

Rheumatoide Arthritis: Aktuelle Richtlinien des American College of Rheumatology

An Methotrexat führt auch 2016 kein Weg vorbei

Sowohl die European League against Rheumatism (EULAR) (1–3) wie auch das American College of Rheumatology (ACR) (4) veröffentlichen von Zeit zu Zeit Behandlungsrichtlinien, Klassifikations- und Diagnosekriterien zu rheumatischen Erkrankungen. Zuletzt hat das ACR 2015 seine Richtlinien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (rA) aktualisiert. Diese Richtlinien stellen gewissermassen die Grundfeste dar und finden häufig in mehr oder weniger abgeänderter Form den Weg in nationale Behandlungsempfehlungen.

Unter Beachtung des Prinzips, dass jede Behandlung auf ein Therapieziel hin geplant werden soll, «Treat-to-Target» (5), werden die Richtlinien je nach Evidenzgrad in «sehr empfohlen», «empfohlen» oder «bedingt empfohlen» unterteilt.

In den aktuellen Richtlinien wird nicht auf physikalische Therapiemassnahmen, nichtsteroidale Antirheumatika, Therapien bei Schwangerschaftswunsch, während der Schwangerschaft oder der Stillzeit sowie nur unvollständig auf Impfungen vor und während immunsuppressiver Therapie eingegangen. Diesbezüglich sei auf frühere Richtlinien – z.B. der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) – verwiesen (6).

Zusammenfassung medikamentöser Therapiemöglichkeiten der rA

Grundsätzlich wird mit einer medikamentösen Behandlung einer rA versucht, nicht nur Symptome zu unterdrücken sondern v.a. den Verlauf der Krankheit mit Gelenkdeformationen mit sogenannt «disease-modifying drugs» zu beeinflussen. Die in diesem Sinn anzuwendenden Substanzen werden wie folgt aufgelistet:

1.1. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARD)

Monotherapie: meist Methotrexat (MTX), seltener Leflunomid (Arava®, LEF), Sulfasalazin (SSZ) oder Hydroxychloroquin (Plaquenil®, HCQ).

Doppeltherapie: meist MTX + SSZ, seltener Zweier-Kombinationen anderer csDMARD.

Tripeltherapie: MTX + SSZ + HCQ.

1.2. Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARD)

In der Schweiz ist zurzeit nur Tofacitinib (Xeljanz®) als Januskinase-Hemmer zugelassen, welches in der Regel mit MTX kombiniert wird.

2. Biologica

Alle Biologica werden in der Regel mit MTX kombiniert. Einige haben aber auch eine Zulassung zur Einzeltherapie.



Dr. med. Urs Grossenbacher
Zürich

2.1. TNFα-Hemmer

Adalimumab (Humira®), Certolizumab (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®), Golimumab (Simponi®), Infliximab (Remicade®, Remsima®).

2.2. Nicht-TNFα-Hemmer

Tocilizumab (Actemra®, IL-6-Rezeptorantagonist), Rituximab (Mabthera®, Anti-CD20-Antikörper), Abatacept (Orencia®, Co-Stimulations-Hemmer).

3. Glucocorticosteroide

Glucocorticosteroide sollen – soweit möglich – nur als Überbrückungshilfe bis zum Wirkungseintritt von csDMARD oder Biologica oder zur Begleittherapie im Schub eingesetzt werden: kurzzeitig (≤ 3 Monate) und niedrigdosiert (≤ 10 mg Prednisonäquivalent).

4. Weniger gebräuchliche Substanzen

Die csDMARD Azathioprin (Imurek®), Cyclosporin (Sandimmun®) und Gold sowie der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra werden wegen zu geringer Wirksamkeit, wegen zu wenig vor- respektive zu lange zurückliegender Studien nicht mehr in den Richtlinien erwähnt.

Therapie der Frühform der rA (Krankheitsdauer ≤ 6 Monate)

Das Konzept, die rA in einer frühen Phase zu behandeln, basiert auf den Beobachtungen, dass man langfristig vor allem bezüglich Gelenksdestruktion bessere Resultate erreicht, wenn man innerhalb der ersten Monate nach Krankheitsbeginn konsequent therapiert. Wichtigster Pfeiler der Therapie der rA ist MTX. Mit MTX wird – ausser es liegen Kontraindikationen vor – die Therapie begonnen. Wenn innerhalb weniger Monate keine geringe Krankheitsaktivität oder Remission erreicht wird, ist eine Doppel-, allenfalls eine Tripeltherapie oder aber schon eine Kombinationstherapie mit einem Biologicum sehr empfohlen.

Therapie der etablierten rA (Krankheitsdauer ≥ 6 Monate)

Die Weiterbehandlung von Patienten, die entweder auf eine etablierte Therapie ungenügend ansprechen oder darunter in Remission

gekommen sind, wird in einem eigenen Kapitel der Richtlinien ausführlich behandelt.

Folgende Vorgehensweisen werden

- ▶ sehr empfohlen:
 - Sollte unter MTX-Monotherapie keine genügende Krankheitskontrolle möglich sein, soll entweder die csDMARD-Therapie ausgebaut oder eine Kombinationstherapie mit einem Biologicum oder mit einem tsDMARD gestartet werden.
 - Bei Patienten in Remission soll eine Therapie nicht gestoppt werden.
- ▶ bedingt empfohlen:
 - Sollte auch unter einer Doppel- oder Tripeltherapie keine genügende Krankheitskontrolle möglich sein, kann eine Kombinationstherapie mit einem Biologicum oder mit einem tsDMARD gestartet werden.
 - Sollte unter einer Kombinationstherapie mit einem TNF α -Hemmer keine genügende Krankheitskontrolle möglich sein, kann letzterer durch einen weiteren TNF α -Hemmer, durch einen Nicht-TNF α -Hemmer oder ein tsDMARD ersetzt werden.
 - Sollte unter einer Kombinationstherapie mit einem Nicht-TNF α -Hemmer keine genügende Krankheitskontrolle möglich sein, kann letzterer durch einen weiteren Nicht-TNF α -Hemmer, einen TNF α -Hemmer oder ein tsDMARD ausgewechselt werden.
 - Sollte keine genügende Krankheitskontrolle unter oben erwähnten Therapien möglich sein, kann kurzzeitig ein Glucocorticosteroid dazu gegeben werden.
 - Bei Patienten in Remission kann die Therapie reduziert werden (d. h. Dosisreduktion peroraler Medikamente, respektive Erhöhung des Injektionsintervalls parenteraler Medikamente).

Therapie der rA bei Patienten mit zusätzlichen Hochrisiko-Erkrankungen

1. Herzinsuffizienz

Bedingt empfohlen wird, wenn sich eine Herzinsuffizienz unter einem TNF α -Hemmer verschlechtert, diesen durch csDMARD, Nicht-TNF α -Hemmer oder tsDMARD zu ersetzen.

Bedingt empfohlen wird zudem, bei Herzinsuffizienz NYHA Grad III oder IV primär keine TNF α -Hemmer sondern andere Medikamente einzusetzen.

2. Hepatitis B und C

Eine enge Zusammenarbeit mit Gastroenterologen bezüglich Kontrolle des viralen Loads unter immunsuppressiver Therapie oder einer allfälligen Leberzirrhose wird empfohlen. Gerade letztere kann zur Limitierung gewisser Medikamente führen.

Nach ausgeheilter Hepatitis B bestehen in der Regel keine Therapieeinschränkungen. Bei chronischer Hepatitis B soll die antivirale vor der immunsuppressiven Therapie gestartet werden. Unter antiviraler Therapie können die meisten Therapien bedingt empfohlen werden.

Bei chronischer Hepatitis C unter antiviraler Therapie können alle Therapien bedingt empfohlen werden. Muss eine chronische Hepatitis C vorerst nicht therapiert werden, wird bedingt empfohlen, primär csDMARD und nicht TNF α -Hemmer einzusetzen.

Zu anderen viralen Hepatitiden sind zurzeit wegen ungenügender Daten keine Empfehlungen möglich.

3. Maligne Neoplasien in der Vorgeschichte

3.1. Maligne Neoplasien der Haut

Bedingt empfohlen werden primär csDMARD vor Biologica oder tsDMARD.

3.2. Lymphoproliferative Tumoren

Sehr empfohlen wird Rituximab oder bedingt eine Therapie mit einem oder mehreren csDMARD, Abatacept oder Tocilizumab. TNF α -Hemmer sollten vermieden werden.

3.3. Solide Tumoren

Praktisch alle Therapien können bedingt empfohlen werden.

4. Schwere Infektionen in der Anamnese

Bedingt empfohlen werden Therapien mit einem oder mehreren csDMARD oder Abatacept. TNF α -Hemmer sollten vermieden werden.

Impfungen vor/während der Therapie einer rA

Sehr empfohlen wird, bei Patienten unter Biologica oder tsDMARD keine Lebendimpfstoffe zu geben.

Vor Biologica- oder tsDMARD-Therapie kann eine Herpes zoster-Impfung bei über 50jährigen bedingt empfohlen werden.

Dr. med. Urs Grossenbacher

Physikalische Medizin und Rehabilitation SGPMR
Manuelle Medizin SAMP, Interventionelle Schmerztherapie SSIPM
Limmattalstrasse 167, 8049 Zürich
dr.urs.grossenbacher@hin.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ MTX ist der Grundpfeiler der Therapie der rA. Bei inakzeptablen Nebenwirkungen unter MTX kann dieses durch eines oder mehrere csDMARD ersetzt werden, oder aber es wird eine Monotherapie mit einem hierfür zugelassenen Biologicum gestartet
- ◆ Bei ungenügender Krankheitskontrolle unter MTX-Monotherapie kann dieses mit weiteren csDMARD, einem Biologicum oder einem tsDMARD ergänzt werden
- ◆ Eine immunsuppressive Therapie ist auch bei Herzinsuffizienz, nach malignen Neoplasien, schweren Infekten und Hepatitis B oder C möglich

Literatur:

1. Josef S Smolen 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(3): 492–509
2. Cécile Gaujoux-Viala et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 510–515
3. Jackie L Nam et al. Extended report: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 516–528
4. Jasvinder A Singh et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 1–26
5. Josef S Smolen et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3–15
6. Behandlungsempfehlungen der SGR unter <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien>