

Rheumatoide Arthritis: «Treat to target!»

Neue Behandlungsleitlinie des American College of Rheumatology

Das American College of Rheumatology (ACR) hat eine neue Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) herausgegeben. Die Empfehlungen sollen Arzt und Patienten bei der Erarbeitung einer zielgenauen medikamentösen Therapiestrategie unterstützen.

Arthritis & Rheumatology

Die Leitlinienempfehlungen des ACR gelten für erwachsene typische RA-Patienten ab 18 Jahren. Ausnahmefälle werden nicht berücksichtigt. Entsprechend dem Gruppenkonsens vergaben die Experten starke Empfehlungen (23%) für Behandlungsoptionen, deren Nutzen die Risiken bei den meisten Patienten deutlich überwiegt, und bedingte Empfehlungen (77%) für Therapien, deren Nutzen weniger gut belegt ist und bei denen das Verhältnis von Nutzen und Risiken von Patient zu Patient stark variiert. Die Leitlinienempfehlungen orientieren sich an der Krankheitsaktivität. Für die Behandlung der frühen RA (Symptome < 3 Monate) und der etablierten RA (Symptome ≥ 3 Monate) wurden separate Algorithmen erstellt (*Abbildung 1* und *2*).

Die Experten empfehlen bei jedem Arztbesuch eine Evaluierung der Krankheitsaktivität anhand der Patient Activity Scale (PAS), des Disease Activity Score 28 (DAS28) oder

anderer vom ACR empfohlener Instrumente. Der funktionelle Status des Patienten sollte mindestens einmal jährlich und bei aktiver Erkrankung auch öfter anhand geeigneter Fragebögen wie dem Health Assessment Questionnaire erfasst werden.

Medikamente zur Behandlung der RA

Methotrexat (MTX; z.B. Methotrexat® Pfizer, Metoject®, Methrex®) gilt als krankheitsmodifizierendes Medikament (disease modifying antirheumatic drug, DMARD) der ersten Wahl. Als weitere konventionelle DMARD-Optionen empfehlen die Experten Hydroxychloroquin (HCQ; Plaquenil® und Generika), Leflunomid (LEF; Arava® und Generika) oder Sulfasalazin (SSZ; Salazopyrin®). Azathioprin (Imurek® und Generika), Cyclosporin (Sandimmun® und Generika), Minocyclin (Minocin®, Minac®, Aknoral®) und Gold wurden bei der Erarbeitung der Empfehlungen zwar berücksichtigt, jedoch nicht in die Leitlinie einbezogen. Als DMARD-Monotherapie empfehlen die Experten für die meisten Patienten MTX. Gängige Zweifachregime sind MTX + SSZ, MTX + HCQ, SSZ + HCQ oder Kombinationen mit LEF. Das Dreifachregime besteht aus MTX + SSZ + HCQ.

Von den TNFi-(Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor-)Biologika sind Adalimumab (Humira®), Certolizumab (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®) oder Infliximab (Remicade®) zur Behandlung der RA geeignet. Als Nicht-TNFi-Biologika empfehlen die Experten Abatacept (Orencia®), Rituximab (MabTherra®, Ristova®) oder Tocilizumab (Actemra®). Anakinra (nicht im AK der Schweiz) wurde aus den Empfehlungen ausgeschlossen.

Des Weiteren steht das orale synthetische «small molecule» Tofacitinib (Xeljanz®) zur Behandlung der etablierten RA zur Verfügung. Für die Anwendung von Biosimilars können derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage noch keine Empfehlungen gegeben werden.

Empfehlungen für alle RA-Patienten

Die Experten empfehlen für alle RA-Patienten ungeachtet der Krankheitsaktivität eine zielgenaue Behandlungsstrategie (treat-to-target). Als Behandlungsziel sollte möglichst die Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden. Je nach Komorbiditäten oder anderen relevanten Faktoren können Arzt und Patient jedoch auch weniger ehrgeizige Ziele vereinbaren. Für DMARD-naive Patienten mit früher oder etablierter RA und niedriger Krankheitsaktivität empfehlen die Experten eine DMARD-Monotherapie, vorzugsweise mit MTX.

MERKSÄTZE

- ❖ Alle RA-Patienten sollten eine zielgenaue Behandlung erhalten.
- ❖ Als Ziel sollte die Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden.
- ❖ MTX gilt als DMARD der ersten Wahl.
- ❖ In Remission können manche, aber nicht alle RA-Medikamente abgesetzt werden.
- ❖ Bei niedriger Krankheitsaktivität wird die Behandlung fortgeführt.

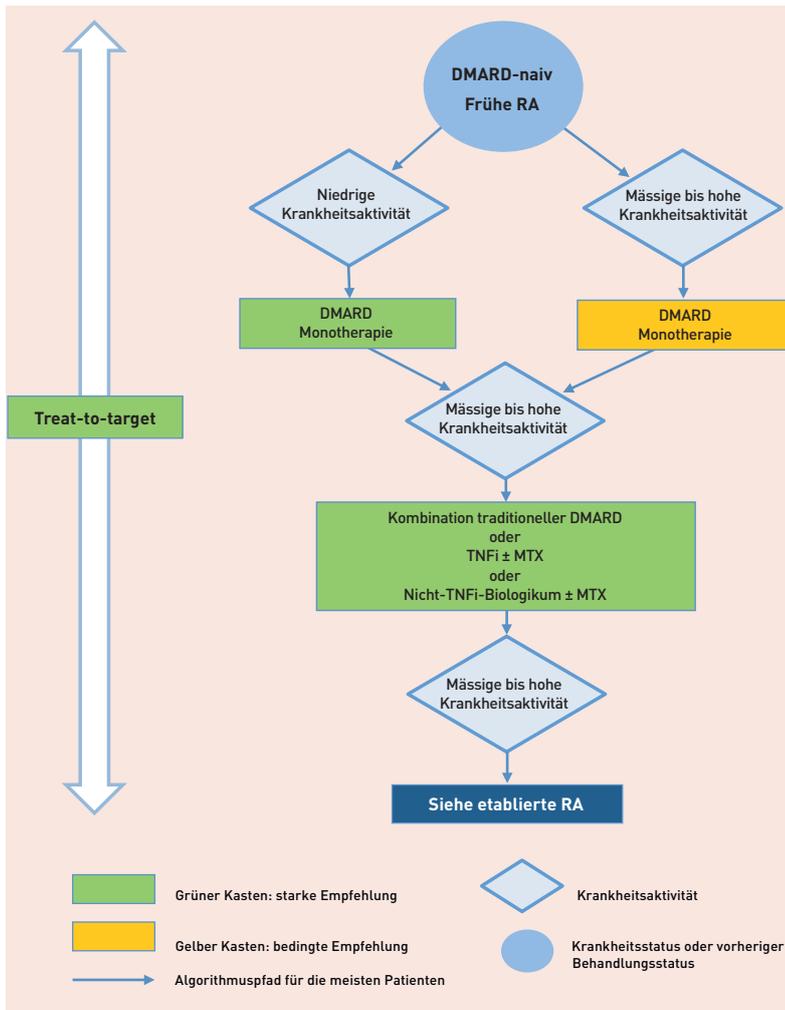


Abbildung 1: Empfehlungen des ACR (American College of Rheumatology) zur Behandlung der frühen rheumatoiden Arthritis (RA; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug, TNFi: Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor, MTX: Methotrexat; nach Singh et al. 2015)

Empfehlungen für Patienten mit früher RA

Bei DMARD-naiven Patienten mit früher RA und mässiger bis hoher Krankheitsaktivität sollte ebenfalls mit einer DMARD-Monotherapie begonnen werden (Abbildung 1). Eine DMARD-Zweifachtherapie ist nicht wesentlich wirksamer. Zudem ist die Monotherapie besser verträglich als eine DMARD-Kombination. Bleibt die Krankheitsaktivität trotz der DMARD-Monotherapie (\pm Glukokortikoid) mässig oder hoch, raten die Experten zu einer DMARD-Kombination oder einem TNFi oder einem Nicht-TNFi-Biologikum (alle Optionen \pm MTX). Biologika sollten zur Verbesserung der Wirksamkeit möglichst immer mit MTX kombiniert werden.

Lässt sich die Krankheitsaktivität mit DMARD oder Biologika nicht vermindern, kann dem Schema ein niedrig dosiertes Glukokortikoid (≤ 10 mg/Tag) hinzugefügt werden. Niedrig dosierte Glukokortikoide können auch zur «Überbrückung» bis zum Einsetzen der Wirksamkeit von DMARD gegeben werden. Dabei ist zu beachten, dass für niedrig dosierte Glukokortikoide keine Langzeiterfahrungen zur Sicherheit vorliegen. Bei kurzfristiger Anwendung (< 3 Monate) überwiegt der Nutzen jedoch die Risiken. Bei Aufflackern der Krankheitsaktivität wird dem Schema ein Glukokortikoid in der niedrigstmöglichen Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum hinzugefügt.

Empfehlungen für Patienten mit etablierter RA

Auch für DMARD-naive Patienten mit etablierter RA raten die Experten bei mittlerer oder hoher Krankheitsaktivität eher zu einer DMARD-Monotherapie (vorzugsweise MTX) als zu einer DMARD-Kombination oder einem Beginn mit Tofacitinib (\pm MTX).

Bei Versagen der DMARD-Monotherapie (\pm Glukokortikoid) empfehlen sie eine DMARD-Kombination. Alternativ kann der DMARD-Monotherapie (MTX) ein TNFi oder ein Nicht-TNFi-Biologikum oder Tofacitinib zugefügt werden (Abbildung 2).

Leidet ein Patient, der kein DMARD erhält, trotz einer TNFi-Monotherapie unter einer mittleren bis hohen Krankheitsaktivität, sollten dem TNFi ein DMARD (vorzugsweise MTX) oder zwei DMARD hinzugefügt werden.

Bei Versagen eines TNFi ist ein Nicht-TNFi-Biologikum (\pm MTX) das Medikament der ersten Wahl vor einem weiteren TNFi (\pm MTX) oder vor Tofacitinib (\pm MTX). Bei einem Fehlschlag mit einem Nicht-TNFi-Biologikum sollte eher zu einer anderen Substanz dieser Medikamentenklasse (\pm MTX) als zu Tofacitinib (\pm MTX) gewechselt werden. Bleibt die Krankheitsaktivität trotz mindestens eines TNFi (\pm MTX) und eines Nicht-TNFi-Biologikums mässig bis hoch, wird ebenfalls zunächst ein anderes Nicht-TNFi-Biologikum (\pm MTX) und erst bei unzureichendem Ansprechen Tofacitinib (\pm MTX) angewendet. Zur Begründung dieser Reihenfolge führen die Experten an, dass zur Medikamentenklasse der Nicht-TNFi-Biologika im Vergleich zu Tofacitinib eine bessere Datenbasis zur langfristigen Sicherheit vorliegt.

Bleibt die Krankheitsaktivität trotz DMARD, TNFi oder einem Nicht-TNFi-Biologikum mässig oder hoch, kann das Schema kurzfristig (< 3 Monate) um ein niedrig dosiertes Glukokortikoid ergänzt werden. Bei aufflackernder Krankheitsaktivität wird dem Schema ein Glukokortikoid in der niedrigstmöglichen Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum hinzugefügt.

Bei Patienten in Remission können DMARD oder TNFi oder Nicht-TNFi-Biologika oder Tofacitinib ausgeschlichen werden. Da während einer Remission jedoch ein Risiko für ein Aufflackern der Krankheitsaktivität besteht, sollten nicht alle RA-Medikamente abgesetzt werden. Bei geringer Krankheitsaktivität empfehlen die Leitlinienexperten eine Fortsetzung der Therapie mit DMARD, TNFi, Nicht-TNFi-Biologika oder Tofacitinib.

Empfehlungen für RA-Patienten mit Komorbiditäten

Für Patienten mit einer Herzinsuffizienz in den Stadien III oder IV empfehlen die Experten eher eine DMARD-Kombination, ein Nicht-TNFi-Biologikum oder Tofacitinib als einen TNFi. Verschlechtert sich die Herzinsuffizienz unter einem TNFi, raten die Experten vorzugsweise zu einem Wechsel zu einer DMARD-Kombination oder einem Nicht-TNFi-Biologikum oder zu Tofacitinib. Ein anderes TNFi gilt als Option der zweiten Wahl.

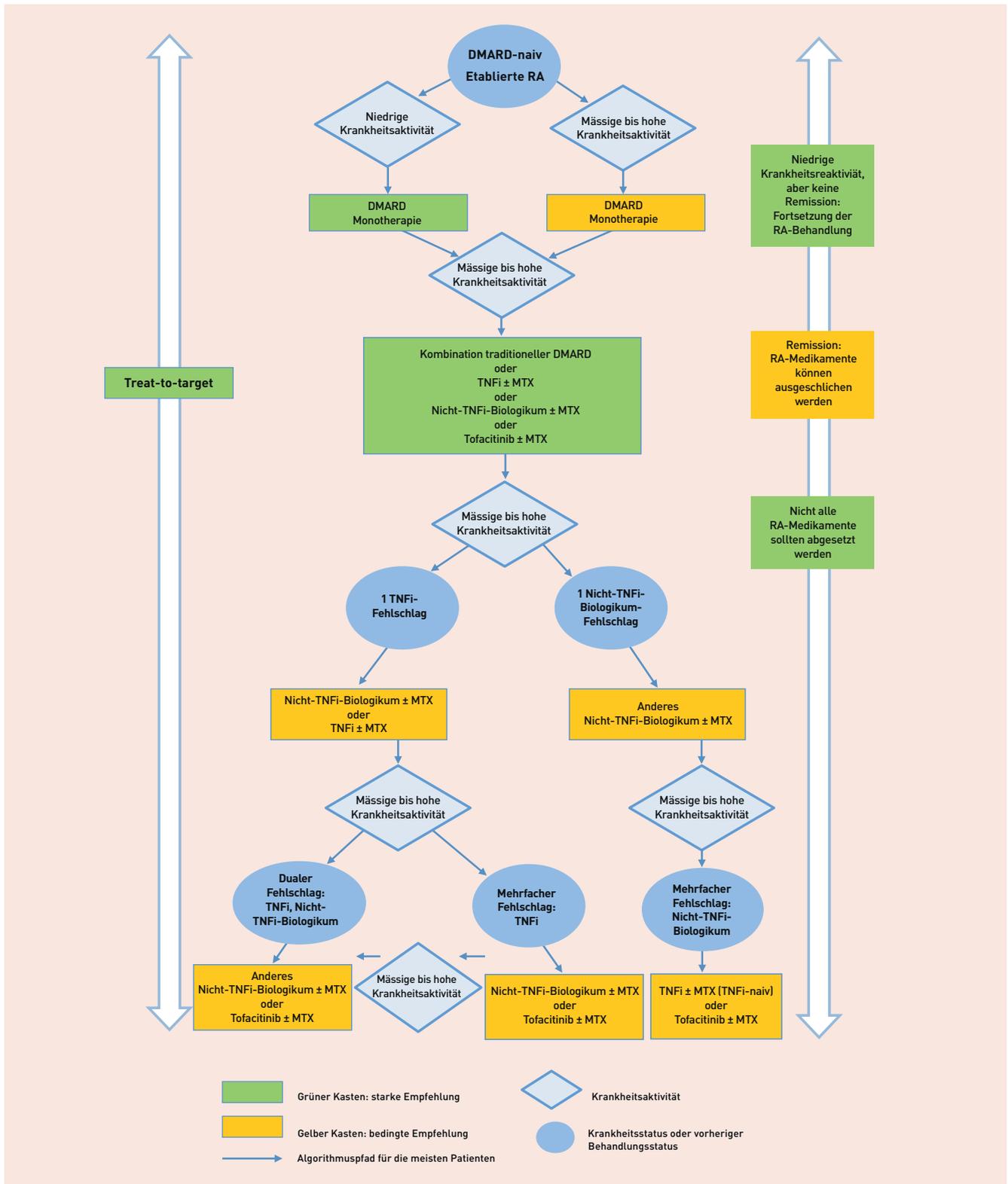


Abbildung 2: Empfehlungen des ACR (American College of Rheumatology) zur Behandlung der etablierten rheumatoiden Arthritis (RA; DMARD: disease modifying antirheumatic drug, TNFi: Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor, MTX: Methotrexat; nach Singh et al. 2015)

Patienten mit Hepatitis B, die eine antivirale Therapie erhalten oder erhalten haben, sollten wie Patienten ohne Hepatitis B behandelt werden. Die gleiche Empfehlung gilt für Patienten mit Hepatitis C. Bei Hepatitis C ist ein DMARD die erste Wahl, ein TNFi die zweite Wahl. Als DMARD sollten für diese Patienten eher SSZ oder HCQ als MTX oder LEF in Betracht gezogen werden.

Für behandelte und unbehandelte Hautkrebspatienten (Melanome und Nichtmelanome) empfehlen die Experten vorzugsweise DMARD. Medikamente der zweiten Wahl sind Biologika oder Tofacitinib. Bei bereits behandelten Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen ist Rituximab das «First line»-Medikament. Sonst sollten diese Patienten eher eine DMARD-Kombination oder Abatacept oder

Tabelle:

Impfempfehlungen für Patienten mit rheumatoide Arthritis (RA) vor und während einer Behandlung mit DMARD oder mit Biologika

		Totimpfstoffe		Rekombinante Impfstoffe	Abgeschwächte Lebendimpfstoffe
	Pneumokokken ¹	Influenza	Hepatitis B	Humane Papillomaviren	Herpes zoster
Vor Behandlungsbeginn					
DMARD-Monotherapie	✓	✓	✓	✓	✓
DMARD-Kombination	✓	✓	✓	✓	✓
TNFi-Biologika	✓	✓	✓	✓	✓
Nicht-TNFi-Biologika	✓	✓	✓	✓	✓
Während der Behandlung					
DMARD-Monotherapie	✓	✓	✓	✓	✓
DMARD-Kombination	✓	✓	✓	✓	✓
TNFi-Biologika	✓	✓	✓	✓	nicht empfohlen
Nicht-TNFi-Biologika ²	✓	✓	✓	✓	nicht empfohlen

¹ Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen für Personen mit chronischen Erkrankungen wie der RA eine einmalige Revakzinierung nach 5 Jahren.

² Nach der Rituximabtherapie ist ein vermindertes Ansprechen auf Totimpfstoffe möglich.

TNFi: Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitor; DMARD: disease modifying antirheumatic drugs

(nach Singh et al. 2015)

Tocilizumab erhalten als einen TNFi. Patienten mit soliden Organumoren können wie Patienten ohne diese Erkrankung behandelt werden. Bei vorherigen schweren Infektionen sind DMARD-Kombinationen oder Abatacept einem TNFi vorzuziehen.

Impfempfehlungen für RA-Patienten

Für RA-Patienten ab 50 Jahren empfehlen die Experten eine Impfung gegen Herpes zoster, bevor mit Biologika oder mit Tofacitinib begonnen wird. Bei Patienten, die bereits Biologika erhalten, raten die Experten von einer Impfung mit abgeschwächten Herpes-zoster-Viren ab und empfehlen stattdessen eine Impfung mit inaktivierten Vakzinen oder

Totimpfstoffen (Tabelle). Eine Hepatitis-B-Impfung wird für Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko, etwa bei intravenösem Drogenmissbrauch, vielen Sexualpartnern innerhalb der letzten 6 Monate oder einer Beschäftigung im Gesundheitswesen empfohlen. ❖

Petra Stölting

Quelle: Singh JA et al.: 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatol 2015, published online Nov 6, DOI: 10.1002/art.39480.

Interessenlage: Bei den Projektleitern lag ab einem Zeitpunkt von 12 Monaten vor Beginn und während der Leitlinienerstellung kein Interessenkonflikt vor. Bei mehr als 51 Prozent der Arbeitsgruppenmitglieder lag während des Projekts kein relevanter Interessenkonflikt vor.