

Rheumatoide Arthritis: früh mit einer Kombinationstherapie beginnen

Auch mit konventioneller Basistherapie oft gute Ergebnisse

Auch im Zeitalter der Biologika haben konventionelle Basistherapeutika einen hohen Stellenwert in der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Neuere Studien zeigen, dass eine Tripeltherapie die Entzündung so gut eindämmt wie Biologika. Diese seien allerdings eher in der Lage, Gelenkschäden zu verhindern, resümierte Dr. med. Adrian Forster, Chefarzt der Rheumatologie am Kantonsspital Winterthur.

Die Prognose eines Patienten mit rheumatoider Arthritis hängt wesentlich davon ab, wann die Erkrankung erkannt und die Therapie eingeleitet wird. «Je früher man behandelt, desto grösser ist die Chance auf eine Vollremission», sagte Forster, am besten innert 3 Monaten nach Auftreten der Gelenksbeschwerden.



Adrian Forster

Die Behandlung wird stets mit konventionellen Basistherapeutika (DMARD) begonnen, Biologika bleiben zulassungsbedingt zunächst im Wartestand. Grund für diese vorgeschriebene Abfolge sind die enormen Kostenunterschiede: Während, grob gerechnet, eine Methotrexatbehandlung mit Jahreskosten von rund 1000 Franken zu Buche schlägt, sind bei einer Biologikatherapie mindestens 20 000 bis 25 000 Franken aufzubringen, im Einzelfall noch deutlich mehr.

Wird den Patienten also aus Kostengründen die bestmögliche Behandlung zunächst vorenthalten? Forster stellte klar, dass dies nicht der Fall sei. Eine rheuma-

toide Arthritis könne in vielen Fällen auch mit der konventionellen Basistherapie sehr gut behandelt werden. «Es ist nicht so, dass die Diagnose Arthritis a priori nach Biologika ruft», sagte der Rheumatologe.

Tatsächlich haben Biologika initial keinen Wirkvorteil gegenüber konventionellen Basistherapeutika.

Dies hat jüngst die TEAR-Studie bestätigt, deren wichtigste Ergebnisse Forster vorstellte (1): Im Rahmen der Untersuchung wurden 755 Patienten mit rheumatoider Arthritis in einem frühen Stadium entweder mit der Tripeltherapie aus Methotrexat (MTX), Hydroxychloroquin (HCQ, Plaquenil®) und Salazopyrin (SSZ, Salazopyrin®) oder der Kombination aus MTX und dem Biologikum Etanercept (Enbrel®) behandelt. In zwei weiteren Studienarmen wurde eine Step-up-Therapie durchgeführt: Die Patienten erhielten zunächst MTX in Monotherapie, falls nach 6 Monaten der Disability Score (DAS 28) $\geq 3,2$ betrug, wurde entweder eine Tripeltherapie begonnen oder aber eine Kombination aus MTX und Etanercept. Die wichtigsten Resultate lauten:

- 28 Prozent der Patienten sprachen auf MTX-Monotherapie so gut an, dass keine Therapieeskalation notwendig wurde.
- Patienten, die sofort mit einer Kombinationstherapie versorgt wurden, zeigten nach 6 Monaten eine geringere Entzündungsaktivität.
- Nach 1 und nach 2 Jahren liessen sich jedoch keine Unterschiede mehr zwischen den Therapiegruppen feststellen. Es macht demnach keinen Unterschied, ob man gleich mit einer Kombination beginnt oder erst nach 6 Monaten.
- Nach 2 Jahren gab es weniger (radiologisch ermittelte) Gelenkschäden unter MTX und Biologikum als unter Tripeltherapie, unabhängig davon, ob die Behandlung sofort begonnen wurde oder erst nach 6 Monaten.

Forster sprach sich dafür aus, wenn möglich mit einer Tripeltherapie zu beginnen und nicht allein mit Methotrexat. Die bestmögliche Therapie zu wählen, ist laut Forster grundsätzlich dadurch erschwert, dass es am Anfang schwierig vorherzusagen sei, ob dem Patienten eine Gelenkerstörung ins Haus steht oder aber das Gelenk davon verschont bleibt und nur die Entzündung den Betroffenen plagt. Forster plädierte dafür, gleich am Anfang unter Einsatz von Ultraschall und MRI festzustellen, ob bereits Gelenkerosionen erkennbar seien, die Erkrankung sich also in Richtung Gelenkerstörung entwickelt. In einem solchen Fall sei der frühzeitige Einsatz eines Biologikums die bessere Option. Gewisse Gelenkschäden

TNF-alpha-Blocker: Aktiv nach Infekt suchen

TNF-alpha-Blocker erhöhen das Risiko für Weichteilinfektionen, intrazelluläre Erreger (*M. tuberculosis*, *Legionella pneumoniae*) und Zoster. Nach einer in diesem Jahr erschienenen Metaanalyse, die Professor Dr. med. Werner Zimmerli, Kantonsspital Baselland Liestal, präsentierte, verdoppelt sich die Zahl der Infektion unter diesen Substanzen (1). Das Infektionsrisiko ist vor allem in den ersten 6 Monaten erhöht sowie bei Patienten mit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis. Die Nebenwirkung erklärt sich aus der Funktion von TNF alpha, das unter anderem die Phagozytose von Makrophagen stimuliert und die Migration von Neutrophilen. Der Tumornekrosefaktor schwächt ausserdem den Appetit und kann Fieberreaktionen auslösen. Letzteres erklärt, warum Patienten unter TNF-alpha-Blockade trotz eines Infekts manchmal nicht oder nur leicht fiebern. Zimmerli riet, bei Patienten, die über unspezifische Beschwerden klagen, die sich nicht wohlfühlen, aktiv nach einem Infekt zu suchen. Bei schweren Infekten darf keine Therapie mit einem TNF-alpha-Blocker begonnen werden beziehungsweise müssen die Medikamente vorübergehend abgesetzt werden.

1. Kourbeti IS et al. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014, 58: 1649–1657.

seien unter Biologika sogar rückbildungsfähig. Bei Patienten, die noch keine Gelenkschäden aufweisen, sei dagegen die Tripeltherapie eine sehr gute Wahl.

Tripeltherapie – gute Wirkung, schlechte Akzeptanz

Die Tripeltherapie lässt sich allerdings in der Praxis nur selten umsetzen. Für viele Patienten, so Forster, sei allein die Menge der einzunehmenden Tabletten nicht tolerierbar. Zusätzlich zu MTX sind nämlich täglich 4 Tabletten SSZ und 2 Tabletten HCQ einzunehmen. Eine Zweierkombination sei eine sinnvolle Alternative, wobei Forster im Allgemeinen eher HCQ als SSZ mit MTX kombiniert. MTX und SSZ seien aber eine gute Kombination in der Schwangerschaft.

Hinsichtlich der Verträglichkeit sind die konventionellen DMARD erfahrungsgemäss problematischer als die Biologika. So fühlen sich relativ viele Patienten unter der Therapie mehr oder weniger stark beeinträchtigt, leiden beispielsweise beim Aufsättigen von MTX unter Übelkeit. Demgegenüber würden Biologika subjektiv in den allermeisten Fällen als deutlich besser verträglich empfunden, meinte Forster.

Biologika: erhöhtes Infektionsrisiko beachten

Patienten unter Biologika haben allerdings – zumindest in den ersten 6 Monaten – ein erhöhtes Infektionsrisiko, während die DMARD diesen Nachteil nicht aufweisen (*Kasten*). Die erhöhte Infektanfälligkeit stelle, so Forster, bei jungen Patienten letztlich kein gravierendes Problem dar, da es sich meist um banale Infekte handle. Ältere Polyarthritispatienten dagegen seien per se schon stärker infektionsgefährdet und tragen ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Deshalb, riet Forster, solle man bei ihnen mit TNF-alpha-Blockern eher zurückhaltend sein.

Methotrexat – am besten per Injektion

Bei Methotrexat, dem am häufigsten eingesetzten Basistherapeutikum, ist zu beachten, dass die Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme stark schwankt – zwischen 20 und 90 Prozent. Wie viel Wirksubstanz aufgenommen wird, ist auch dosisabhängig: Je höher die Dosis, desto weniger Wirkstoff wird prozentual aufgenommen. So erklärt sich, dass sich durch eine Steigerung der Tablettendosis von 25 auf 30 oder 35 mg kein grosser therapeutischer Zugewinn erzielen lässt, anders als bei der Injektionstherapie (s.c., i.m., i.v.), wo die Bioverfügbarkeit 100 Prozent beträgt.

MTX sollte laut Forster nach Möglichkeit parenteral verabreicht werden. Kommt die Arthritis in den ersten 3 Monaten zur Ruhe, könne man, sofern der Patient es wünsche, auf Tabletten umstellen. «Beginnt man hingegen mit Tabletten, und es lässt sich nach 3 Monaten keine ausreichende Wirkung feststellen, bleibt unklar, ob Methotrexat bei dem Patienten nicht wirkt oder nur die mangelnde Bioverfügbarkeit der

MTX: Bei erhöhten Transaminasen zum Leberscan

MTX kann Jahre bis Jahrzehnte verabreicht werden, solange keine Transaminasenerhöhung auftritt. Es gebe normalerweise keine kritische Kumulationsdosis, meinte Forster. Mit einer Ausnahme: Ein Patient, der bei den Kontrolluntersuchungen immer wieder leichte Transaminasenerhöhungen aufweist, sollte bei einer Kumulationsdosis von 3,5 Gramm einem Gastroenterologen vorgestellt werden, zum Ausschluss fibrotischer Veränderungen in der Leber. Bei Patienten mit Psoriasisarthritis sollten Transaminasenerhöhungen unter MTX schon früher ein gastroenterologisches Konsilium nach sich ziehen. Der Grund: Die Leber von Psoriatikern ist aus unbekanntem Grund vulnerabler.

Grund für den ausbleibenden Erfolg ist.» Dann bleibe einem nichts anderes übrig, als weitere 3 Monate mit Subkutaninjektionen fortzufahren, bis man schliesslich die Wirksamkeit einschätzen könne.

Anfangsdosis individuell wählen

Über die angemessene Initialdosis gibt es unterschiedliche Auffassungen. So beginnen, laut Forster, manche Experten gleich mit der Zieldosis von 25 mg pro Woche. Forster favorisierte hingegen eine individuelle Herangehensweise. Es komme darauf an, nicht sogleich das Vertrauen des Patienten in die Behandlung durch zu starke Nebenwirkungen zu verspielen. Er bevorzugt, mit einer MTX-Wochendosis von 15 mg oder auch nur 7,5 mg einzusteigen, um anschliessend die Dosis wöchentlich um 2,5 bis 5 mg zu erhöhen – bis auf die Zieldosis von 25 mg.

Forster warnte ausdrücklich davor, die MTX-Wochendosis auf mehrere Wochentage zu verteilen, etwa in dem Bestreben, auf diese Weise Verträglichkeitsprobleme zu lindern. Patienten könnten dann rasch eine Panzytopenie entwickeln und in der Agranulozytose an einer Infektion versterben.

Obligatorisch ist bei jeder MTX-Behandlung die Folsäuresupplementierung. Sie bringt den Vorteil einer besseren (v.a. gastrointestinalen) Verträglichkeit, zudem treten seltener Hepatopathien auf, eventuell verringert sich auch das kardiovaskuläre Risiko. Forster nannte als Dosierungsvorschlag 5 mg Acidum folicum einen Tag vor und einen Tag nach der Injektion, über den bestmöglichen Applikationszeitpunkt gebe es aber keine Untersuchungen.

Uwe Beise

Literatur:

1. Moreland LW et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (9): 2824–2835.

Quelle: «Biologika versus klassische Therapie», Workshop am Rheuma Top 2014, Seedamm Plaza, am 22. August 2014 in Pfäffikon.

Celecoxib Helvepharm. Indikationen: Symptomatische Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, M. Bechterew und juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen über 25 kg Körpergewicht. **Dosierung:** Niedrigste wirksame Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum. Arthrose: 200mg/d; Arthritis: 100 mg–200 mg 2x/d; M. Bechterew: 100 mg–200 mg 2x/d; JIA: 100 mg 2x/d. Maximaldosen: 400mg/d. Vorsichtsmassnahmen bei älteren Patienten mit Körpergewicht < 50 kg, bei leicht bis mässig eingeschränkter Nieren- oder leicht eingeschränkter Leberfunktion und bei langsamen GYP 2C9-Metabolisierern. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Celecoxib Helvepharm, Sulfonamide, Acetylsalicylsäure, NSAR, Schwangerschaft, Stillzeit, aktive

Magen-, Duodenalulzera, gastrointestinale Blutungen, entzündliche Darmerkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, klinisch gesicherte KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, Anwendung nach Bypass-Operation. **Vorsichtsmassnahmen:** ältere Patienten, gleichzeitige Einnahme von anderen NSAR, anamnestiche GI-Erkrankungen, erhebliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) oder periphere Verschlusskrankheit, eingeschränkte Herzfunktion, Prädisposition für Wasserretention, Risiko für Hypovolämie, Hypertonie, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, bei systemischen Formen der JIA. Bei ersten Anzeichen von Haut- oder anaphylaktoider Reaktion Celecoxib absetzen. Schwerwiegende Leberreaktionen wur-

den beschrieben. **Unerwünschte Wirkungen:** Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Husten, Atom- und Harnwegsinfektionen, Schlaflosigkeit, Schwindel, erhöhter Muskeltonus, Verstärkung einer Allergie, Ausschlag, Pruritus, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme/Flüssigkeitsretention u.a. **Interaktionen:** Orale Antikoagulantien, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, Cyclosporin, Tacrolimus, GYP-2D6-Substrate, Methotrexat, Lithium GYP-2G9-Inhibitoren/Induktoren. **Packungen:** Kapseln zu 100 mg; 30; Kapseln zu 200 mg; 30 und 100 AK. **B. ZI:** Helvepharm AG, 8500 Frauenfeld. Stand der Information: Oktober 2013. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch.