

# Update zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

**Zwar sind die neuen EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) den alten in vielem sehr ähnlich, bei einigen Punkten kommt es jedoch zu praxisrelevanten Änderungen. So werden DMARD-Kombinationstherapien klar gegenüber MTX-Monotherapien bevorzugt. Zudem wird weder für die Biologika-First-Line- noch für die Second-Line-Behandlung eine Präferenz für bestimmte Substanzen ausgesprochen, wie am Jahrestreffen der European League against Rheumatism (EULAR) in Paris deutlich wurde.**

Im Jahr 2010 wurden neue Guidelines zum Management der Rheumatoiden Arthritis mit konventionellen synthetischen (csDMARD) und biologischen DMARD (bDMARD) vorgestellt. Bereits drei Jahre später bildete sich jedoch eine «EULAR Task Force», um die mittlerweile umfangreichen neuen Erfahrungen und Evidenzen zur RA-Behandlung in einem Update zu berücksichtigen. Die von 33 Rheumaexperten aus mehreren europäischen Ländern im Jahr 2013 realisierte und am EULAR 2014 in Paris vorgestellte Aktualisierung stützt sich dabei vor allem auf neue systematische Literaturreviews. Auf die Frage, ob ein solches Update überhaupt notwendig ist, sprachen sich in einer elektronischen Umfrage insgesamt 85 Prozent der anwesenden Rheumatologen dafür aus.

## Drei grundlegende Prinzipien

Wie schon bei den vorangegangenen werden auch in den aktualisierten Empfehlungen drei übergreifende Prinzipien vorangestellt. Allerdings wird jetzt noch stärker die Bedeutung einer gemeinschaftlichen Entscheidung von Arzt und Patient hervorgehoben.

- Die Behandlung von RA-Patienten sollte eine bestmögliche Versorgung zum Ziel haben und muss auf einer gemeinsamen Entscheidung von Patienten und Rheumatologen basieren.
- Rheumatologen sind diejenigen Spezialisten, die in erster Linie für die Versorgung von RA-Patienten zuständig sind.
- RA verursacht hohe individuelle, gesellschaftliche und medizinische Kosten. Sie sollten alle beim Management durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.

## 14 aktualisierte Empfehlungen

Die EULAR Task Force formulierte neu 14 überarbeitete Empfehlungen (eine weniger als 2010), wobei einige Punkte unverändert blieben.

- Die Behandlung mit DMARD sollte begonnen werden, sobald die Diagnose RA gestellt wird.
- Die Therapie sollte das Erreichen von Remission oder niedriger Krankheitsaktivität zum Ziel haben.
- Bei aktiver RA ist ein engmaschiges, das heisst 1- bis 3-monatliches Monitoring erforderlich. Ist drei Monate nach Therapiebeginn keine Verbesserung in Sicht oder wurde das

Therapieziel nach 6 Monaten nicht erreicht, sollte die Therapie angepasst werden.

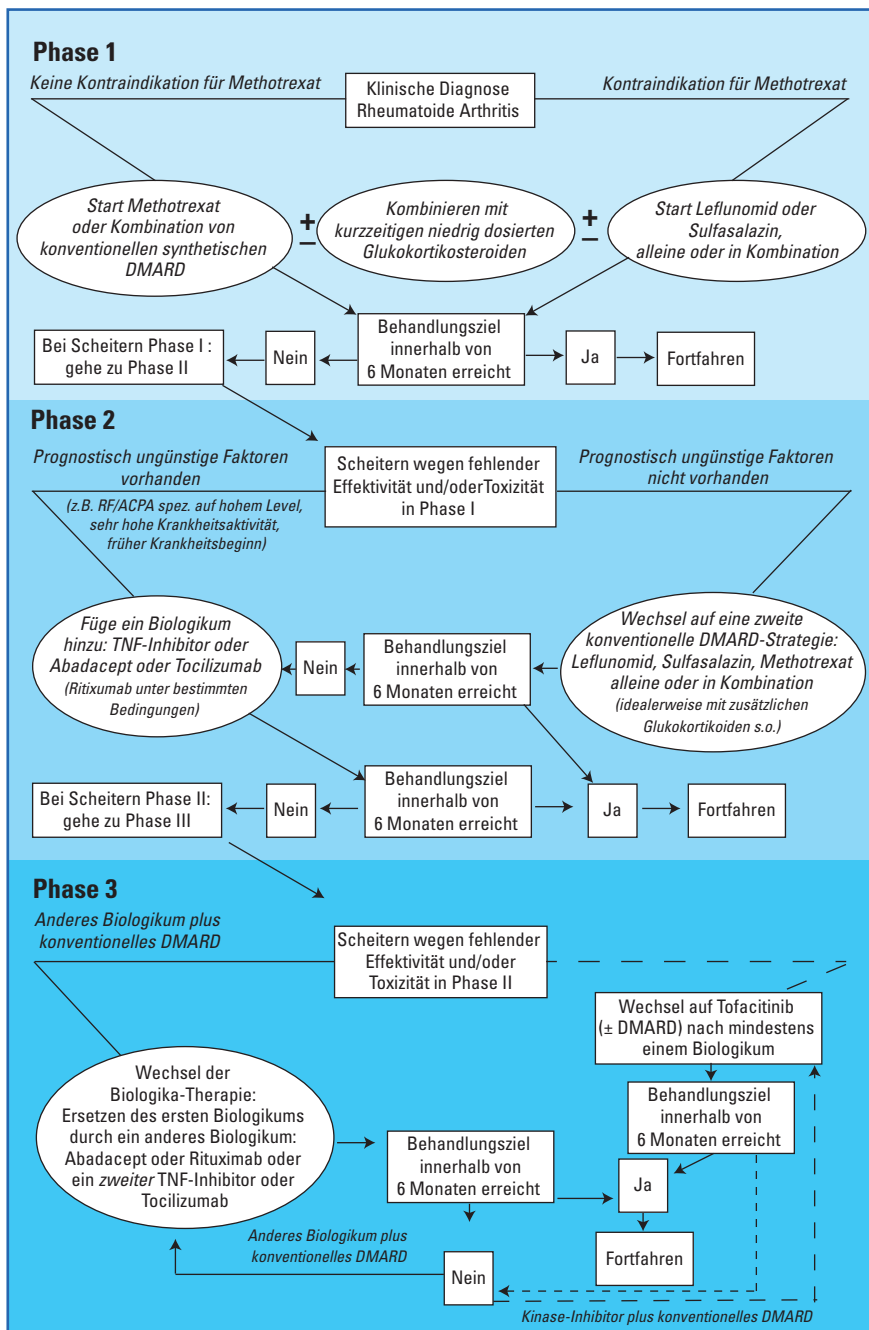
- Methotrexat (MTX) ist bei Patienten mit aktiver RA als Bestandteil der ersten Therapiestrategie einzusetzen.
- In Fällen einer MTX-Kontraindikation (oder bei früher Unverträglichkeit) sind Sulfasalazin oder Leflunomid als Bestandteil der (ersten) Therapiestrategie zu betrachten.
- Bei DMARD-naiven Patienten sollte – unabhängig von der additiven Gabe von Glukokortikoiden – eine DMARD-Monotherapie oder DMARD-Kombinationstherapie eingesetzt werden.

**Erklärung:** Während in der Version von 2010 der DMARD-Monotherapie eine eindeutige Präferenz gegenüber einer Kombinationstherapie mit DMARD gegeben wurde, ist dies in der aktuellen Empfehlung nicht mehr so. Mehrere Studien haben nämlich gezeigt, dass eine DMARD-Kombinationstherapie einer MTX-Monotherapie in der Wirksamkeit überlegen oder zumindest ebenbürtig sein kann. Im Allgemeinen sollte eine DMARD-Kombinationstherapie MTX einschliessen, weil andere Kombinationen noch nicht ausreichend untersucht worden sind. Allerdings wurde gezeigt, dass eine sequenzielle Monotherapie hinsichtlich klinischen, funktionellen und strukturellen Outcomes ebenso effektiv wie eine Kombinationstherapie ist. Daher seien sowohl eine csDMARD-Monotherapie als auch eine kombinierte Therapie aus unterschiedlichen csDMARD effektiv, so das Komitee. Bei der Diskussion um mögliche Therapieoptionen sollten, zusammen mit den Patienten, sowohl die Präferenzen als auch die die zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

## Neue Terminologie

Um den Erweiterungen der «disease-modifying antirheumatic drugs» (DMARDs) gerecht zu werden, wurden terminologische Ergänzungen eingeführt:

- DMARD: disease-modifying antirheumatic drug
- sDMARD: synthetisches DMARD
- csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD
- bDMARD: Biologikum
- boDMARD: Originator (Urheber)-Biologikum
- bsDMARD: Biosimilar
- tsDMARDs: targeted sDMARD (designed als sehr zielgerichtetes sDMARD)



Algorithmus basierend auf den 2013-EULAR-Empfehlungen zum Management der Rheumatoiden Arthritis  
 ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug  
 RF: rheumatoid factor; TNF: tumor necrosis factor  
 Referenz: Smolen JS et al: Ann Rheum Dis 2013; 0:1-18, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573  
 (Übersetzung Rosenfluh)

- Niedrig dosierte Glukokortikoide sollten als Bestandteil der initialen Therapiestrategie (in Kombination mit einem oder mehreren DMARD) für bis zu 6 Monate in Betracht gezogen werden, aber so rasch wie möglich wieder ausgeschlichen werden.
- Wird das Therapieziel mit der ersten csDMARD-Strategie nicht erreicht, sollte – wenn keine ungünstigen prognostischen Faktoren vorliegen – der Wechsel auf eine andere csDMARD-Strategie in Betracht gezogen werden. Sind prognostisch ungünstige Faktoren vorhanden, kann die Zugabe eines Biologikums («biologische DMARD», bDMARD) erwogen werden.  
**Erklärung:** Gestrichen wurde mit grosser Mehrheit die frühere Empfehlung, nach der auch bei csDMARD-naiven Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren eine initiale

Kombinationstherapie aus MTX und Biologikum erwogen werden kann. Wenn das therapeutische Ziel nicht erreicht wird, hält die «Treat to Target»-Strategie jedoch die Option offen, eine Behandlung mit einem Biologikum innerhalb von 6 Monaten hinzuzufügen. Allerdings könnte es «aussergewöhnliche Patienten» geben, bei denen eine Kombination aus MTX und Biologikum auch als Erstlinientherapie angemessen sei, so die Autoren.

9. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX und/oder andere csDMARD-Strategien mit/ohne Glukokortikoide sollten Biologika (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Biosimilars, Abatacept oder Tocilizumab, sowie – unter bestimmten Umständen – Rituximab) verwendet und zusammen mit MTX eingesetzt werden.

**Erklärung:** Wie schon in der Vergangenheit wird erneut darauf hingewiesen, dass Biologika vor allem bei Patienten zum Einsatz kommen sollten, die mit konventionellen DMARDs nach 6 Monaten das Therapieziel nicht erreichen oder nach 3 Monaten keine Verbesserung zeigen. Es wird dabei – und das ist neu – keine Präferenz zugunsten von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren gegenüber anderen, «biologischen DMARD» (bDMARD) ausgesprochen. Aufgrund der gewachsenen Evidenzen und über mehrere Jahre reichenden Erfahrung werden Abatacept und Tocilizumab damit auf eine Stufe mit den TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab) zur Ersttherapie mit Biologika gestellt. In bestimmten Situationen, zum Beispiel bei Kontraindikationen gegenüber anderen Biologika (nach einem rezenten Lymphom, bei latenter TB mit Kontraindikationen gegen eine Chemoprophylaxe, bei Erkrankungen wie z.B. MS) darf auch Rituximab als Biologikum in Ersttherapie eingesetzt werden. Unter der Voraussetzung, dass Biosimilars (bsDMARD) in den USA und/oder Europa zugelassen werden, sind gemäss der EULAR-Task Force auch diese Medikamente einsetzbar. «Alles

zusammengenommen», so die Autoren der neuen Empfehlungen, «weisen die Daten stark darauf hin, dass alle Biologika präferentiell in Kombination mit MTX eingesetzt werden sollten.»

- Ist die Behandlung mit einem ersten Biologikum gescheitert, sollten die Patienten mit einem anderen Biologikum behandelt werden. Hat ein erster TNF- $\alpha$ -Inhibitor versagt, kann ein anderer TNF- $\alpha$ -Blocker oder ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus eingesetzt werden.

**Erklärung:** Damit wird weder für die biologische First-line-, noch für die Second-line-Behandlung mit Biologika eine Präferenz für bestimmte Substanzen ausgesprochen. In Zukunft, so die Autoren, können zudem neue Biologika (beispielsweise mit IL-6 oder vielen anderen Targets) verfügbar werden. Daher, so die Autoren, könnten geprüfte

neue Substanzen inklusive Biosimilars ebenfalls unter diese Empfehlungen fallen. Die alte Empfehlung, auch csDMARD wie Azathiopin, Cyclosporin A (oder ausnahmsweise Cyclophosphamid) bei schwerer RA in Erwägung zu ziehen, wurde einstimmig herausgenommen, da heute viele andere effektive und besser verträgliche csDMARD und bDMARD zur Verfügung stehen. Die aufgeführten konventionellen DMARDs sollten daher nur in aussergewöhnlichen Situationen und in sehr begrenztem Umfang eingesetzt werden.

11. Ist eine Therapie nach Biologikum-Behandlung gescheitert, kann der JAK-Inhibitor Tofacitinib in Betracht gezogen werden.

**Erklärung:** Gemäss der Task Force ist Tofacitinib ausreichend effektiv, um als DMARD angesehen zu werden. Der JAK-Inhibitor ist noch nicht in der EU, wohl aber in den USA, Japan, Russland und der Schweiz zugelassen. Obwohl es in diesen Ländern bereits nach Versagen der MTX-Therapie eingesetzt werden darf, hat die EULAR-Task Force aus Gründen der bislang fehlenden Langzeit-Erfahrung beschlossen, den JAK-Inhibitor erst nach einer gescheiterten Behandlung mit einem oder vorzugsweise zwei Biologika (mit möglichst unterschiedlichen Wirkmechanismen) zu empfehlen.

12. Befindet sich ein Patient nach dem Ausschleichen von Glukokortikoiden in einer fortgesetzten Remission, kann auch ein Ausschleichen des Biologikums erwogen werden, vor allem wenn das Biologikum mit einem DMARD kombiniert wurde.

13. In Fällen von anhaltender Langzeitremission kann eine vorsichtige Reduktion der Dosis des konventionellen DMARD in Betracht gezogen werden. Das sollte aber eine gemeinsame Entscheidung von Patienten und Arzt sein.

**Erklärung:** Diese Empfehlung gilt nur für Patienten, bei denen Glukokortikoide bereits abgesetzt wurden und/oder die unter dem DMARD das Therapieziel Remission anhaltend erreicht haben oder bei denen ein Biologikum erfolgreich abgesetzt wurde. Aber Vorsicht: Ein völliger Stopp der csDMARD bei RA-Patienten in Remission zieht bei 70 Prozent einen Relapse nach sich. Daher wird der Fokus eher auf eine csDMARD-Reduktion als auf einen Abbruch gelegt.

14. Ist eine Therapieanpassung erforderlich, sollten jenseits der Krankheitsaktivität auch solche Faktoren wie die Progression struktureller Schäden, Komorbiditäten und Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden.

*Klaus Duffner*

Quellen:

- Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.
- «Methotrexate and bDMARDs in RA: From clinical trials to clinical practice». Satellitensymposium AbbVie im Rahmen des EULAR, 11.6.2014 in Paris, Vortrag Prof. Dr. Josef Smolen.
- «UpDated EULAR RA Recommendations: Evolution or Revolution?». Satellitensymposium UCB im Rahmen des EULAR, 12.6.2014 in Paris, Vortrag Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner.

### Fazit von Prof. Dr. Josef Smolen, Wien

«Um den Outcome unserer Patienten zu verbessern, benötigt man regelmässig gewisse strukturelle Annäherungen. Die neuen EULAR-Empfehlungen schützen den Gebrauch von Methotrexat als Teil der ersten Behandlungsstrategie bei Patienten mit aktiver RA. Es ist hocheffektiv, speziell in Kombination mit Glukokortikoiden, und ein «Ankermedikament» für additive Therapien, einschliesslich Biologika. Für uns Rheumatologen sollte immer das Erreichen einer Remission oder zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität Behandlungsziel sein. Patienten, die früh mit MTX behandelt werden und eine geringe Krankheitsaktivität zeigen, haben ein sehr gutes Outcome, wenn sie ihre MTX-Behandlung fortsetzen. Die vorliegenden Daten unterstützen sehr die Verwendung aller Biologika (bDMARD) in Kombination mit MTX. Wenn das Behandlungsziel erreicht ist, können bei den Biologika Dosisreduzierungen beziehungsweise Intervallverlängerungen in Betracht gezogen werden. Allerdings hat ein kompletter Medikamentenrückzug in den meisten Fällen ein erneutes Wiederaufflackern der Krankheit zur Folge. Gerade hinsichtlich eines möglichen Stopps der Biologikatherapie benötigen wir noch deutlich mehr Erfahrung.»



*Josef Smolen*

### Fazit Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim/Deutschland

«Im neuen EULAR-Update zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis bleibt die Mehrheit der Empfehlungen effektiv unverändert. Die übergeordneten Prinzipien sind unverändert, wobei ein noch grösserer Fokus auf eine gemeinschaftliche Entscheidung von Arzt und Patient gelegt wird. Die Guidelines bestätigen, dass die therapeutischen Ziele im Erreichen einer möglichst geringen Krankheitsaktivität oder der Remission als Optimum liegen. Trotzdem gibt es einige bemerkenswerte Änderungen, wie zum Beispiel, dass nun Anti-TNF-Medikamente nicht mehr die einzigen First-Line Biologika darstellen.»



*Ulf Müller-Ladner*

Online finden Sie die EULAR-Empfehlungen entweder unter folgendem Link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933074/>  
oder hier direkt via QR-Code:

