

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Kurzfassung der S2e-Leitlinie „Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten“

Christoph Fiehn, Julia Holle, Christof Iking-Konert, Jan Leipe, Christiane Weseloh, Marc Frerix, Rieke Alten, Frank Behrens, Christoph Baerwald, Jürgen Braun, Harald Burkhardt, Gerd Burmester, Jacqueline Detert, Markus Gaubitz, Angela Gause, Erika Gromnica-Ihle, Herbert Kellner, Andreas Krause, Jens Gert Kuipers, Hanns-Martin Lorenz, Ulf Müller-Ladner, Monika Nothacker, Hubert Nüsslein, Andrea Rubbert-Roth, Matthias Schneider, Hendrik Schulze-Koops, Sebastian Seitz, Helmut Sitter, Christof Specker, Hans-Peter Tony, Siegfried Wassenberg, Jürgen Wollenhaupt, Klaus Krüger

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn
Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie
und Belegarztseinheit der ViDia-Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-Baden
Beethovenstr. 2
76530 Baden-Baden
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de
Tel.: 07221 302800
Fax: 07221 3028020

Zusammenfassung:

Hintergrund: Medikamentöse Therapiestrategien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind entscheidend für den Langzeitverlauf. Sie dienen dem Ziel, durch frühe und konsequente Unterdrückung der Entzündung Gelenkzerstörung zu verhindern und damit die Funktion zu erhalten.

Ziel der Arbeit: Erarbeitung eines Konsenses für evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Deutschland.

Methoden: Nach einer systematischen Literatursuche wurde ein strukturierter Konsensprozess durchgeführt.

Ergebnisse: Sechs übergeordnete Prinzipien und 10 Empfehlungen fassen die Ergebnisse des Konsensprozesses zusammen. Verschiedene Punkte sind gegenüber der Fassung von 2012 neu, so die differenzierte Anpassung des Therapieregimes nach Zeitpunkt und Ausmaß des Ansprechens, das Therapieziel Remission gemessen mithilfe des simplified disease activity index (SDAI) wie auch der potentielle Einsatz zielgerichteter synthetischer DMARDs (tsDMARDs), der JAK-Inhibitoren sowie Empfehlungen zur Deeskalation nach dem Erreichen einer anhaltenden Remission. Wie bisher steht Methotrexat (MTX) im Mittelpunkt der Therapie zu Beginn und als Kombinationspartner im weiteren Verlauf. Die Kombination mehrerer konventioneller synthetischer DMARDs, oder, bei ungünstigen prognostischen Faktoren, der Einsatz von biologischen oder tsDMARDs kommen nach dem Algorithmus bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Methotrexat zur Anwendung. Empfehlungen für die Deeskalation der Therapie mit Glukokortikoiden und konsekutiv gegebenenfalls auch DMARDs geben Hilfe für den Umgang mit Patienten, die eine anhaltende Remission erreicht haben.

Inhaltlicher Stand: März 2018, Gültigkeit der Leitlinie: ab Publikationsdatum.

Verabschiedung der Leitlinie durch den Vorstand der DGRh März 2018

Die neue S2e-Leitlinie stellt ein Update der Therapiel Leitlinie der rheumatoiden Arthritis (RA) aus 2012 dar. Die Leitlinie fokussiert ausschließlich auf die medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis und gilt für erwachsene Patienten mit dieser Erkrankung. Die Anwendergruppe sind primär internistische Rheumatologen, aber auch Fachärzte mit anderer Spezialisierung (z. B. Allgemeinmedizin) und nicht-ärztliche Berufsgruppen, die mit der rheumatoiden Arthritis befasst sind. Ziel der Leitlinie ist, die Qualität der Behandlung von Patienten mit RA zu sichern und zu verbessern.

Schwerpunkte der Leitlinie umfassen den Therapiealgorithmus, Empfehlungen zur Umsetzung der Treat-to-target Strategie sowie zur personalisierten Medizin und zur medikamentösen Deeskalation in der Remission.

Übergeordnete Prinzipien:

Folgende übergeordnete Prinzipien wurden formuliert:

- A.** Die Behandlung der RA sollte die bestmögliche medizinische Betreuung des Patienten zum Ziel haben und auf gemeinsamen Entscheidungen durch den Patienten/ -in und den Rheumatologen/ -in basieren. (Empfehlungsgrad D)

- B. Die RA ist eine schwere Erkrankung, die mit hohen direkten und indirekten Kosten verbunden ist. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen bei seinen Entscheidungen berücksichtigt werden. (Empfehlungsgrad D)
- C. Es existieren keine zuverlässigen Biomarker in der alltäglichen Praxis für Therapieentscheidungen. Therapieentscheidungen sollen deshalb aktuell unter anderem anhand von Vortherapie, Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, dem Vorliegen von Erosionen, Sicherheitsaspekten, und der Komorbidität sowie der Präferenz des Patienten getroffen werden. (Empfehlungsgrad D)
- D. Der zuständige Arzt für das Management des RA-Patienten, insbesondere für die Aktivitätsbestimmung der RA und Steuerung der medikamentösen Therapie, ist der internistische Rheumatologe. (Empfehlungsgrad D)

Sondervotum der Dt. Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie sowie der Dt. Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie für die Änderung der Empfehlung D in:

*„Der zuständige Arzt für das Management des RA-Patienten, insbesondere für die Aktivitätsbestimmung der RA und Steuerung der medikamentösen Therapie, ist der Internistische Rheumatologe **und der Orthopädische Rheumatologe.**“*

Begründung:

Die Zuständigkeit schließt den Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie ein. Laut gültiger Weiterbildungsordnung ist er uneingeschränkt berechtigt, entzündlich-rheumatische Krankheiten zu behandeln. In der Novelle der Weiterbildungsordnung ist der Orthopädische Rheumatologe uneingeschränkt für die Diagnostik und Therapie entzündlich-rheumatischer Krankheiten zuständig. In der aktuellen Handhabung werden krankheitsmodifizierende Medikamente bei entzündlich-rheumatischen Krankheiten von Orthopäden und Unfallchirurgen, von Orthopädischen Rheumatologen, Hausärzten und Dermatologen eingesetzt, u. a. um der Versorgungsrealität gerecht werden zu können.

- E. Das Ziel der Behandlung ist die Remission (nach dem Prinzip des „treat-to-target“). Niedrigere Krankheitsaktivität kann, wenn nicht anders möglich, eine akzeptable Alternative dazu sein. (Empfehlungsgrad A)
- F. Glukokortikoide sollten bei jedem Patienten ausgeschlichen werden, sofern dies klinisch vertretbar ist. Eine Deeskalation der Basistherapie kann bei Patienten mit einer „sustained remission“ (anhaltende Remission) ohne Glukokortikoidtherapie erwogen werden. Die Deeskalation sollte auf einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patient beruhen. (Empfehlungsgrad D).

Therapiealgorithmus und Prinzip des Treat to target:

Eine medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis soll begonnen werden, sobald die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gestellt wird (Empfehlungsgrad A). Das Ziel der Therapie ist das Erreichen und die Erhaltung der Remission (Empfehlungsgrad A) und folgt dem Prinzip des „Treat to Target“. Die Krankheitsaktivität bzw. Remission soll anhand der sog. ACR/EULAR Boole'schen Kriterien aus 2011 oder einem Composite Score wie dem SDAI oder CDAI definiert werden soll (siehe Tabelle 1). Kontrollen der Krankheitsaktivität sollen bei aktiver Erkrankung häufig (alle 1-3 Monate) mit einem der Composite Scores erfolgen.

Tabelle 1: Definition der Krankheitsaktivität anhand von Composite Scores:

Begriff	Definition
Status der Krankheitsaktivität	

Remission [29]	ACR-EULAR Boole'sche Kriterien von 2011: SJC, TCJ, CRP (mg/dl) und Patientenurteil (PG), jeweils ≤ 1 Composite-Score-basierte Definition: SDAI ($\leq 3,3$)
niedrige Krankheitsaktivität (LDA: low disease activity)	gemäß eines validierten Composite Scores: SDAI $>3,3 - 11$ CDAI $>2,8 - 10$ DAS28 $\geq 2,6 - <3,2$
moderate und/ oder hohe Krankheitsaktivität	gemäß eines validierten Composite Scores: SDAI: moderat $>11 - 26$; hoch: >26 CDAI: moderat $>10 - 22$; hoch: > 22 DAS28: moderat $3,2 - <5,1$; hoch: $\geq 5,1$
Veränderung der Krankheitsaktivität	
Response (Verbesserung)	mind. 50% Verbesserung in einem Composite Score (z.B. DAS28)
Flare (Schub)	Verlust von Remission oder niedriger Krankheitsaktivität durch Anstieg der Krankheitsaktivität (gemessen mit Composite Scores) über eine tägliche Variation der Beschwerden hinaus.

Zur medikamentösen Therapie der RA stehen neben Glukokortikoiden konventionelle (synthetische) DMARDs und biologische DMARDs zur Verfügung. Konventionelle DMARDs sind zum einen durch konventionelle synthetische (conventional synthetic=cs) DMARDs wie MTX, Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin und zum anderen durch zielgerichtete synthetische (targeted synthetic=ts) DMARDs wie Baricitinib und Tofacitinib vertreten. Die Gruppe der biologischen DMARDs setzt sich aus den Originatorprodukten (biological originator=bo) und Biosimilars (bs) DMARDs zusammen.

Tabelle 2: DMARD-Nomenklatur und zugelassene DMARD-Therapien

DMARD Nomenklatur	
(konventionelle) synthetische DMARDs	conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), Baricitinib oder Tofacitinib
biologische DMARDs	biological originator DMARDs (boDMARDs) biosimilar DMARDs (bsDMARDs)
Medikamente	
niedrig-dosiertes Glukokortikoid („low-dose-Steroid“)	laut EULAR $\leq 7,5$ mg Prednison*,
TNF-Inhibitoren	Adalimumab (bs in 2018 erwartet), Certolizumab, Etanercept (bo und bs), Golimumab, Infliximab (bo und bs)
Sonstige biologische DMARDs/ „Biologika“ mit anderem Wirkmechanismus	IL-6-Rezeptor-Inhibitoren: Sarilumab und Tocilizumab anti-CD20: Rituximab (bo und bs) anti-CTLA-4: Abatacept
JAK-Inhibitoren (JAKi)	Baricitinib und Tofacitinib

*Inzwischen wurde gezeigt, dass nur in einem Dosisbereich von ≤ 5 mg Prednisonäquivalent ein akzeptabel niedriges Risiko für eine Gefährdung des Patienten durch die Therapie besteht. Die Konsensgruppe empfiehlt daher, dass eine Dosis von 5mg Prednisonäquivalent als Langzeittherapie nicht überschritten werden sollte. Die Glukokortikoidtherapie sollte auf die niedrigst-mögliche Dosis, am besten bis zum kompletten Absetzen, reduziert werden.

Die initiale Therapie besteht nach wie vor aus MTX (Empfehlungsgrad A). Glukokortikoide sollten ergänzend gegeben werden, wobei eine Startdosis bis 30 mg/Tag Prednisolonäquivalent empfohlen wird. Eine Reduktion des Glukokortikoids sollte innerhalb von 8 Wochen auf eine niedrige Dosis (7,5 mg Prednisolonäquivalent oder weniger) reduziert werden. Die Glukokortikoidgabe sollte insgesamt auf 3-6 Monate beschränkt werden; intraartikuläre Gaben von Glukokortikoiden können sinnvoll sein.

Als Alternative zu MTX stehen bei Kontraindikationen Leflunomid und Sulfasalazin zur Verfügung (Evidenzgrad A).

Wenn 3 Monate nach Therapiebeginn keine Verbesserung besteht oder nach 6 Monaten das Ziel (Remission) nicht erreicht wird, sollte die Therapie angepasst werden (Empfehlungsgrad B).

Bei Fehlen ungünstiger prognostischer Faktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination aus mehreren csDMARDs eingesetzt werden (z. B. MTX plus Leflunomid). Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARDs (in der Regel aufgrund des Zulassungsstatus MTX) mit einem bDMARD oder einem tsDMARD eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A).

Als mögliche Prädiktoren für eine schlechte Prognose wurden folgende Parameter identifiziert: nach einer csDMARD-Therapie weiter bestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierter Indizes, hohe Akute-Phase-Reaktion, hohe Anzahl geschwollener Gelenke, Nachweis von RF und/oder anti-CCP-AK, initial hoher DAS28-Score, Nachweis von frühen Erosionen, Versagen von ≥ 2 csDMARDs.

Eine bDMARD- oder tsDMARD-Therapie soll zudem nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARDs eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A). Wenn möglich, sollen bDMARDs und tsDMARDs mit MTX kombiniert werden (Empfehlungsgrad A). Sollte ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf ein erstes bDMARD bestehen, so soll der Wechsel auf ein anderes bDMARD mit gleichem oder anderen Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen (Empfehlungsgrad A). Ein nochmaliger Wechsel bei unzureichendem Ansprechen ohne Änderung des Wirkprinzips wird als nicht sinnvoll erachtet (Empfehlungsgrad A). Für den Fall des unzureichenden Ansprechens auf ein tsDMARDs wird der Wechsel auf ein bDMARD empfohlen (Empfehlungsgrad D).

Die jeweils gültigen Leitlinien-basierten Empfehlungen zur Prophylaxe der Osteoporose, wie z. B. die Substitution von Vitamin D und ggf. Calcium sollten beachtet werden

Tabelle 3: Therapiealgorithmus

Nr.	Empfehlung	Evidenzgrad
1.	Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, soll eine Therapie mit DMARD begonnen werden.	A
2.	Das Ziel der Therapie ist das Erreichen und die Erhaltung einer Remission.	A
3.	Kontrollen der Krankheitsaktivität sollten bei aktiver Erkrankung häufig (alle 1-3 Monate) und mit einem Composite Score erfolgen. Wenn 3 Monate nach Beginn der Therapie keine Verbesserung zu sehen ist oder wenn nach 6 Monaten das Ziel nicht erreicht wird, sollte die Therapie angepasst werden.	B
4.	Methotrexat soll als erstes csDMARD eingesetzt werden, ein Vorteil für eine initiale Kombination mehrerer csDMARDs ist nicht sicher belegt.	A
5.	Falls MTX nicht einsetzbar ist (z.B. wegen Kontraindikationen), soll die Therapie mit Leflunomid oder mit Sulfasalazin begonnen werden.	A
6.	Glukokortikoide (GC) sollten bei initialer Therapie ergänzend zum csDMARD gegeben werden. Empfehlenswert ist eine Startdosis bis 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis ("low-dose") innerhalb von acht Wochen. Die GC-Therapie soll auf 3-6 Monate beschränkt werden. Eine zusätzliche intraartikuläre GC-Gabe kann sinnvoll sein.	A
7.	Bei Verfehlen des Therapieziels mit der optimierten Starttherapie soll die Therapie eskaliert werden. Bei Fehlen von ungünstigen Prognosefaktoren und moderater Krankheitsaktivität kann eine Kombination mehrere csDMARDs eingesetzt werden. Bei hoher Krankheitsaktivität und/oder Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren soll die Kombination eines csDMARD (in der Regel MTX) mit einem bDMARD oder tsDMARD zum Einsatz kommen.	A
8.	Nach unzureichendem Ansprechen zweier csDMARD-Therapien soll eine bDMARD oder tsDMARD-Therapie zum Einsatz kommen.	A
9.	Jede bDMARD und tsDMARD-Therapie soll wenn möglich mit MTX kombiniert werden.	A

10.	Bei nicht ausreichendem Ansprechen (Verfehlen des Therapieziels) oder Unverträglichkeit der ersten bDMARD-Therapie soll der Wechsel auf ein alternatives bDMARD mit gleichem oder anderem Wirkprinzip oder auf ein tsDMARD erfolgen. Ein nochmaliger Wechsel ohne Änderung des Wirkprinzips ist nicht sinnvoll. (Empfehlungsgrad A) Wird die Therapie nach csDMARDs mit einem tsDMARD anstatt einem bDMARD begonnen, so sollte bei Nichtansprechen auf ein bDMARD gewechselt werden.	D
-----	--	---

Das entsprechende Flussdiagramm zum Therapiealgorithmus befindet sich am Ende des Dokuments.

Individualisierte Medizin:

Es gibt bisher keine in der alltäglichen Praxis etablierten und anwendbaren Biomarker, die eine Individualisierung auf Patientenebene erlauben.

Mögliche Prädiktoren für schlechtes Ansprechen auf die Therapie sind:

Nachweis von RF und/oder CCP-AK

höheres Lebensalter

längere Krankheitsdauer

der Nachweis von Anti-drug Antikörpern bzw. niedrige Medikamentenspiegel im Serum

Nikotinabusus

das initiale Nichtansprechen auf GC sowie eine lange Dauer bis zum Ansprechen auf DMARDs

Die Einwirkung auf eine Lebensstiländerung gehört zu den ärztlichen Aufgaben. Adipositas und Rauchen scheinen mit einer schlechteren Prognose und einem geringen Ansprechen auf Therapie einherzugehen. Ob eine Intervention mit dem Ziel der Gewichtsabnahme und der Raucherentwöhnung den Verlauf und das Ansprechen auf DMARDs verbessern kann, ist jedoch nicht abschließend geklärt.

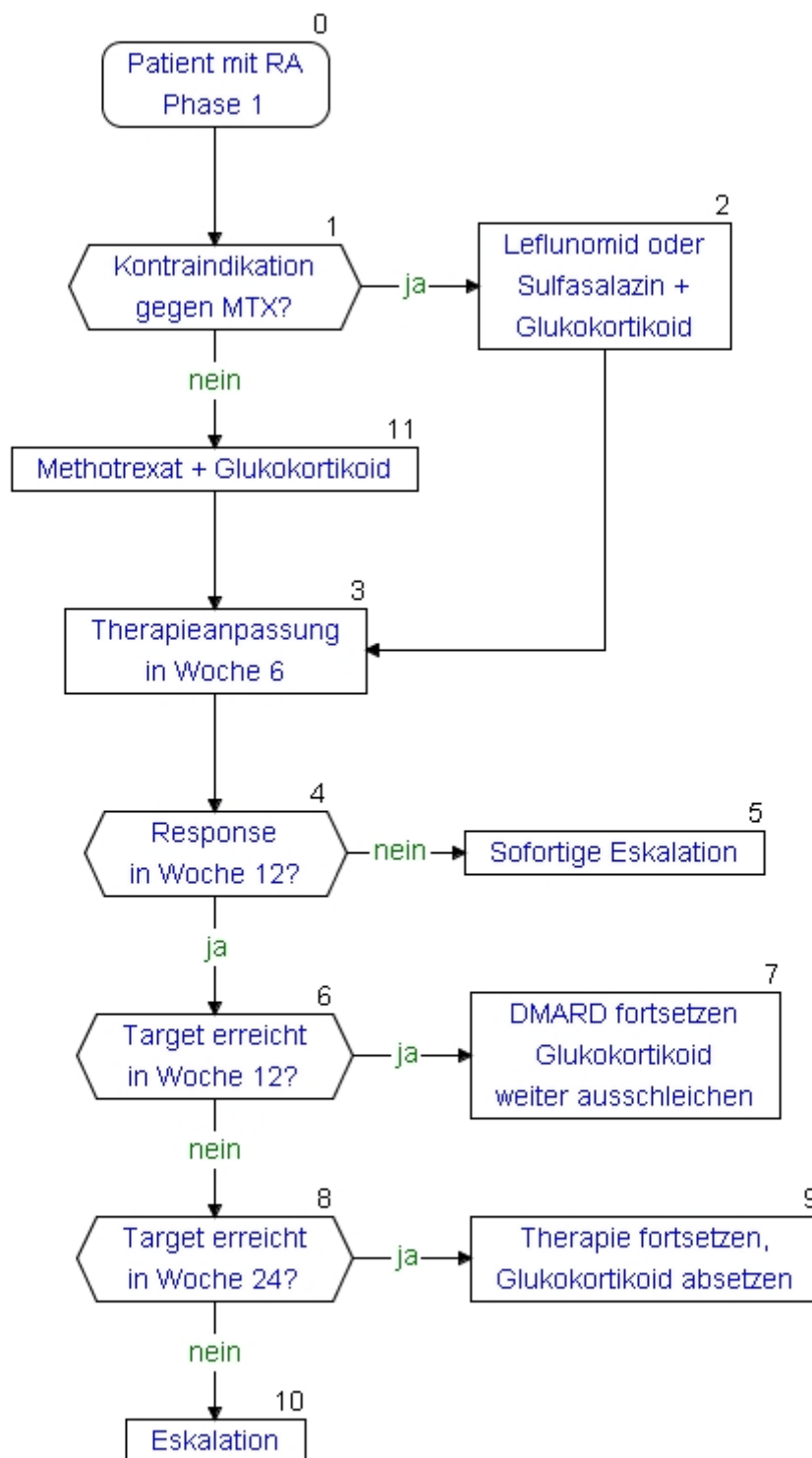
Deeskalation:

Wenn eine Therapie deeskaliert werden soll, so muss dies nach dem Ausschleichen der Glucocorticoide erfolgen und eine anhaltende Remission („sustained remission“ über mindestens 6 Monate bestehen (Empfehlungsgrad D). Eine Deeskalation erfolgt nach den Grundsätzen der partizipativen Entscheidungsfindung.

Grundsätzlich muss das Ziel sein, die Krankheitskontrolle zu erhalten. Eine Deeskalation sollte in Form eines „Taperings“ (Dosisreduktion) oder „Spacings“ (Verlängerung des Applikationsintervalls) erfolgen. Wenn eine Kombinationstherapie durchgeführt wird, so kann eine Deeskalation des bDMARDs bei gleichzeitiger Therapie mit einem csDMARD (in der Regel MTX) sinnvoll sein (Empfehlungsgrad D). Generell kann aber keine Empfehlung, in welcher Reihenfolge DMARDs reduziert werden sollen, gegeben werden. So könnte es ebenso sinnvoll sein, in einer bDMARD/csDMARD-Kombination zuerst das csDMARD zu deeskalieren.

Im Falle eines Flares unter Deeskalation kann durch Wiederaufnahme der ursprünglich verabreichten Dosis der Vortherapie in der Regel eine erneute Remission erreicht werden (Empfehlungsgrad A).

Abbildungen:



Therapiealgorithmus Abb 1, Phase 1.

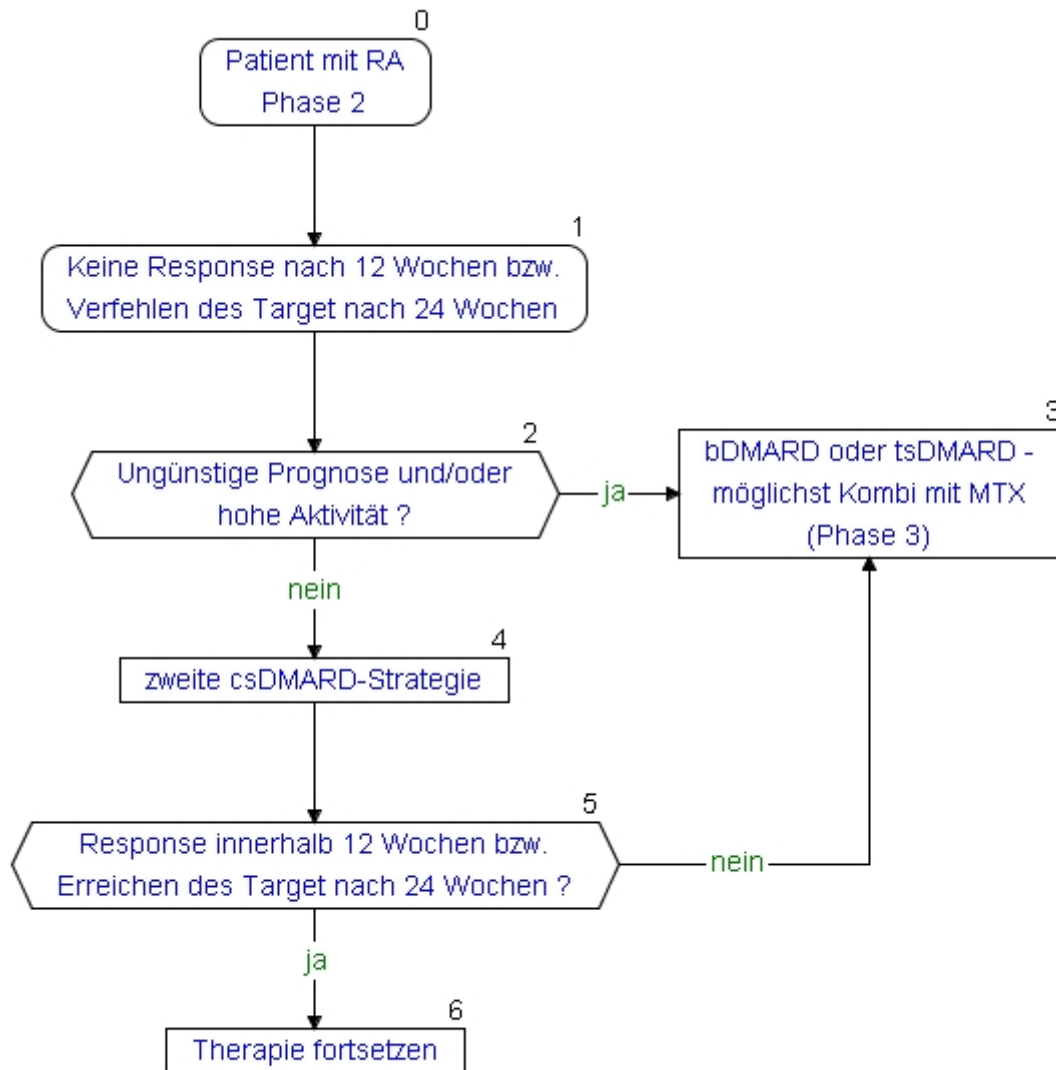


Abb. 1, Fortsetzung, Phase 2.

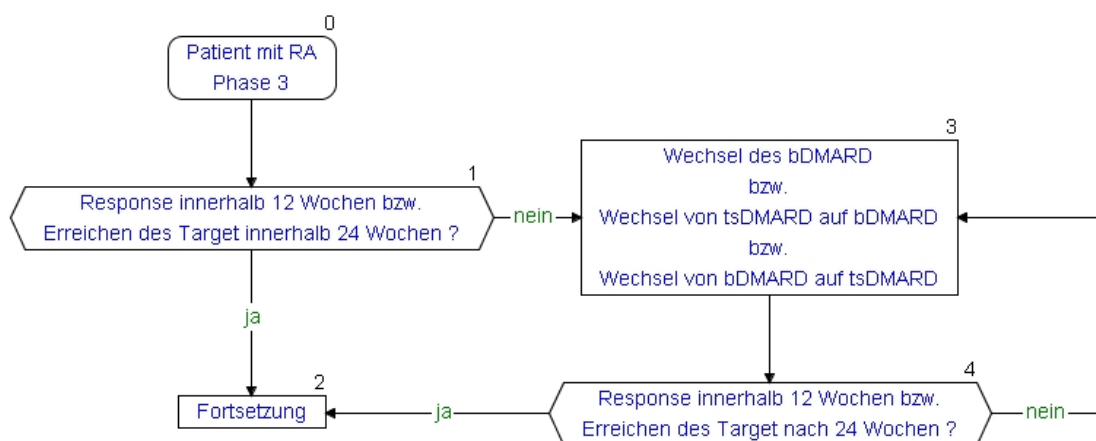


Abb. 1. Fortsetzung, Phase 3.

Erstveröffentlichung:

07/2012

Überarbeitung von:

04/2018

Nächste Überprüfung geplant:

04/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online