



## Online teilnehmen

### 3 Punkte sammeln auf **CME.SpringerMedizin.de**

#### Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

#### Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf [CME.SpringerMedizin.de](http://CME.SpringerMedizin.de) erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

# CME Zertifizierte Fortbildung

C. Fiehn<sup>1</sup> · K. Krüger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie und Belegarztseinheit der ViDia-Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-Baden, Praxis für Rheumatologie, Baden-Baden, Deutschland

<sup>2</sup> Rheumatologisches Praxiszentrum, München, Deutschland

## Therapiealgorithmus der rheumatoiden Arthritis

Nach der S2e-Leitlinie 2018

### Zusammenfassung

Jeder Patient mit aktiver rheumatoider Arthritis soll ein krankheitsmodifizierendes Medikament (DMARD) erhalten, wobei initial Methotrexat die Therapie der ersten Wahl ist. Die Therapie soll nach dem Prinzip Treat-to-Target erfolgen mit dem Ziel der Remission oder, wenn diese nicht zu erreichen ist, zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität. Remission ist definiert als ein Simplified Disease Activity Score Index (SDAI) von  $\leq 3,3$  oder als die Erfüllung der sog. Booleschen Kriterien. Die erste Evaluation des Ansprechens ist nach 12 Wochen vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt sollte Ansprechen messbar sein, was als mindestens 50 %ige Verbesserung des Composite Score, wie z. B. des DAS (Disease Activity Score)<sub>28</sub>, definiert ist. Ist diese nicht erreicht, soll abhängig von dem Vorhandensein von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf entweder eine zweite DMARD-Strategie mit konventionell synthetischen DMARDs (csDMARDs) oder aber die Umstellung auf biologische DMARDs (bDMARDs) oder „targeted synthetic“ DMARDs (tsDMARDs) erfolgen. Im weiteren Verlauf sind sowohl Wechsel innerhalb der bDMARDs und tsDMARDs wie auch unter bestimmten Bedingungen Deeskalation der Therapie möglich.

### Schlüsselwörter

Krankheitsmodifizierende Medikamente · Treat-to-Target · Remission · Methotrexat · Therapieziel

Therapiealgorithmen dienen der Standardisierung von Abläufen und sind eine wesentliche Basis der Qualitätssicherung in der Medizin

Therapiealgorithmen sind Empfehlungen für Standardsituationen

## Lernziele

**Nach Lektüre dieses Beitrags ...**

- verstehen Sie die **Therapiestrategie der rheumatoiden Arthritis (RA)**,
- wissen Sie, dass die **Remission das Ziel von Treat-to-Target ist**,
- sind Ihnen die **Regeln des Monitorings und der Therapieanpassung im Verlauf bekannt**,
- können Sie **Glukokortikoide dosiert und zeitlich befristet einsetzen**,
- sind Sie in der Lage, die **Differenzialtherapie von konventionell synthetischen, biologischen und „targeted synthetic“ krankheitsmodifizierende Medikamente (tsDMARDs) vorzunehmen**.

## Einleitung

Therapiealgorithmen sind in der Medizin weit verbreitet. Ihre Stärke ist, dass sie komplexe Prozesse in einfache grafische Formen fassen und damit verständlich machen. Durch die didaktische Vereinfachung eines Algorithmus können Therapieentscheidungen in der Praxis nachvollziehbar gemacht und für Fort- und Weiterbildung genutzt werden. Sie dienen der Standardisierung von Abläufen und sind daher eine wesentliche Basis der Qualitätssicherung in der Medizin. Therapiealgorithmen müssen auf dem systematischen Studium der wissenschaftlichen Evidenz beruhen und durch den Konsens von Experten entwickelt werden, damit sie dem Qualitätsanspruch der **evidenzbasierten Medizin** entsprechen. Ein solcher Therapiealgorithmus wurde von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARDs) entwickelt und in der S2e-Leitlinie 2018 veröffentlicht [1]. Dieser wird in der folgenden Arbeit dargestellt.

## Übergeordnete Prinzipien – Grundlage der Anwendung des Therapiealgorithmus

In der Leitlinie wurden 6 übergeordneten Prinzipien formuliert. Diese sind in tabellarischer Form und erläutert in der Publikation [1] dargestellt. Die gemeinsame Therapieentscheidung mit dem Patienten („shared decision“) ist dabei vielleicht die wichtigste. Sie dient u. a. der Stärkung der Adhärenz des Patienten, die für den Erfolg der Therapie entscheidend ist. Notwendig zu betonen ist auch, dass Therapiealgorithmen Empfehlungen für Standardsituationen sind. Der

## Treatment algorithm for rheumatoid arthritis. According to the S2e guidelines 2018

### Abstract

Every patient suffering from active rheumatoid arthritis should be treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) but methotrexate initially remains the first choice treatment. Treatment should comply with the treat-to-target principle. The therapeutic aim is remission if attainable or at least a low disease activity. Remission is defined as a simplified disease activity score index (SDAI) of  $\leq 3.3$  or as fulfilling the so-called Boolean criteria. A first evaluation of the response is due after 12 weeks. At this time there should be a measurable response defined as an improvement of at least 50% of the composite score, e.g. the DAS28. If no improvement has been achieved, treatment should be continued with either a second DMARD strategy conventionally with synthetic DMARDs (csDMARDs) or an alternative with biological (bDMARD) or targeted synthetic (tsDMARDs) DMARD, depending on whether there are risk factors for a severe disease progression. A change within bDMARDs and tsDMARDs as well as therapeutic de-escalation are both possible measures in the further course of treatment.

### Keywords

Disease-modifying antirheumatic drugs · Treat to target · Remission · Methotrexate · Outcome

**Tab. 1** Simplified Disease Activity Index (SDAI). Der SDAI wird bestimmt durch die Summe der Ergebnisse in allen 5 Punkten. Remission ist definiert als ein SDAI von <3,3

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| Zahl der geschwollenen Gelenke (n = 28)                       |
| Zahl der druckschmerzhaften Gelenke (n = 28)                  |
| C-reaktives Protein (mg/dl)                                   |
| Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patient (VAS 0–10) |
| Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Arzt (VAS 0–10)    |
| VAS visuelle Analogskala                                      |

individuelle Patient und die spezifische klinische Situation können immer Aspekte haben, die sich der Behandlung nach einem Algorithmus verschließen. Leitlinien und Algorithmen sind daher nur ein Gerüst für die **Therapieentscheidungen**, von der es in der Praxis sehr viele begründete Abweichungen geben kann. Nach den übergeordneten Prinzipien sollen auch Erwägungen zu den direkten und indirekten Kosten der Therapie wie auch die Kenntnisse der Vortherapien, Krankheitsaktivität, Funktionsstatus, Erosivität, Sicherheitsaspekte und Komorbiditäten in die Entscheidungen einfließen. Dies fordert die ganze Erfahrung des breit ausgebildeten internistischen Rheumatologen. Die niedrigen Komplikationsraten moderner Therapiestrategien der

RA sind aus unserer Sicht v. a. dem guten Ausbildungsstand und der Wachsamkeit der sie einsetzenden Ärzte zu verdanken. Dies ist der Grund, warum die Innere Medizin und die Rheumatologie hier zusammengehören müssen.

**Merke.** Die Behandlung der RA bedarf fundierter Kenntnisse nicht nur der Rheumatologie, sondern auch der Inneren Medizin.

## Remission als Ziel des Treat-to-Target

Treat-to-Target (T2T), also eine zielgerichtete Therapie, ist heutzutage ein effektives Prinzip in vielen Bereichen der Medizin. Dieses Prinzip wird auch im Therapiealgorithmus der RA angewendet [2]. Das Ziel der Therapie ist dabei die Remission, wobei die niedrige Krankheitsaktivität („low disease activity“ [LDA] entspricht DAS [Disease Activity Score] 28 <3,2 bzw. im SDAI [Simplified Disease Activity Score Index] 3,3–11 und CDAI [Clinical Disease Activity Score Index] 2,8–10) eine akzeptable Alternative zur Remission sein kann, wenn die Remission nicht möglich ist. Adhärenz des Arztes zu den Prinzipien des T2T ist eng assoziiert mit einer niedrigeren Krankheitsaktivität und häufigerem Erreichen der Remission bei Patienten, außerdem werden im Verlauf seltener biologische DMARDs benötigt [3].

**Merke.** Die Therapie erfolgt zielgerichtet (Treat-to-Target). Das Ziel ist die Remission oder, wenn dies nicht möglich ist, die niedrige Krankheitsaktivität.

Entscheidend für die Anwendung von T2T ist die Messung der Krankheitsaktivität mit einem Composite-Score, also einem aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzten Score. In Deutschland am gebräuchlichsten ist der Disease Activity Score der 28 Gelenke (DAS28) entweder unter Nutzung des C-reaktiven Proteins oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Aber auch der Simplified Disease Activity Score Index (SDAI) oder der Clinical Disease Activity Score Index (CDAI) sind etablierte und validierte Composite-Scores [2]. Früher war die Remission definiert als ein DAS28 <2,6 [4]. Inzwischen weiß man aber, dass diese Definition nicht strikt genug ist und zu viel Krankheitsaktivität zulässt, sodass die Progredienz der Erkrankung nicht ausreichend gestoppt ist [5]. Es wurden daher neue **Remissionskriterien** entwickelt [6], die sowohl in den europäischen wie auch den deutschen Leitlinien [1, 2] inzwischen als Ziel des T2T festgelegt wurden. Die Remission kann entweder mit den Booleschen Kriterien bestimmt werden, oder sie sind durch einen SDAI von <3 definiert (■ Tab. 1). Sie sind deutlich strenger als die alten Kriterien und dadurch besser mit dem gewünschten kompletten Stopp der strukturellen Veränderungen der RA assoziiert [7]. T2T sollte immer angewendet werden. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität mit einem Composite-Score und ggf. die Evaluation auf das Vorliegen einer Remission sind daher ein fester Bestandteil jeder rheumatologischen Konsultation bei einem Patienten mit RA. Nach dem derzeitigen Wissen gibt es keine Hinweise dafür, dass T2T nicht auch bei Älteren und Komorbiden gilt [1]. In letzter Zeit wurde intensiv untersucht, ob durch den Einsatz von **Bildgebung** T2T noch verbessert werden kann, indem nicht nur die klinische Remission, sondern auch das Verschwinden von Krankheitsaktivität in einem Ultraschallscore oder im Magnetresonanztomogramm (MRT) betroffener Gelenke als Ziel des T2T definiert wird. Zwei große prospektive, randomisiert kontrollierte Studien zum

Adhärenz des Arztes zu den Prinzipien des T2T ist eng assoziiert mit einer niedrigeren Krankheitsaktivität

T2T sollte immer angewendet werden

Wenn keine Kontraindikationen existieren, sollte Methotrexat gegeben werden

Es sollte immer die niedrigstmögliche Prednisolon-Dosis gesucht werden mit dem Ziel, dann u. U. die Glukokortikoide abzusetzen

Ultraschall, die ARTIC- und die TaSER-Studie [8, 9], und eine zum MRT, die IMAGINE-RA-Studie [10], haben untersucht, ob validierte Bildgebungsscores als Ergänzung zu Composite-Scores im Rahmen des T2T zu einem besseren Outcome im Vergleich zu ohne Bildgebung führen. Das Ergebnis war jedoch jeweils, dass das Zielkriterium der Remission durch die Bildgebung nicht häufiger erreicht wurde.

In der S2e-Leitlinie wurde daher festgehalten, dass Bildgebung, wie z. B. Ultraschall und MRT, wichtige Instrumente für die Beurteilung der Krankheitsaktivität, hilfreich bei der Diagnosestellung und in Einzelfällen auch für Therapieentscheidungen der RA sind. Ihr genereller Nutzen für die Therapieentscheidung nach T2T der RA ist jedoch noch nicht ausreichend belegt.

**Merke.** Composite-Scores sind die Grundlage des Treat-to-Target. Dabei misst der DAS28 die Krankheitsaktivität und der SDAI die Remission (Definition:  $\leq 3,3$ ).

## Phase 1 des Therapiealgorithmus

### Krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARDs)

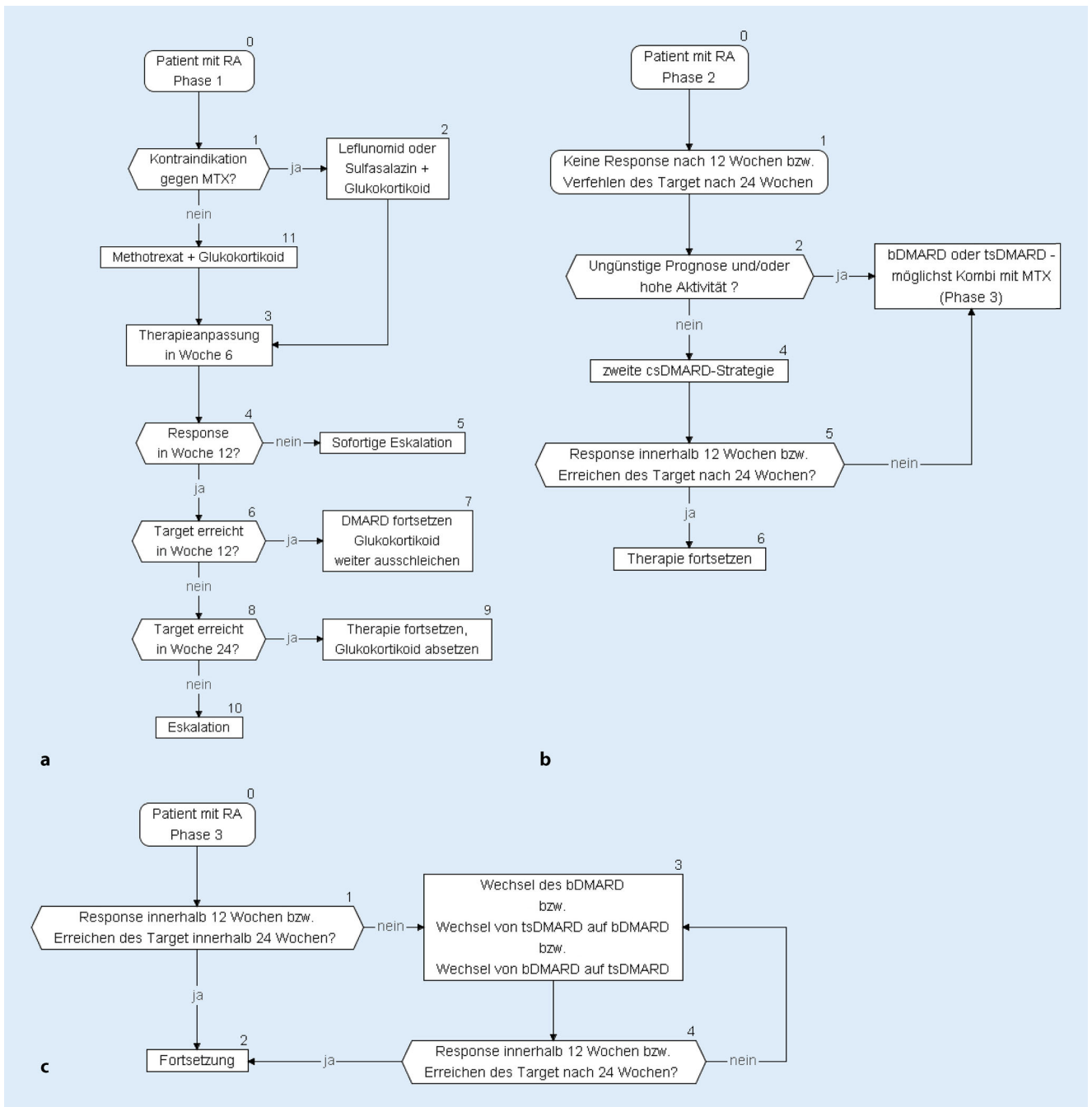
Der Therapiebeginn mit einem konventionell synthetischen (cs) DMARD sollte mit der Diagnosestellung der RA erfolgen. Wenn keine Kontraindikationen existieren, sollte dies Methotrexat sein (Abb. 1). Vorteile für eine initiale Kombination mit anderen Substanzen sind nicht belegt. Als Alternativen stehen v. a. **Leflunomid** und **Sulfasalazin** zur Verfügung. Der Beginn der DMARD-Therapie sollte, wenn möglich, in den ersten 12 Wochen nach Symptombeginn sein, denn dies wirkt sich positiv auf die spätere Rate der Remission, das therapeutische Ansprechen, den Funktionsstatus und die radiologische Progression aus [1]. Den frühen Zugang zu einer DMARD-Therapie zu gewährleisten, muss also ein wesentlicher Fokus der Gestaltung einer rheumatologischen Einheit sein. Ob Methotrexat immer parenteral, also subkutan, gegeben werden sollte, darüber ist die Meinung nicht einheitlich. Die parenterale Gabe hat eine vorteilhafte Pharmakokinetik und Wirkung. Des Weiteren gibt sie einen besseren Schutz gegen eine versehentliche tägliche Einnahme mit hoher Toxizität. Dem gegenüber steht ein deutlich höherer Preis der Medikation.

**Merke.** Der rasche Zugang zur DMARD-Therapie bei früher RA entscheidet über die weitere Prognose.

### Glukokortikoide

Glukokortikoide (GC) haben initial einen Platz ergänzend zum csDMARD. Empfehlenswert ist dabei eine Startdosis bis 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag (nur selten mehr, häufig weniger) mit Reduktion auf eine niedrige Dosis („low-dose“) innerhalb von 8 Wochen. Diese niedrige Dosis sollte heutzutage 5 mg Prednisolonäquivalent oder weniger sein, die Empfehlung dazu unterscheidet sich von früher, als noch 7,5 mg und weniger als Definition der niedrigen Glukokortikoiddosis gültig waren.

Insgesamt soll die GC-Therapie auf 3 bis 6 Monate beschränkt werden, und eine zusätzliche intraartikuläre GC-Gabe kann sinnvoll sein. Interessante neue Daten dazu wurden in der **SEMIRA-Studie** 2018 vorgestellt [11]. In dieser ersten prospektiv randomisierten Studie zum Absetzen von Glukokortikoiden bei RA wurden 226 Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität oder Remission unter einer Therapie mit Tocilizumab und stabiler Dosis von 5 mg Prednisolon verblindet entweder in der Dosis weitergeführt oder aber um 1 mg alle 4 Wochen in der Prednisolon-Dosis reduziert. Es zeigte sich, dass 64,5 % der Patienten trotz kompletten Absetzens von Prednisolon in niedriger Krankheitsaktivität blieben und keinen Schub der Erkrankung hatten. Bei denen, die Prednisolon unverändert weiter bekamen, lag die Rate zwar mit 77,3 % signifikant höher, es zeigt jedoch, dass bei den meisten Patienten das Absetzen ohne Probleme möglich ist. Interessant war auch die Auswertung, die zeigte, dass am häufigsten beim Absetzen des letzten Milligramms Prednisolon Probleme auftraten, sodass also noch viel mehr Patienten zumindest mit einer reduzierten Dosis gut zurechtkamen. Dies unterstützt also die Empfehlung, immer die niedrigstmögliche Prednisolon-Dosis zu suchen mit dem Ziel, dann auch u. U. die Glukokortikoide ganz abzusetzen.



**Abb. 1** ▲ Therapiealgorithmus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD). **a** Phase 1, **b** Phase 2, **c** Phase 3. *MTX* Methotrexat, *bDMARD* biologisches DMARD, *csDMARD* konventionell synthetisches DMARD, *tsDMARD* „targeted“-synthetisches DMARD

**Merke.** Die Therapie mit Glukokortikoiden sollte auf 3 bis 6 Monate beschränkt sein, und nach 8 Wochen sollte eine Dosis von 5 mg/Tag oder weniger erreicht sein.

### Frühe „Therapieanpassung“

Nach Beginn der DMARD-Therapie sollte schon nach ca. 6 Wochen eine Kontrolle des Patienten erfolgen (▣ **Abb. 1**). Bei dieser ersten „Therapieanpassung“ stehen die **Kontrolle der Adhärenz** des Patienten, die Kontrolle der Verträglichkeit und evtl. Dosisanpassungen sowie das Ausräumen von evtl. Missverständnissen und Kommunikationsproblemen im Vordergrund. Tatsächlich geben

Bei der ersten Kontrolluntersuchung bieten sich die Delegation an rheumatologische Fachassistenten oder Methoden der Telemedizin an

In der frühen Phase der Erkrankung werden die wesentlichen Weichen für den weiteren Verlauf und die Prognose gestellt

Die zweite DMARD-Strategie bedeutet meist die Ergänzung der Therapie mit MTX um eine bewährte Kombination zusätzlicher csDMARDs

bDMARD oder tsDMARD gelten nach derzeitiger Datenlage als gleichwertig einsetzbar

bei Befragungen in den USA bis zu 50 % der Patienten Nichtadhärenz zu Methotrexat an, die Gründe liegen häufig auf der Kommunikationsebene [12]. Nach Meinung der Autoren bieten sich für diese erste Kontrolluntersuchung die Nutzung moderner Strategien zur Delegation an rheumatologische Fachassistenten oder auch Methoden der Telemedizin an.

## Evaluation des Ansprechens nach 12 und 24 Wochen

Eine erste Evaluation des Ansprechens der DMARD-Therapie sollte nach 12 Wochen erfolgen (▣ **Abb. 1**).

Zusammen mit der 6-Wochen Visite decken diese beiden Visiten die besonders wichtige frühe Phase der Erkrankung ab, in der, wie man heute vermutet, die wesentlichen Weichen für den weiteren Verlauf und die Prognose gestellt werden. Nach 12 Wochen sollte eine Verbesserung der Erkrankung eingetreten sein. Diese ist definiert als eine Verbesserung des Composite-Score,

also in der Regel des DAS28, um mindestens 50 %. Diese Hürde wurde relativ hoch angelegt, da man aus prospektiven Studien weiß [13], dass, wenn in den ersten 12 Wochen nicht eine deutliche Verbesserung erreicht wird, dann auch im Weiteren die Chance des Erreichens des Therapieziels sehr gering ist. Wenn keine Verbesserung erreicht wird, besteht bereits zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit einer Eskalation der Therapie (s. weiter unten). Ansonsten erfolgt die nächste Evaluation planmäßig in Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt sollte dann das Therapieziel, also die Remission oder, wenn dies nicht möglich ist, zumindest die niedrige Krankheitsaktivität, erreicht sein.

**Merke.** Nach 12 Wochen sollte eine 50 %ige Verbesserung des Composite-Score (in der Regel der DAS28) und nach 24 Wochen das Therapieziel erreicht sein. Wenn das nicht der Fall ist, sollte eine Umstellung der Therapiestrategie erfolgen.

## Phase 2 des Therapiealgorithmus

Sowohl zu Woche 12 wie auch Woche 24 besteht also die Möglichkeit der Eskalation der Therapie. Dies bedeutet entweder die Umstellung auf ein biologisches (b) DMARD bzw. ein „targeted“-synthetisches (ts) DMARD, also einen JAK(Januskinase)-Inhibitor, oder aber eine zweite DMARD-Strategie (▣ **Abb. 1**).

Diese zweite DMARD-Strategie wird in der Regel die Ergänzung der Therapie mit Methotrexat (MTX) um eine in Studien bewährte Kombination zusätzlicher csDMARD, also meist die Triple-Therapie von MTX, Sulfasalazin (SSZ) und Hydroxychloroquin (HCQ) oder aber die Kombination von MTX mit Leflunomid, [14] bedeuten. Insbesondere wenn Unverträglichkeiten gegen MTX aufgetreten sind, kann das aber auch den Wechsel auf ein anderes DMARD bedeuten.

**Monotherapien** mit eher schwach wirksamen DMARDs wie SSZ oder HCQ sollten aber sehr milden Verläufen der RA vorbehalten sein. Die Entscheidung darüber, ob an dieser Stelle die Umstellung auf ein bDMARD oder tsDMARD erfolgen sollte, wird von dem Vorhandensein von prognostisch ungünstigen Faktoren abhängig gemacht (▣ **Tab. 2**). Die Evidenzlage dafür ist jedoch insgesamt schlecht.

## bDMARD und tsDMARD

Liegen beim Patienten ungünstige Prognosefaktoren und/oder eine hohe Krankheitsaktivität (DAS28  $\geq 5,1$ , SDAI  $> 26$ , CDAI  $> 22$ ) vor, so sollte als Zweitlinientherapie bereits ein bDMARD oder tsDMARD eingesetzt werden (▣ **Abb. 1**). Beide Substanzgruppen gelten nach derzeitiger Datenlage als gleichwertig einsetzbar, die Wahl orientiert sich dementsprechend an individuellen

**Tab. 2** Mögliche Prädiktoren für eine schlechtere Prognose der rheumatoiden Arthritis [1]

|                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nach einer csDMARD-Therapie weiterbestehende, moderate oder hohe Krankheitsaktivität gemäß akzeptierten Indizes                                                                                                                            |
| Hohe Akute-Phase-Reaktion (z. B. C-reaktives Protein oder BSG)                                                                                                                                                                             |
| Hohe Anzahl geschwollener Gelenke                                                                                                                                                                                                          |
| Nachweis von RF und/oder CCP-Antikörpern                                                                                                                                                                                                   |
| Initial hoher DAS28-Score                                                                                                                                                                                                                  |
| Nachweis von frühen Erosionen                                                                                                                                                                                                              |
| Versagen von 2 oder mehreren csDMARDs                                                                                                                                                                                                      |
| <i>csDMARD</i> konventionell synthetisches krankheitsmodifizierendes Medikament, <i>BSG</i> Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, <i>RF</i> Rheumafaktor, <i>CCP</i> zyklisches citrulliniertes Peptid, <i>DAS</i> Disease Activity Score |

**Tab. 3** Voraussetzungen für Abbau der DMARD(krankheitsmodifizierenden Medikamente)-Therapie (Deeskalation) und Vorgehensweise. (Nach [1])

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Anhaltende GC(Glukokortikoid)-freie Remission seit mindestens 6 Monaten    |
| Gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt für den Abbau                 |
| Sorgfältige weitere Überwachung des Patienten in der Abbauphase            |
| Sofortige Wiederaufnahme der voll dosierten Therapie im Fall eines Schubes |
| Vorsichtiges schrittweises Vorgehen anstelle von sofortigem Absetzen       |

patientenbezogenen Faktoren, wie z. B. präferenzierter Applikationsform (parenteral vs. oral), vorhandenen Langzeiterfahrungen (Vorteil für bDMARD), bestehenden Begleiterkrankungen oder aktuellem Kinderwunsch (Vorteil für TNF[Tumor-Nekrose-Faktor]-Inhibitoren). Auch innerhalb der jeweiligen Gruppe der bDMARDs bzw. tsDMARDs gelten die einzelnen verfügbaren Substanzen als gleichwertig. Eine Ausnahme macht nur der Interleukin(IL)-1-Inhibitor Anakinra, der bei RA im Vergleich zu den weiteren bDMARDs als weniger wirksam einzustufen ist [15].

Sowohl bDMARD als auch tsDMARD sollten nach Möglichkeit – zumindest initial – in Kombination mit MTX eingesetzt werden, da die Kombination im Vergleich zum monotherapeutischen Einsatz der Substanzen

Vorteile bietet [15, 16]. Wenn ein **monotherapeutischer Einsatz** notwendig ist (z. B. bestehende Kontraindikationen gegen MTX), bieten nach Datenlage die IL-6-R-Inhibitoren Tocilizumab und Sarilumab sowie das tsDMARD Baricitinib Vorteile gegenüber den anderen verfügbaren Substanzen, sie sind auch für einen solchen Einsatz zugelassen. Aber auch für das tsDMARD Tofacitinib gibt es umfangreiche Erfahrung aus Studien zur anhaltenden Wirksamkeit in der Monotherapie ohne MTX. Eine Zulassung für den kombinierten Einsatz mit bDMARDs und tsDMARDs besteht in Deutschland für andere csDMARDs als MTX bisher nicht.

### Phase 3 des Therapiealgorithmus

Erweist sich das erste eingesetzte bDMARD oder tsDMARD als nicht ausreichend wirksam oder unverträglich, so gibt es für den nachfolgenden Therapieschritt mehrere Optionen (■ **Abb. 1**). Es kann ein zweiter Wirkstoff aus der gleichen Klasse (z. B. zweiter TNF-Inhibitor nach Versagen des ersten) oder eine Substanz mit anderem Wirkmechanismus (z. B. tsDMARD nach TNF-Inhibitor) zum Einsatz kommen. Bisher gibt es keine eindeutigen Präferenzen für eine der beiden Varianten [15, 17]. Formell in Studien untersucht ist allerdings nur das Vorgehen, wenn ein TNF-Inhibitor als Ersttherapie verwendet wurde: Hier finden sich positive Studienresultate sowohl für einen weiteren TNF-Inhibitor, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab als auch für die beiden tsDMARDs als Zweittherapie (Übersicht bei [1]). Falls Non-TNF-bDMARDs oder tsDMARDs als erste Therapie nach csDMARDs zum Einsatz kommen, fehlen jedoch bisher Studien zur optimalen nachfolgenden Therapie. Bezüglich des zeitlichen Ablaufes gilt in Phase 3 des Algorithmus die gleiche Taktung wie in den ersten beiden Phasen.

**Merke.** Nach unzureichendem Erfolg der Starttherapie definieren individuelle Krankheitsaktivität und Prognoseeinschätzung das weitere Vorgehen. bDMARDs oder tsDMARDs kommen dementsprechend als Zweit- oder Drittlinientherapie zum Einsatz, für den zeitlichen Ablauf gelten ebenfalls die oben genannten Treat-to-Target-Bedingungen.

### Deeskalation der Therapie

Während Abbau bzw. Ausschleichen der Glukokortikoid(GC)-Therapie heute eine obligatorische Vorgehensweise sein sollte (s. oben), ist der Abbau von DMARD-Therapie ein viel diskutiertes Thema, zu dem es noch keine evidenzbasiert klare Vorgehensweise gibt. Voraussetzung für Abbau sind generell eine seit mindestens 6 Monaten anhaltende GC-freie Remission sowie eine gemeinsame Entscheidung von Patient und Arzt. Weitere Voraussetzungen sind in ■ **Tab. 3** zusammengefasst, ebenso Empfehlungen zur Vorgehensweise. Besonders hervorzuheben ist, dass in Studien ein vorsichtiges schrittweises Vorgehen in Form von **Dosisreduktion oder Intervallverlängerung** zwischen der Applikation sich bewährt hat, komplettes Absetzen hingegen zu einer deutlich höheren Flare(= Schub)-Rate führt (Übersicht bei [1]). Für die TNF-Inhibitoren wurde dies in einem kürzlich erschienenen Cochrane-Review bestätigt [18].

**Sowohl bDMARD als auch tsDMARD sollten nach Möglichkeit in Kombination mit MTX eingesetzt werden**

**Es kann ein zweiter Wirkstoff aus der gleichen Klasse oder eine Substanz mit anderem Wirkmechanismus zum Einsatz kommen**

**Voraussetzung für Abbau ist eine seit mindestens 6 Monaten anhaltende GC-freie Remission**

Ungeklärt war lange, welcher Kombinationspartner im Fall einer DMARD-Kombitherapie mit bDMARD und csDMARD (in der Regel MTX) zuerst abgebaut werden sollte. Ökonomische Gesichtspunkte sprechen hier für das bDMARD, während die Präferenz der Patienten oft der Abbau der MTX-Therapie ist. Hierzu liefert die randomisiert kontrollierte TARA-Studie mehr Klarheit, die zeigt, dass die Schubrate bei beiden Vorgehensweisen gleich ist [19]. Bisher konnte in keiner Studie nachgewiesen werden, dass Abbauversuche bei Patienten bleibende Schäden verursachen, zumal in nahezu allen Studien sich die Wiederaufnahme der Therapie bei einem Schub als meist erfolgreich erwiesen hat. Allerdings fehlen bisher Langzeitdaten zu dieser Frage. Die längsten dokumentierten Real-Life-Erfahrungen betreffen einen Zeitraum von 2 Jahren: In einer dänischen Kohortenstudie mit strukturiertem bDMARD-Abbau waren nach dieser Zeit 16 % bDMARD-frei, 18 % nahmen zwei Drittel, 28 % die Hälfte der ursprünglichen Dosis ein, 38 % wurden voll dosiert behandelt [20]. Nur 7 % der Patienten boten eine geringe radiologische Progression, die meisten davon befanden sich in der Volldosisgruppe.

**Merke.** Therapieabbau ist oft vom Patienten gewünscht und unter bestimmten Bedingungen bei vielen Patienten in stabiler Remission möglich. Bisher gibt es keine Belege dafür, dass Patienten bei sachgemäßer Durchführung dadurch Schaden nehmen können.

---

### Fazit für die Praxis

---

- Eine konsequente Umsetzung der Treat-to-Target-Strategie ist der wichtigste Garant für ein optimales Langzeit-Outcome der RA(rheumatoide Arthritis)-Patienten.
- Bei früher RA ist die Remission das Behandlungsziel, es sollte nach 12 Wochen partiell (50 % Besserung), nach 24 Wochen komplett erreicht sein.
- Bei Verfehlen des Ziels an den Messzeitpunkten (in der Regel alle 12 Wochen) sollte die Therapie eskaliert werden.
- Glukokortikoide (GC) gehören wegen ihrer sofortigen Wirkung zur Starttherapie, sollten jedoch nach 3 bis 6 Monaten nicht mehr dauerhaft eingesetzt werden.
- Bei inadäquatem Erfolg der Starttherapie (MTX [Methotrexat] + GC) wird entweder eine cs(konventionell synthetische)DMARD(krankheitsmodifizierende Medikamente)-Kombi (Fehlen ungünstiger Prognoseparameter, moderate Aktivität) oder eine MTX-Kombi mit b(biologisches)DMARD oder ts(„targeted“-synthetisches)DMARD (ungünstige Prognose, hohe Aktivität) eingesetzt.
- Bei unzureichendem Erfolg dieser Zweitlinientherapie werden andere bDMARDs oder tsDMARDs mit MTX kombiniert.

---

### Korrespondenzadresse

---

**Prof. Dr. med. C. Fiehn**

Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie und Belegarztseinheit der ViDia-Kliniken Karlsruhe am Medical Center Baden-Baden, Praxis für Rheumatologie  
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden, Deutschland  
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

---

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** C. Fiehn: Finanzielle Interessen: Referenten- und Beraterhonorare: AbbVie, BMS, Lilly, MSD, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassener Rheumatologe | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Beirat), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Berufsverband der Rheumatologen. K. Krüger: Finanzielle Interessen: Vortragshonorare: AbbVie, Biogen, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB – Beratungstätigkeit: AbbVie, BMS, Celgene, Hexal, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassener Internist und Rheumatologe – eigenes Praxiszentrum München | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Berufsverband der Rheumatologen.



**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie: Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77(Suppl 2):35–53
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 75:3–15
- Kuusalo J, Puolakkka K, Kautiainen H et al (2015) Impact of physicians' adherence to treat-to-target strategy on outcomes in early rheumatoid arthritis in the NEO-RACo trial. *Scand J Rheumatol* 44:449–455
- Van Gestel AM, Prevoo ML, Van 'T Hof MA et al (1996) Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 39:34–40
- Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K et al (2012) In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 71:186–191
- Felson DT, Smolen JS, Wells G et al (2011) American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 70:404–413
- Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ et al (2015) Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 17:157
- Dale J, Purves D, Mcconnachie A et al (2014) Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66:19–26
- Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC et al (2016) Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 354:i4205
- Moller-Bisgaard S, Horslev-Petersen K, Ejberg B et al (2019) Effect of magnetic resonance imaging vs conventional treat-to-target strategies on disease activity, remission and radiographic progression in rheumatoid arthritis: the IMAGINE-RA randomized clinical trial. *JAMA* 321:461–472
- Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C et al (2018) A randomized controlled 24-week trial evaluating the safety and efficacy of blinded tapering versus continuation of long-term prednisone (5 mg/day) in patients with rheumatoid arthritis who achieved low disease activity or remission on tocilizumab. *Arthritis Rheumatol* 70(suppl 10)
- DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M (2015) Assessing methotrexate adherence in rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey. *Rheumatol Ther* 2:73–84
- Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A (2012) Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:658–667
- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al (2016) Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 353:i1777
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S et al (2017) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1113–1136
- Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J et al (2017) Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 76:1102–1107
- Todoerti M, Favalli EG, Iannone F et al (2018) Switch or swap strategy in rheumatoid arthritis patients failing TNF inhibitors? Results of a modified Italian Expert Consensus. *Baillieres Clin Rheumatol* 57(Suppl 7):vii42–vii53
- Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A et al (2019) Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010455.pub3>
- Van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM et al (2019) Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. *Ann Rheum Dis* 78:746–753
- Brahe CH, Krabbe S, Østergaard M et al (2019) Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care—2-year outcomes and predictors. *Baillieres Clin Rheumatol* 58:110–119

# CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

**? Wie lauten die neuen Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis (RA) unter Verwendung des Simplified Disease Activity Score Index (SDAI)?**

- SDAI <3,3
- SDAI 3,3 bis 6,6
- SDAI 6,7 bis 11
- SDAI 11,1 bis 22
- SDAI >22

**? Bei Frau Stuber wurde eine rheumatoide Arthritis (RA) (seropositiv) neu diagnostiziert. Was ist am ehesten Teil der Treat-to-target-Strategie?**

- Versuch, einen Abfall des Rheumafaktors um mindestens 50 % zu erreichen
- Versuch, eine Normalisierung der Synovitis im Ultraschall zu erreichen
- Versuch, die klinische Remission, zumindest aber niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen
- Versuch des Therapiestarts mit einem targeted-DMARD (krankheitsmodifizierendes Medikament)
- Versuch, das Therapieansprechen auf einige Zielgelenke zu fokussieren

**? Wie ist Response (= Ansprechen) bei der rheumatoiden Arthritis (RA) definiert? Verbesserung des Composite-Score (in der Regel DAS[Disease Activity Score]28) um ...**

- 20 %
- 30 %
- 40 %
- 50 %
- 60 %

**? Bei Frau Stuber wurde eine rheumatoide Arthritis (RA) diagnostiziert und eine Therapie eingeleitet. Wann ist die Überprüfung von Adhärenz und Verträglichkeit empfohlen?**

- Nach 4 Wochen
- Nach 6 Wochen
- Nach 8 Wochen
- Nach 10 Wochen
- Nach 12 Wochen

**? Bei Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis (RA) wird meist eine Therapie mit Prednisolon begonnen. Die Therapie richtet sich auch nach den individuellen Patienteneigenschaften. Generell sollte aber nach wie vielen Wochen eine Prednisolon-Dosis von 5 mg/Tag oder weniger spätestens erreicht werden?**

- 4 Wochen
- 8 Wochen
- 12 Wochen
- 16 Wochen
- 20 Wochen

**? Frau Stuber (rheumatoide Arthritis [RA]) wird initial mit Prednisolon und Methotrexat (MTX) behandelt. Bei der anschließenden Kontrolle der Krankheitsaktivität zeigt sie leider kein ausreichendes Therapieansprechen. Es wird zusammen mit der Patientin entschieden, zunächst kein b(biologisches)DMARD (krankheitsmodifizierendes Medikament) oder ts(„targeted“-synthetisches)DMARD einzusetzen. Was wäre am ehesten ein sinnvolles Vorgehen?**

- MTX + Hydroxychloroquin
- MTX + Ibuprofen

- MTX + Leflunomid
- MTX + Prednisolon 1 mg/kgKG (Körpergewicht)
- MTX + Sulfasalazin

**? Wann sollte von cs(konventionell synthetisches)DMARD (krankheitsmodifizierendes Medikament) auf ein b(biologisches)DMARD oder ts(„targeted“-synthetisches)DMARD gewechselt werden?**

- Wenn mindestens 3 csDMARDs versagt haben
- Wenn weiter eine hohe Krankheitsaktivität gegeben ist
- Wenn weiter zusätzliche NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) benötigt werden
- Wenn die Krankheitsdauer mindestens 3 Jahre beträgt
- Wenn der Kortikoidbedarf auf Dauer 10 mg täglich übersteigt

**? Frau Stuber hat auch nach Umstellung der cs(konventionell synthetisches)DMARD(krankheitsmodifizierendes Medikament)-Therapie weiterhin nur ein unzureichendes Ansprechen. Darüber hinaus kann sie Methotrexat (MTX) aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nicht mehr einnehmen. Welche der folgenden Monotherapieoptionen ist in Deutschland aktuell zugelassen?**

- Rituximab
- Ustekinumab
- Abatacept
- Sarilumab
- Secukinumab

**?** Herr Hasenkorn wurde bei rheumatoider Arthritis (RA) nach Versagen der cs(konventionell synthetisches)DMARD(krankheitsmodifizierendes Medikament)-Therapie mit Adalimumab + Methotrexat (MTX) behandelt. Er zeigt weiterhin unzureichendes Therapieansprechen. Was ist *keine* sinnvolle Therapiestrategie?

- Umstellung auf MTX + einen anderen TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)-Inhibitor
- Umstellung auf MTX + Adalimumab-Biosimilar
- Umstellung auf MTX + JAK-Inhibitor
- Umstellung auf MTX + Abatacept
- Umstellung auf MTX + Tocilizumab

**?** Bei Herrn Fisch wurde vor 2 Jahren eine rheumatoide Arthritis (RA) diagnostiziert. Er ist jetzt schon seit einigen Monaten in Remission. Seine aktuelle Medikation ist Methotrexat (MTX) und b(biologisches)DMARD (krankheitsmodifizierendes Medikament). Was wäre Voraussetzung für einen Abbau der bDMARD-Therapie?

- Abbau nur bei Nebenwirkungen der Therapie
- Das Erreichen des 80. Lebensjahres
- Remission für mindestens 6 Monate
- Initial gutes Ansprechen auf MTX
- bDMARD-Abbau erst nach Beenden des MTX