

# «Window of opportunity» nutzen

## Rheumatoide Arthritis früh und intensiv behandeln

*Patienten mit rheumatoider Arthritis sollten so früh wie möglich eine Basistherapie erhalten. Die Frühtherapie verbessert die Chancen auf eine Remission und optimiert die Prognose. Welche grundlegenden Therapiestrategien bei rheumatoider Arthritis verfolgt werden, erläuterte Prof. Dr. Diego Kyburz, Leiter Rheumatologieklinik, Universitätsspital Basel.*

Zahlreiche Studien haben die Vorzüge eines frühzeitigen Behandlungsbeginns unter Beweis gestellt. Man spricht dabei, wie Kyburz sagte, vom «window of opportunity»: Wird in den ersten drei Monaten nach der Diagnose eine Behandlung eingeleitet, verbessert das die Prognose der Patienten. Durch frühes Eingreifen lässt sich die Krankheitsaktivität stärker eindämmen, und dieser rasch etablierte Vorteil bleibt auch nach Jahren erhalten. Auch die radiologische Progression schreitet langsamer voran. Schon ein Behandlungsaufschub um nur wenige Monate kann sich ungünstig auswirken. Zwar schliesst sich das Fenster auch dann nicht vollständig, aber die Krankheitsaktivität lässt sich weniger stark begrenzen. Gewiss liessen sich die Beschwerden auch bei den Spätbehandelten lindern, betonte Kyburz, allerdings oft um den Preis einer intensiveren Therapie: Biologika müssen bei ihnen früher und häufiger eingesetzt werden, und sie lassen sich schwerer wieder absetzen.

### Wann soll die Behandlung beginnen?

Doch wie frühzeitig sollte man behandeln? Kyburz stellte den Fall einer 41-jährigen Frau vor, die über rezidivierende Arthralgien an Handgelenken, Hüfte, Knie und Schulter litt, die sich aber für Wochen bis Monate zurückbildeten. Die immunologische Diagnostik legte den Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis nahe: Rheumafaktor- und anti-CCP-Antikörper fielen positiv aus, die diagnostischen Kriterien waren aber noch nicht vollständig erfüllt. Sollte man angesichts des positiven Immunprofils bei Absenz von Entzündungszeichen an den Gelenken bereits mit einer Basistherapie beginnen? Die Antwort lautet: Nein. Bei dieser Patientin wären also zunächst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bei Auftreten der Gelenksbeschwerden angezeigt. Erst wenn sich in der klinischen Untersuchung der Gelenke eine Synovitis findet, allenfalls bestätigt durch MRI oder Arthroultraschall (Powerdoppler-Signal), sollte eine Basistherapie begonnen werden. In der Regel sind dann auch die Kriterien für eine rheumatoide Arthritis erfüllt (Tabelle).

### Intensives Monitoring von Vorteil

Als vorteilhaft erweist sich schon zu Therapiebeginn ein intensives Therapiemonitoring. Patienten mit rheumatoider Arthritis, die nach einem intensiven Behandlungsschema mit häufigen, monatlichen Kontrollen und entsprechend frühzeitiger Anpassung der Basistherapie, einschliesslich intraartikulärer Steroidinjektion, betreut werden, weisen eine geringere Krankheitsaktivität und radiologische Progression auf als Patienten, bei denen man es bei den üblichen Routinekontrollen belässt. Das konnte bereits in der 2004 publizierte TICORA-Studie nachgewiesen werden, meinte Kyburz.



Diego Kyburz

Tabelle:

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA	Score
<b>A Gelenkbeteiligung</b> (Synovitis)	
1 grosses Gelenk	0
2–10 grosse Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung grosser Gelenke)	2
4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung grosser Gelenke)	3
> 10 Gelenke (davon mindestens 1 kleines Gelenk)	5
<b>B Serologie</b> (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
negative RF und negative CCP-AK	0
niedrig-positive RF oder niedrig-positive CCP-AK	2
hoch-positive RF oder hoch-positive CCP-AK	3
<b>C Akute-Phase-Reaktion</b> (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
unauffälliges CRP und unauffällige BSG	0
erhöhtes CRP oder beschleunigte BSG	1
<b>D Dauer der Beschwerden</b>	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

nach Aletaha D et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580–1588.  
grosse Gelenke: Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fussknöchel  
kleine Gelenke: Handwurzel-, Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke  
ACR = American College of Rheumatology  
EULAR = European League Against Rheumatism

Tabelle: Bei mindestens 6 von 10 Punkten liegt eine «definitive RA» vor.



Abbildung: Die Therapie sollte sich bei rheumatoider Arthritis an den Risikofaktoren orientieren. Quelle: Slideset rheumatoide Arthritis – Rheuma Schweiz, nach Smolen et al. Ann Rheum Dis 2010

**Basistherapie mit Methotrexat**

Nach den derzeitigen EULAR-Empfehlungen soll die Basistherapie im Normalfall mit Methotrexat (MTX) begonnen werden, alternativ kommen Leflunamid, Sulfasalazin oder Gold in Betracht. Da die Wirkung von MTX verzögert einsetzt, empfiehlt es sich aber laut Kyburz, im Krankheits-schub Prednison einzusetzen, um die Beschwerden rascher unter Kontrolle zu bringen und die Zeit bis zum Wirkungseintritt von MTX zu überbrücken. Eine Hochdosis-Steroidtherapie wird heute nicht mehr empfohlen. Bei «normaler» rheumatoider Arthritis reiche eine «low dose» von unter 20 mg Prednison pro Tag aus, erklärte Kyburz. Der initiale Einsatz von Biologika ist für gewisse Biologika zwar von der Swissmedic zugelassen, nicht aber kassenzulässig, da er keinen Vorteil gegenüber konventionellen Basistherapeutika verspricht. Zwar verringern Kombinationstherapien mit einem Biologikum die Entzündungsaktivität anfangs deutlicher als unter einer MTX-Monotherapie, aber bereits nach einem Jahr sei dieser initiale Vorteil nicht mehr nachweisbar, weder klinisch noch im Röntgenbefund, sagte Kyburz und verwies unter anderem auf die TEAR-Studie und die NEO-RACo-Studie. Letztere zeigte beispielsweise, dass eine intensive Therapie mit konventionellen Basistherapeutika durch das Hinzufügen des TNF-alpha-Blockers Infliximab nicht weiter aufgewertet wird. Remissionsraten und radiologische Progression unterscheiden sich nicht – auch nicht über einen längeren Zeitraum von 5 Jahren.

**Wenn die MTX-Therapie versagt**

Wenn es unter MTX zu weiteren Krankheitsschüben kommt, stellt sich die Frage, ob auf ein anderes konventionelles Basistherapeutikum umgestellt oder zusätzlich ein Biologikum verordnet werden soll. Heute werde dazu geraten, diese Entscheidung von den individuellen Risikofaktoren abhängig zu machen, sagte Kyburz unter Hinweis auf die aktuellen EULAR-Empfehlungen (Abbildung). Die Kombination mit einem Biologikum ist demnach zu bevorzugen, wenn

- hohe Titer von Rheumafaktor und anti-CCP-Antikörpern vorhanden sind

- eine hohe Krankheitsaktivität besteht
- die CRP erhöht ist
- viele Gelenke geschwollen sind.

Ein wichtiger Risikofaktor ist ausserdem das frühe Auftreten von Erosionen im Röntgenbild. Auf Nachfrage bekräftigte Kyburz, dass der Rheumafaktor nicht als Verlaufsparemeter geeignet ist. Ist er einmal positiv, muss er in der Regel nicht noch ein weiteres Mal bestimmt werden – auch nicht zur Risikobeurteilung.

**Wann kann ein Biologikum abgesetzt werden?**

Sind Patienten über längere Zeit unter einem Biologikum in Remission, kann ein Versuch unternommen werden, das Medikament abzusetzen oder die Dosis zu reduzieren. Kyburz zitierte unter anderem die RRR-Studie. An dieser Untersuchung hatten 114 Patienten mit seit einigen Jahren etablierter rheumatoider Arthritis teilgenommen. Sie waren bei einem Disease-Activity-Score (DAS) 28 von unter 3,2 gut mit dem TNF-alpha-Blocker Infliximab (IFX) und MTX eingestellt. IFX wurde nun im Rahmen der Studie abgesetzt, MTX weiter verabreicht. Nach einem Jahr musste bei 46 Patienten die IFX-Behandlung wieder aufgenommen werden, 56 Patienten hatten auch ohne das Biologikum weiterhin eine geringe Krankheitsaktivität. Wie die Auswertungen ergaben, waren die Erfolgsaussichten für das Absetzen von IFX grösser bei Patienten mit einem niedrigen Sharp-Score, also weniger starken Gelenkdestruktionen. Auch eine kürzere Krankheitsdauer macht ein erfolgreiches Absetzen wahrscheinlicher. Eine klinisch übliche Alternative, so Kyburz, besteht darin, zunächst die MTX-Dosis zu reduzieren. Aber auch das Biologikum kann, statt abgesetzt, in verringerter Dosis weiter verabreicht werden. Das kann auch durch Streckung der Therapieintervalle erreicht werden. Dass Dosisreduktion funktioniert, hat jüngst die PRESERVE-Studie bei Patienten mit mittlerer rheumatischer Krankheitsaktivität (DAS28: 3,2–5,1) ergeben. Die Studienteilnehmer erhielten neben MTX und «low dose»-Prednison den TNF-alpha-Blocker Etanercept in einer Dosis von 50 mg/Woche. Anschliessend wurde die Behandlung je nach Gruppenzu-teilung mit Etanercept 50 mg oder 25 mg/Woche fortgesetzt, eine dritte Gruppe erhielt statt Etanercept Plazebo. Während das vollständige Absetzen des Biologikums vermehrt zur Reaktivierung der Arthritis führte, blieben auch unter der halbierten Etanerceptdosis die Remissionen weitgehend erhalten. Fazit: Bei Patienten, die gut auf ein Biologikum ansprechen, kann die Dosis im Sinne einer Erhaltungstherapie nach einiger Zeit mit geringerer Dosis fortgesetzt werden.

Uwe Beise

Quelle: Workshop «Rheumatoide Arthritis – Therapieentscheide», Rheuma Top 2013 am 23. August 2013 in Pfäffikon.