eine geringere Entzündungsaktivität, nach 1 Jahr glichen sich die Ergebnisse jedoch an, und auch nach 2 Jahren waren signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen nicht festzustellen. Es ist deshalb nicht entscheidend, ob man gleich mit einer Kombination beginnt oder erst nach 6 Monaten.
- ❖ Nach 2 Jahren gab es weniger (radiologische erkennbare) Gelenkschäden unter MTX und Biologikum als unter Tripeltherapie, unabhängig davon, ob die Behandlung sofort begonnen wurde oder erst nach 6 Monaten.

Die Studie bestätigt laut Kyburz, dass es richtig sei, mit einer MTX-Monotherapie anzufangen. In der Praxis werde allerdings bei ausbleibendem Therapieerfolg nicht erst nach 6 Monaten (wie in der Studie), sondern schon nach 3 Monaten auf eine Kombination umgestellt.

### Biologika – immer erste Wahl bei MTX-Versagen?

In der Step-up-Therapie seien Biologika für die Minderheit von Risikopatienten hinsichtlich eines erosiv-destruktiven Verlaufs zu bevorzugen, sagte Kyburz. Diese Patienten weisen Folgendes auf:

- ❖ hohe Titer von Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper
- ❖ hohe Krankheitsaktivität (anhand CRP, DAS28)
- ❖ (frühzeitiges) Auftreten von radiologisch nachweisbaren Erosionen.

Es gebe gute Studien, so Kyburz, in denen nachgewiesen werden konnte, dass grosse Unterschiede zwischen High-risk- und Low-risk-Patienten in

## Kasten 1:

**Hepatitis-B-Screening vor Basistherapie**

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (HBs-Ag pos.) können Biologika zu einer raschen Progression der Erkrankung führen, schlimmstenfalls mit der Folge von Leberversagen. Vor jeder Basistherapie muss deshalb ein Hepatitis-B-Screening vorgenommen werden.

Empfohlene Tests sind:

❖ HBs-Ag, Anti-HBc IgG/M, Anti-HBs IgG/M.

Bei folgender Befundkonstellation soll eine HBV-DNA-Bestimmung erfolgen:

❖ HBs-Ag positiv

❖ HBs-Ag negativ, Anti-HBc positiv, Anti-HBs negativ.

Patienten mit chronischer Hepatitis B bedürfen einer antiviralen Prophylaxe mit Lamivudin, die möglichst vor Aufnahme der Biologikatherapie beginnen sollte. Bei Patienten mit positivem HBc-Ak, aber negativem HBs-Ag ist die Gefahr einer HBV-Reaktivierung gering. Hier soll zunächst engmaschig auf HBV-DNA kontrolliert werden. Eine Mitbehandlung durch den Hepatologen ist zumindest in schwierigen Fällen sinnvoll. Hbs-Ag-negative Patienten haben keine Immunität gegen HBV und sollten deshalb geimpft werden.

## Kasten 2:

**MTX – Spritze oder oral?**

Kyburz stellte den Fall einer Patientin vor, bei der es nach Umstellung der Methotrexatapplikation von subkutaner Injektion auf Tabletten zu einem Krankheitsschub kam – und das bei gleichbleibender Dosierung von 15 mg MTX pro Woche. Tatsächlich ist diese Reaktion pharmakokinetisch erklärbar. Die Bioverfügbarkeit von MTX unterliegt bei oraler Einnahme starken Schwankungen, zudem ist die Resorption dosisabhängig: Je höher die Dosis, desto weniger Wirkstoff wird prozentual aufgenommen. Durch eine Steigerung der Tablettendosis von 15 auf 20 oder 25 mg lässt sich kein grosser therapeutischer Zugewinn erzielen; anders als bei der Injektion, wo die Bioverfügbarkeit 100 Prozent beträgt. In dem beschriebenen Fall führte die Wiederaufnahme der Injektionstherapie zu einem erneuten Ansprechen auf MTX.

der radiologischen Krankheitsprogression bestehen. Unter Einsatz von Biologika bleiben demnach etwa 60 Prozent der Hochrisikopatienten ohne Progression, nur 20 Prozent dagegen unter

konventioneller Therapie. Als Biologika kommen neben TNF-Blockern auch Abatacept und Tocilizumab in Betracht, Rituximab ist erst zugelassen nach Versagen eines TNF-Blockers. Ziel der Basistherapie ist es, innert 3 bis 6 Monaten mindestens eine geringere Krankheitsaktivität, besser noch eine Remission, zu erzielen.

Grundsätzlich, unterstrich Kyburz, sei bei MTX-Versagen jedoch auch eine konventionelle Tripeltherapie Erfolg versprechend. Das zeigt beispielsweise die SWEFOT-Studie: 487 RA-Patienten wurden hier zunächst auf eine MTX-Monotherapie eingestellt. Bei all jenen, die nach 3 Monaten keine geringere Krankheitsaktivität aufwiesen, wurde MTX mit dem TNF-Blocker Infliximab kombiniert oder aber eine konventionelle Tripeltherapie verordnet. Nach 1 Jahr stellte sich heraus, dass sich unter MTX plus Infliximab signifikant mehr Patienten in Remission befanden als unter Tripeltherapie (39 vs. 25%) – ein Beleg also für die höhere Effizienz von Biologika? Nicht ganz. Nach 24 Monaten war die klinische Krankheitsaktivität, gemessen anhand der ACR-Ansprechraten, in beiden Therapieregimen annähernd gleich. Die Patienten im Arm konventioneller Therapie wiesen allerdings signifikant mehr Gelenkerosionen im Röntgenbild auf.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die RACAT-Studie, die bei 350 RA-Patienten eine konventionelle Tripeltherapie mit einer Kombination aus MTX und dem TNF-Blocker Etanercept verglich. In den Fällen, wo die Therapie nach 6 Monaten nicht ausreichend anschluss, wechselten die Betroffenen in den jeweils anderen Therapiearm (Cross-over-Design): Erbrachte also die Tripeltherapie keinen ausreichenden Erfolg, wurde auf ein Biologikum umgestellt und umgekehrt. Nach 1 Jahr zeigte sich, dass die konventionelle Kombinationstherapie weder klinisch noch radiologisch oder hinsichtlich der Lebensqualität unterlegen war. Die Umstellung von Biologikum auf Tripeltherapie war ebenso Erfolg versprechend wie jene in umgekehrter Richtung.

**Welches Biologikum?**

Inzwischen gebe es eine recht umfangreiche Liste von zugelassenen Biologika (Kasten 5), die ihre Wirksamkeit ge-

genüber Placebo allesamt unter Beweis gestellt hätten, sagte Kyburz unter Hinweis auf eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration.

Head-to-head-Studien sind allerdings bis heute eher Mangelware. Die AMPLE-Studie etwa stellte eine äquivalente Wirkung und Verträglichkeit von Adalimumab und Abatacept unter Beweis.

Die ADACTA-Studie hingegen ergab, dass der Interleukin-(IL)-6-Rezeptorblocker Tocilizumab wirksamer zu sein scheint als der TNF-Blocker Adalimumab. In diese Phase-4-Studie waren 325 Patienten mit schwerer aktiver RA aufgenommen worden, die auf MTX nicht ausreichend ansprachen oder die Substanz nicht vertrugen. Unter Tocilizumab erreichten 40 Prozent eine Remission (definiert als DAS28 < 2,6), unter Adalimumab dagegen nur 11 Prozent. Tocilizumab ist nach EULAR-Empfehlungen das einzige Biologikum, das in bestimmten Fällen auch in Monotherapie gegeben werden kann. Allerdings sollte wenn möglich immer eine Kombination von Biologikum und MTX bevorzugt werden. Kyburz betonte, eine bereits bestehende erfolgreiche Monotherapie mit einem TNF-Blocker müsse nicht abgesetzt werden, sollte jedoch nicht mehr neu verordnet werden.

**Erhöhtes Infektionsrisiko zeitlich begrenzt**

Biologika gelten insgesamt als recht sichere Medikamente. Zu den wichtigen Nebenwirkungen gehört ein um etwa 80 Prozent erhöhtes Infektionsrisiko in den ersten 6 Monaten. Nach britischen Registerdaten von TNF-Blockern nimmt das Risiko im Lauf der Behandlung jedoch ab und ist nach 2 Jahren nicht mehr nachweisbar. Diese Beobachtung lässt sich, laut Kyburz, wohl einerseits mit einem Selektionsbias erklären. Patienten, die unter TNF-Blockade eine Infektion entwickeln, fallen nämlich aus den Registern heraus, da bei ihnen das Biologikum abgesetzt wird. Andererseits, so vermuten Experten, ist es denkbar, dass die Infektanfälligkeit durch Adaptation des Immunsystems mit der Zeit tatsächlich abnimmt. «Zumindest lässt sich sicher sagen, dass es mit den Jahren nicht zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt», resümierte Kyburz.

Kasten 3:

**Krankheitsaktivität und Therapieansprechen – DAS28 und ACR**

**DAS28**

Funktion:

- ❖ validiertes Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei RA – an 28 Gelenken

Kriterien:

- ❖ druckschmerzhaft Gelenke
- ❖ geschwollene Gelenke
- ❖ Entzündungsparameter (BSG oder CRP)
- ❖ Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität

Interpretation:

- ❖ DAS28 < 2,6: klinische Remission
- ❖ DAS28 ≥ 2,6 bis < 3,2: niedrige Krankheitsaktivität
- ❖ DAS28 zwischen 3,2 und < 5,1: moderate Krankheitsaktivität
- ❖ DAS28 ≥ 5,1: hohe Krankheitsaktivität

**Ansprechen nach der Definition des ACR\***

Funktion:

- ❖ Bewertung der klinischen Besserung anhand bestimmter Kriterien; ACR 20, ACR 50, ACR 70 entsprechen einer 20%igen, 50%igen oder 70%igen Besserung gegenüber dem Ausgangsbefund

Kriterien:

- ❖ Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke
- ❖ Anzahl der geschwollenen Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden Parameter muss eine Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert erreicht worden sein:

- ❖ Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- ❖ Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- ❖ Patientenbeurteilung des Schmerzes (visuelle Analogskala)
- ❖ körperliche Funktionsfähigkeit (HAQ)
- ❖ Akute-Phase-Parameter (CRP/BSG)

\*American College of Rheumatology

**Dosisreduktion und sogar Absetzen möglich**

Bei anhaltender Remission kann nicht nur auf Steroide verzichtet werden, auch die Dosis des Biologikums (und schliesslich des konventionellen Basistherapeutikums) lässt sich bei günstigem Krankheitsverlauf oft reduzieren. Kyburz nannte zum Beweis die PRESERVE-Studie: Bei RA-Patienten, die trotz MTX eine mittlere Krankheits-

Kasten 4:

**Im Text erwähnte Studien**

- TEAR: Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis
- OPTIMA: Optimal Protocol for Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis
- PRESERVE: Study Comparing Etanercept in Combination With Methotrexate in Subjects With Rheumatoid Arthritis
- SWEFOT: Swedish Pharmacotherapy Study
- ADACTA: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis
- AMPLE: Abatacept versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve RA Patients with Background Methotrexate

Kasten 5:

**In der Schweiz zugelassene Basistherapeutika**

**Konventionelle DMARD**

Methotrexat, Leflunomid (Arava®) und Sulfasalazin (Salazopyrin®), Hydroxychloroquin (Plaquenil®)

**Biologika**

- ❖ Infliximab (Remicade®, TNF-α-Blocker)
- ❖ Etanercept (Enbrel®, TNF-α-Blocker)
- ❖ Adalimumab (Humira®, TNF-α-Blocker)
- ❖ Golimumab (Simponi®, TNF-α-Blocker)
- ❖ Certolizumab Pegol (Cimzia®, TNF-α-Blocker)
- ❖ Rituximab (Mabthera®, B-Zell-Antikörper)
- ❖ Abatacept (Orencia®, T-Zell-Antikörper)
- ❖ Tocilizumab (Actemra®, IL-6-Blocker)

**Small Molecules**

- ❖ Tofacitinib (Xeljanz®, Januskinase-Hemmer)

aktivität (DAS28 > 3,2 und ≤ 5,1) aufwies, wurde eine Step-up-Therapie mit Etanercept in einer Dosis von 50 mg/Woche angesetzt. Bei Therapieerfolg wurde die Behandlung anschliessend in gleicher Dosis fortgeführt, auf 25 mg/Woche halbiert oder abgesetzt (und durch Placebo ersetzt). Während das Absetzen des Biologikums vermehrt zur Reaktivierung der Arthritis führte, blieben auch unter der halbierten Etanerceptdosis die meisten Patienten in Remission.

Die Resultate konnten durch die OPTIMA-Studie bestätigt werden, an der therapienaive Patienten in einem frühen Krankheitsstadium teilnahmen. Sie erhielten entweder eine Behandlung mit MTX und Adalimumab oder die übliche MTX-Monotherapie (und Placebo). Nach 26 Wochen wurden die Pa-

tienten, die eine geringere Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) erreicht hatten, randomisiert. Ein Teil behielt die Kombinationstherapie bei, ein anderer Teil setzte Adalimumab ab. Patienten, die ihr Ziel allein mit MTX erreicht hatten, setzten die Behandlung fort.

Bei Abschluss der Studie nach insgesamt 78 Wochen hatten die meisten Patienten (> 80%) weiterhin eine geringe Krankheitsaktivität, auch diejenigen, die Adalimumab abgesetzt oder eine erfolgreiche MTX-Therapie fortgesetzt hatten. Legt man allerdings strengere Kriterien zugrunde und nimmt die Remission zum Massstab, traten Unterschiede zutage: So blieben 80 Prozent der Patienten, welche die Kombinationstherapie fortsetzten, in Remission, immerhin jedoch noch 60 Prozent der Patienten, die Adalimumab absetzten.

### Welche Medikamente in der Schwangerschaft?

Die entzündliche Aktivität einer RA lässt in der Schwangerschaft (SS) oft nach, postpartal treten dann gehäuft Krankheitsschübe auf. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte alles unternommen werden, um eine gute Krankheitssuppression zu erreichen, empfahl Kyburz. Falls nötig, könnten TNF-Blocker bis zum Eintritt der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Datenlage zur Sicherheit der Basistherapeutika in der Schwangerschaft ist insgesamt unzureichend.

Als grundsätzlich verträglich gelten laut Kyburz jedoch folgende Medikamente:

- ❖ *Hydroxychloroquin*: In einer Dosis bis 400 mg/Tag besteht keine Evidenz für ein maternales oder fetales Risiko.
- ❖ *Sulfasalazin*: Kann bis 2g/Tag eingesetzt werden; Risiko der Folsäuredepletion beim Feten.
- ❖ *Steroide*: Bergen ein gering erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, im ersten Trimester sollte eine Dosis von 15 mg/Tag nicht überschritten werden.

- ❖ *NSAR*: Nach der 32. SSW kontraindiziert wegen des Risikos einer Konstriktion des Ductus arteriosus sowie fetaler Nierenfunktionsstörungen.
- ❖ *Azathioprin*: Ist nicht teratogen; maximale Dosis 2 mg/kg/Tag, bei höherer Dosierung möglicherweise Störungen der Hämatopoese.
- ❖ *Ciclosporin*: nicht teratogen; Dosis 2,5–5 mg/kg/Tag.

Kontraindiziert sind folgende Substanzen:

- ❖ *Methotrexat*: 3 Monate vor Konzeption absetzen.
- ❖ *Leflunomid*: Vor Konzeption absetzen, durch Gabe von Cholestyramin 3 × 8 g/Tag für 11 Tage sollte das «Wash-out» forciert werden; teratogen in Tierstudien, beim Menschen bis jetzt nicht bestätigt.
- ❖ *Tofacitinib*: 6 Wochen vor Konzeption absetzen.

Bei den Biologika stellt sich die Situation differenziert dar:

- ❖ *TNF-Blocker* haben offenbar keine erhöhte Teratogenität, unter Adalimumab und Infliximab kommt es zu einer transplazentaren Passage im

3. Trimester, in geringem Masse auch bei Etanercept, bei Certolizumab (pegylierte Substanz) findet kein aktiver transplazentarer Transfer statt.

- ❖ TNF-Blocker müssen erst bei positivem Schwangerschaftstest abgesetzt werden.
- ❖ Bei hoher Krankheitsaktivität kann individuell nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine durchgehende Behandlung mit TNF-Blockern erwogen werden. Nach bisherigen Erkenntnissen scheint die Missbildungsrate dabei nicht erhöht.
- ❖ *Rituximab*: 6 Monate vor Eintritt der Schwangerschaft absetzen.
- ❖ *Tocilizumab*: 3 Monate vor Schwangerschaft absetzen; im Tierversuch nicht teratogen, keine Daten beim Menschen vorhanden.
- ❖ *Abatacept*: 10 Wochen vor Schwangerschaft absetzen; im Tierversuch gestörte neonatale Immunantwort. ❖

Uwe Beise

Quelle: Workshop «Rheumatoide Arthritis – Update 2015», beim Rheuma Top, 20. August 2015 in Pfäffikon.