

Glukokortikoidfreie und glukokortikoidarme Therapie der rheumatoiden Arthritis

Christoph Fiehn

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Volume 80

Number 4

Z Rheumatol (2021) 80:305-313

DOI 10.1007/s00393-021-00973-w

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Z Rheumatol 2021 · 80:305–313
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-00973-w>
Angenommen: 29. Januar 2021
Online publiziert: 10. März 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Redaktion

C. Fiehn, Baden-Baden
J. Holle, Neumünster
F. Moosig, Neumünster

**Christoph Fiehn**

Rheumatologie Baden-Baden Tätigkeitsschwerpunkt klinische Immunologie, Medical Center, Baden-Baden, Deutschland

Glukokortikoidfreie und glukokortikoidarme Therapie der rheumatoiden Arthritis

Systemische Glukokortikoide (GC) sind ein häufiger Bestandteil der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Dies betrifft sowohl die initiale Therapie der Erkrankung bei Erstdiagnose wie auch die Langzeittherapie in niedriger Dosis. In Deutschland erhalten nach Auswertungen der Kerndokumentation der deutschen Rheumazentren wie auch von Krankenkassendaten und Befragungen ca. 45–50 % aller Patienten mit RA GC [1–3]. Die mittlere Dosis beträgt 5,1 mg/Tag Prednisolonäquivalent, und 12 % der Patienten erhalten Dosen von mehr als 7,5 mg/Tag. Die Rate der Patienten mit GC-Therapie ist weitgehend unabhängig vom Alter.

Schon lange ist aber bekannt, dass systemische GC ein wesentlicher Faktor für medikamenteninduzierte Toxizität und Morbidität der RA sind. In sehr aktuellen US-amerikanischen Auswertungen eines Registers wurde gezeigt, dass schon kleine Dosen von 5 mg/Tag Prednison oder weniger GC das Risiko für schwere Infektionen erhöhen [4]. MEDICAIR-Daten zeigen darüber hinaus, dass schon mit niedrigen kumulativen Dosen, wie sie in der Praxis regelhaft eingesetzt werden, kardiovaskuläre Ereignisse wahrscheinlicher werden [5].

Hierbei spielt eine Vielzahl von metabolischen und immunologischen Faktoren eine Rolle, die in diesem Heft in einem eigenen Beitrag von G. Keyßer beleuchtet werden. Ursache dafür ist die außergewöhnliche pleiotrope biologische Wirkung von GC, die ca. 1 % der menschlichen Gene regulieren. Davon hat eine Vielzahl antiinflammatorische Effekte

oder hemmt die spezifische Immunantwort [6]. Dies bewirkt die Kontrolle von autoimmunen und autoinflammatorischen Erkrankungen auf der einen Seite, geht aber auch mit einer Erhöhung des Infektionsrisikos einher. Zusätzlich ist eine große Anzahl von anderen Stoffwechselwegen betroffen, die nur indirekt mit dem Immunsystem zu tun haben. Über die Erhöhung der Blutglukose, Effekte auf den arteriellen Blutdruck oder viele andere systemische Wirkungen wird die Morbidität der Patienten negativ beeinflusst.

Von diesen Multiorganwirkungen der GC sind Patienten mit RA besonders betroffen, da Multimorbidität bei der RA keine Ausnahme, sondern fast die Regel ist. So haben in einer großen Analyse von 96.921 Datensätzen von RA-Patienten 62,5 % eine arterielle Hypertension, 44 % Arthrose, 39,9 % Hyperlipidämie, 31,8 % Depressionen und 25,9 % Osteoporose [7]. Alle dieser Komorbiditäten treten häufiger bei RA-Patienten auf als bei gematchten Kontrollen. GC beeinflussen viele dieser Komorbiditäten negativ.

Die besondere Verbindung von einer hohen Rate an Komorbiditäten, dem Risiko für Komplikationen mit Hospitalisierung, z. B. durch Infektionen, sowie gleichzeitig einer großen Anzahl von Patienten, die auch mit steigendem Alter Prednisolon erhalten, ist ein besonderes Problem der Therapie der RA. In der folgenden Arbeit soll dargelegt werden, wie und ob die Therapie der RA GC-frei oder zumindest GC-arm erfolgen kann und

welche Konzepte für eine Deeskalation der GC-Therapie existieren.

Es sollte hinzugefügt werden, dass die intraartikuläre GC-Therapie von der systemischen Therapie unabhängig betrachtet werden muss. Unerwünschte Wirkungen dabei sind selten, aber auch nicht intensiv untersucht. In der deutschen S2e-Leitlinie [8] wird deswegen empfohlen, die i.a. (intraartikuläre)-Gabe von GC zu erwägen. Intraartikuläre GC-Gaben sind nicht Thema dieser Arbeit.

Initiale Glukokortikoidtherapie in Phase I des Therapiealgorithmus der rheumatoiden Arthritis

Systemische GC wirken rasch und meist sehr effektiv entzündungshemmend auf Patienten mit hoher Aktivität einer RA. Der Patient hat in der Regel schon innerhalb weniger Tagen eine subjektive Besserung seiner Beschwerden. DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapien wirken dagegen langsamer, und es geht Wochen oder sogar Monate, bis eine ähnliche subjektive Verbesserung eintritt. In der deutschen S2e-Leitlinie zur Behandlung der RA mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten wurde daher empfohlen, dass GC bei initialer Therapie (als Phase I des Therapiealgorithmus bezeichnet) ergänzend zu DMARD gegeben werden sollten [8, 9]. Als empfehlenswert wird eine Startdosis bis zu 30 mg Prednisolonäquivalent/Tag mit Reduktion auf eine niedrige Dosis innerhalb von 8 Wochen genannt; 30 mg ist dabei die Tagesdosis,

die nicht überschritten werden sollte, in der Regel wird die Dosis niedriger liegen. Die GC-Therapie soll außerdem in 3 bis 6 Monaten ausgeschlichen werden. Laut der neuen EULAR (European League Against Rheumatism)-Empfehlungen kann eine GC-Therapie erwogen werden, die dann, sobald klinisch möglich, reduziert werden soll [10]. Der Standard, unterstützt durch die aktuellen Leitlinien, ist also die frühe Gabe von GC mit dann komplettem Ausschleichen in einem überschaubaren Zeitraum.

» Standard ist die frühe Gabe von GC mit komplettem Ausschleichen in einem überschaubaren Zeitraum

Da dieses Ausschleichen, wie oben dargelegt, oft nicht konsequent erfolgt, haben die US-amerikanischen Rheumatologen in dem Entwurf für ihre überarbeiteten Empfehlungen zur Therapie der RA einen neuen Schritt gemacht: In dem Projektplan zur Leitlinienentwicklung des American College of Rheumatology (ACR) ist eine der Fragestellungen, ob DMARD-naive Patienten mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität cs („conventional synthetic“) DMARD alleine oder in Kombination mit GC bekommen sollten [11]. Die Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch nicht publiziert, die vorläufigen Empfehlungen wurden aber mündlich auf dem Annual Congress des ACR 2020 vorgestellt. Danach soll erstmals bedingt („conditionally“) empfohlen werden, auf eine initiale GC-Therapie begleitend zum ersten Einsatz eines csDMARDs zu verzichten. Der Verzicht auf eine länger anhaltende GC-Therapie wird sogar stark empfohlen. Die Begründung für die erste Empfehlung war, dass der Einstieg in die GC-Therapie zu Beginn oft im weiteren Verlauf zu einer Langzeittherapie mit negativen Resultaten für die Therapiesicherheit führt. Ähnlich wie bei einer Droge, wie z. B. Nikotin, will man also erst gar nicht den Einstieg in die Prednisolon-Therapie zulassen, um eine spätere Abhängigkeit

mit den daraus resultierenden Risiken und Schäden zu verhindern.

Wie realistisch ist ein solcher Verzicht auf initiale GC? Dafür müssen die Studien betrachtet werden, in denen eine initiale DMARD-Therapie ohne Prednisolon untersucht wurde. Eine prospektiv-randomisierte Studie zu dieser Fragestellung ist die von Bakker et al. 2012 [12]. In dieser Studie wurde in einem Tight-control-Regime als erstes DMARD Methotrexat (MTX) in einer initialen Dosis von 10 mg/Woche p.o. in Kombination mit entweder Prednisolon 10 mg/Tag oder Placebo verglichen. In einem standardisierten Treat-to-Target-Protokoll wurde die DMARD-Therapie sukzessive angepasst. Beobachtet wurden 236 Patienten über insgesamt 2 Jahre. Das primäre Zielkriterium war eine geringere radiologische Erosivität nach 2 Jahren. Die sekundären Kriterien waren das Erreichen der Ansprechkriterien bzw. einer Remission und die Notwendigkeit, im Rahmen des standardisierten Protokolls auf das b („biological“) DMARD Adalimumab (zu Beginn der Studie auch Ergänzung von Ciclosporin A zu MTX möglich) zu eskalieren. Alle diese Zielkriterien wurden in der GC-Gruppe erreicht. Bezüglich der Sicherheit zeigte sich, dass die unerwünschten MTX-Wirkungen Übelkeit und Transaminasenanstieg in den GC-Gruppen seltener waren, sodass sogar ein leichter Vorteil für GC bestand. Einschränkung ist zu sagen, dass natürlich weder die Patientenzahlen noch die Beobachtungsdauer ausgereicht haben, um valide Aussagen zur Sicherheit der Therapie zu machen. Die für eine Dauertherapie hohe Dosis von 10 mg Prednisolon/Tag macht es sehr wahrscheinlich, dass durchaus gehäufte Komplikationen einer solchen Therapie im Verlauf zu erwarten sind.

Ein GC-freies Therapieschema in der Phase I des Therapiealgorithmus der RA wurde auch in der ACT-RAY-Studie untersucht [13]. Es wurden randomisiert und placebokontrolliert die Therapiearme mit peroralem MTX, MTX plus intravenösem Tocilizumab (TCZ) sowie TCZ alleine bei früher RA verglichen. Patienten mit GC-Therapien waren ausgeschlossen. Es zeigte sich ein sehr gutes und rasches Ansprechen in den beiden

TCZ-Armen, während perorales MTX als Monotherapie deutlich schlechter abschnitt; 44 % der Patienten auf der initialen Therapie mit Methotrexat im Vergleich zu 83 bzw. 86 % in den Gruppen mit TCZ und TCZ plus MTX erreichten in der Studienphase eine anhaltende Remission, definiert als DAS (Disease Activity Score) $28 < 2,6$ mit nicht mehr als 4 geschwollenen Gelenken über 24 Wochen. In der ACT-RAY-Studie gab es keinen Arm, der die frühe Therapie mit TCZ mit einer MTX-Gruppe plus GC untersuchte [12]. Es wurde daher ein indirekter Vergleich der TCZ-Arme der ACT-RAY-Studie mit dem MTX-plus-Prednisolon-Arm der CAMERA-II-Studie vorgenommen [14]. Es zeigte sich dabei, dass – rechnet man den Effekt von TCZ auf die Akutphaseproteine heraus – kaum ein Vorteil einer initialen TCZ-Therapie mit oder ohne MTX vs. einer MTX-Therapie plus GC bestand. Dies betraf nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Sicherheitsdaten der verschiedenen Therapieansätze in den beiden über 24 Monate ausgewerteten Studien.

Die randomisierte placebokontrollierte HIT-HARD-Studie [15], bei der bei früher RA entweder MTX 15 mg s.c./Woche oder die gleiche Dosis MTX plus Adalimumab verglichen wurde, ist es bei der Frage der Effizienz von GC-armen Therapieschemata ebenfalls wert zu betrachten. In dieser Studie waren zwar GC als Begleittherapie nicht ausgeschlossen, die Dosis musste jedoch stabil bei < 10 mg/Tag Prednisolon liegen, wurde also nicht mit dem Beginn der Studie begonnen oder in der Dosis erhöht. Obwohl MTX parenteral gegeben wurde, so lag die Rate einer DAS-Remission nach 24 Wochen unter MTX nur bei 29,5 %, was deutlich geringer war als die der Gruppe mit zusätzlichem Adalimumab (47,9 %).

Schließlich wurde in einer aktuellen Untersuchung bei früher RA eine Therapie mit MTX plus 20 mg Prednisolon/Tag in absteigender Dosis mit Therapiearmen verglichen, die initial jeweils ohne systemische GC entweder Certolizumab, Abatacept, Tocilizumab oder Kombinationstherapien mehrerer c („conventional“) DMARD erhielten [16]. In allen Gruppen waren intraar-

Hier steht eine Anzeige.



Zusammenfassung · Abstract

tikuläre GC-Gaben erlaubt. Es zeigten sich im Wesentlichen gleichwertige Ergebnisse bezüglich des Therapieziels der Remission nach 24 Wochen in allen Gruppen.

Man kann aus den oben genannten Studien entnehmen, dass GC in Kombination mit MTX in der ersten Phase des Therapiealgorithmus fast gleichwertig zu einem bDMARD auf die Krankheitsaktivität der RA wirken. In den Analysen der oben genannten Studien fand sich kein Nachteil für die GC-Therapie bezüglich der Sicherheit. Allerdings waren sowohl die Patientenzahl als auch die Beobachtungsdauer zur Beurteilung von unerwünschten Wirkungen zu gering. Die Studien waren für die Fragestellung der Sicherheit nicht gewertet.

Die Datenlage zum frühen Einsatz von GC in Phase I des Therapiealgorithmus der RA ist daher so, dass die alleinige Therapie mit MTX ohne GC sowohl von der Dauer bis zum Wirkeintritt wie auch von der Wirkstärke nicht befriedigend ist. Mit GC in Kombination mit MTX ist dagegen ein Effekt zu erzielen, der dem eines frühen Einsatzes eine bDMARD im Großen und Ganzen gleichkommt. Für eine GC-freie Therapie in Phase I, zumindest für Patienten ohne spezifische Kontraindikationen gegen eine GC-Therapie, gibt es daher derzeit keine ausreichende Evidenz. Einschränkend ist zu sagen, dass CAMERA-II, die einzige prospektive und placebokontrollierte Studie zur Fragestellung der GC-Wirkung in der frühen Therapiephase, mit einer starren Dosis von 10 mg Prednisolon/Tag über 2 Jahre eine ungewöhnliche und in der Praxis nicht zu empfehlende Dosierung benutzte.

Glukokortikoidtherapie in späteren Phasen des Therapiealgorithmus

Die deutsche S2e-Leitlinie sieht die Reduktion der GC auf eine niedrige Dosis innerhalb von 8 Wochen und, sofern möglich, ein komplettes Ausschleichen innerhalb von 3 bis 6 Monaten vor [8]. Dabei ist eine niedrige Dosis nicht mehr wie früher als Prednisolonäquivalent von maximal 7,5 mg/Tag, sondern maximal 5 mg/Tag definiert. Der Grund dafür ist,

Z Rheumatol 2021 · 80:305–313 <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00973-w>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Fiehn

Glukokortikoidfreie und glukokortikoidarme Therapie der rheumatoiden Arthritis

Zusammenfassung

Systemische Glukokortikoidoide (GC) sind ein häufiger Bestandteil der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Das Ziel der Arbeit ist es darzulegen, welche Evidenz für GC-arme oder GC-freie Therapieregimes der RA existiert. Außerdem werden Konzepte für eine Deeskalation der GC-Therapie der RA vorgestellt. In der initialen Phase gibt es ausreichend Evidenz dafür, dass eine begleitende Therapie von GC zusätzlich zu Methotrexat (MTX) das Ansprechen der Krankheitsaktivität wie auch die subjektiv empfundene Beeinträchtigung der Patienten bessert. Die Dosis des GC muss aber kritisch abgewogen werden, und das leitliniengemäße schrittweise Reduzieren und Absetzen müssen konsequent erfolgen. In den späteren Phasen des Therapiealgorithmus überwiegen die Risiken der GC-Gaben, und eine Langzeittherapie mit GC sollte nur noch in Ausnahmefällen erfolgen. Stets muss die niedrigstmögliche Dosis individuell bestimmt werden. Dafür bietet sich ein in einer klinischen Studie bewährtes

Schema einer 4-wöchentlichen Reduktion von Prednisolon in 1-mg-Schritten an. Dieses sollte bei Patienten in niedriger Krankheitsaktivität oder Remission durch eine DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapie angewendet werden, wenn diese 5 mg Prednisolon als Dauertherapie erhalten. Insgesamt muss die gute subjektive Wirkung einer GC-Therapie bei RA-Patienten immer mit den Risiken einer solchen Therapie abgewogen werden. In einem immer wieder zu überprüfenden Prozess der Therapieanpassung nach den Regeln der „shared decision“ sollte sowohl die Dosis der GC angepasst wie auch die weiterbestehende Indikation überprüft werden. Wenn auch keine GC-freie, so ist doch eine GC-arme Therapie der RA realistisch und sollte zur Reduktion der Risiken dieser Therapie angestrebt werden.

Schlüsselwörter

Disease-modifying antirheumatic drugs · Therapiealgorithmus · Prednisolon · Methotrexat · Krankheitsaktivität

Glucocorticoid-free and low-dose glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis

Abstract

Systemic glucocorticoids (GC) are a commonly used component in the treatment of rheumatoid arthritis. The aim of this article is to show the evidence for low-dose GC or GC-free RA treatment regimens. Furthermore, concepts for the de-escalation of GC treatment for RA are presented. There is sufficient evidence in the initial phase that GC treatment in addition to methotrexate (MTX) improves the patient's response to the disease activity as well as the subjective perception of impairments. The dosage of GC, however, needs to be weighed critically and the guideline-based gradual reduction leading eventually to discontinuation must consistently be pursued. In the later phases of the treatment algorithm the risks of GC administration outweigh the benefits and long-term GC treatment should therefore be reserved for exceptional cases. The lowest possible dosage always needs to be determined individually. This can be achieved by using a clinically tested

scheme of reducing the prednisolone intake by 1 mg every 4 weeks. The scheme should be considered for patients with a low disease activity or remission due to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment, if they receive 5 mg of prednisolone as long-term treatment. On the whole the positive subjective effects of GC treatment must always be weighed up against the risks of such treatment for RA patients. An ongoing process of readjusting treatment following shared-decision rules must both consistently adapt GC doses and constantly check the indications. Even if a GC-free treatment does not seem realistic, a low-dose GC treatment of RA still is and should be pursued to reduce the risks associated with the treatment.

Keywords

Disease-modifying antirheumatic drugs · Treatment algorithm · Prednisolone · Methotrexate · Disease activity

dass eine Arbeitsgruppe der EULAR zu der Meinung gekommen war, dass nur in einem Dosisbereich von ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent/Tag ein akzeptabel niedriges Risiko für eine Gefährdung des Patienten durch eine GC-Therapie besteht [17]. Bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung haben, wird sogar auch diese Schwelle noch als zu hoch angesehen [17]. Analog zu den „Klug entscheiden“-Empfehlungen der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie) von 2016 [18] sieht die deutsche S2e-Leitlinie daher vor, dass eine Dosis von 5 mg Prednisolonäquivalent/Tag als Langzeittherapie – wenn sie denn doch notwendig ist – nicht überschritten werden sollte [8]. Dass auch diese niedrige Dosis durchaus problematisch sein kann und die Risiken z. B. für Infektionen in der Langzeittherapie schon in niedrigeren Dosen beginnen, dies wird in einem eigenen Beitrag in diesem Heft von G. Keyßer dargelegt.

» Eine Dosis von 5 mg Prednisolonäquivalent/Tag als Langzeittherapie sollte nicht überschritten werden

Warum in Deutschland ca. die Hälfte aller Patienten mit RA niedrig dosierte GC erhält, wird klar, wenn man die Wirkung der GC insbesondere auf die sog. PROs („patient reported outcomes“), also die subjektiv vom Patienten empfundenen Beeinträchtigungen, betrachtet. In der CAMERA-II-Studie [12] ist der Vorteil der Gruppe mit GC in der Krankheitsaktivität gemessen mit dem DAS28 bis Monat 6 signifikant nachweisbar und nach 12 Monaten verschwunden. Im Funktionsparameter HAQ (Health Assessment Questionnaire) fand sich jedoch in der gesamten Beobachtungszeit von 24 Monaten ein signifikanter Vorteil für die GC-Gruppe. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass bei der Mehrzahl der Patienten nach den ersten 6 bis 12 Monaten ein Ausschleichen der GC nicht zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität, aber durchaus zu einem Verlust an Funktion führen würde. Dies wird der Patient durch vermehrte Symptome, wie z. B. Steifig-

keit von Gelenken oder Verminderung der Greiffähigkeit, bemerken und dem Arzt rückmelden. Gemeinsam mit dem Patienten wird der Arzt daher oft einen Kompromiss zwischen dem Aspekt der Sicherheit, der das komplette Ausschleichen der GC-Medikation gebietet, und dem des besseren Befindens des Patienten unter einer fortgesetzten niedrigen GC-Dosis wählen.

Es wurde in einer Studie, begonnen in den 1990er-Jahren, auch gezeigt, dass bei früher RA von weniger als 2 Jahren Krankheitsdauer durch die Ergänzung einer niedrig dosierten GC-Therapie zu einer DMARD-Therapie mit MTX oder intramuskulärem Gold eine hemmende Wirkung auf die radiologische Progression möglich ist [19]. Da aber heutzutage – im Gegensatz zu dem Zeitpunkt, als oben genannte Studie durchgeführt wurde – eine Anpassung der DMARD-Therapie nach dem Prinzip des Treat-to-Target an das Therapieziel Remission der leitliniengerechte Standard ist [8–10], dürfte dieser Aspekt der GC-Therapie keine Rolle mehr spielen. Durch die remissionsgezielte Therapiesteuerung wird die residuelle Krankheitsaktivität, wie sie unter einer MTX-Therapie oft zu finden ist, verhindert, sodass die radiologische Progression auch ohne begleitende GC-Therapie in der Regel gestoppt wird.

Dass das schrittweise Reduzieren einer Begleittherapie mit Prednisolon bei guter Kontrolle der Krankheitsaktivität möglich ist, wurde kürzlich in der SEMIRA-Studie gezeigt [20]. Diese untersuchte placebokontrolliert die schrittweise Dosisreduktion von niedrig dosiertem Prednisolon um 1 mg alle 4 Wochen bei Patienten mit stabil behandeltem RA, die vorher den IL(Interleukin)-6-Inhibitor Tocilizumab und 5 mg Prednisolon/Tag erhielten. Die SEMIRA-Studie hatte den primären Endpunkt der Veränderung des Krankheitsaktivitätsparameters DAS28 in Woche 24. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten, die Prednisolon schrittweise reduziert hatten, bereits 8 Wochen ohne Prednisolon. Nicht unerwartet hatte die Gruppe der stabilen Prednisolon-Dosis zu diesem Zeitpunkt einen klaren Vorteil in der Kontrolle der Krankheitsaktivität. Auch die PROs HAQ und Schmerz (VAS [visu-

elle Analogskala]) waren in der Gruppe mit kontinuierlicher Prednisolon-Therapie signifikant besser. Trotzdem erfüllten immer noch 65% der Patienten in der Dosisreduktionsgruppe (im Vergleich zu 77% in der Kontrollgruppe) das zusammengesetzte Kriterium des Therapieerfolgs nach 24 Wochen. Dieses war definiert als niedrige Krankheitsaktivität oder Remission zu Woche 24 sowie Ausbleiben von Schüben der RA und Zeichen adrener Insuffizienz über diesen Zeitraum.

Die Mehrzahl der Patienten kann also, ohne einen Nachteil auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität zu haben, komplett Prednisolon ausschleichen, auch wenn dabei ein gewisser Verlust des Effekts auf die PROs HAQ und Schmerz zu finden ist. Ein weiteres interessanteres Detail zeigt sich beim genauen Betrachten der Ergebnisse: In den ersten 8 Wochen, als Prednisolon auf 4 bzw. 3 mg/Tag reduziert wurde, waren die Gruppen in der Zahl der Schübe gleich. Erst bei weiterer Reduktion kam es dann zu beginnenden Unterschieden, die dann ab Woche 16, also dem kompletten Absetzen von Prednisolon, am deutlichsten die Gruppe mit kontinuierlicher Gabe von 5 mg Prednisolon/Tag bevorzugte. Dies könnte an einer verzögerten Reaktion der Krankheitsaktivität auf die Dosisreduktion liegen. Wahrscheinlicher ist es jedoch, dass auch die geringeren Dosen von Prednisolon, also 3–4 mg/Tag, ausreichen, um die Erkrankung noch zu kontrollieren.

Wir können also aus der Studie lernen, dass in Kombination mit einem biologischen DMARD Prednisolon wirksam sein kann, um die Krankheitsaktivität der RA zu kontrollieren.

Eine Mehrheit der Patienten wird aber ohne Verlust der Wirkung auf die Krankheitsaktivität darauf verzichten können, und niedrigere Dosen als 5 mg/Tag scheinen bei den meisten Patienten möglich zu sein. Es lohnt sich daher, in einer schrittweisen Dosisreduktion von Prednisolon in 1-mg-Schritten alle 4 Wochen die niedrigstmögliche Dosis zu suchen. Dieses Schema der Dosisreduktion führte auch bei keinem der Patienten zu Symptomen einer adrener Insuffizienz und kann daher auch vom endokrinologischen Aspekt her empfohlen werden.

Tab. 1 Empfehlungen und deren Konsequenzen für die Praxis der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) mit systemischen Glukokortikoiden (GC) [8, 9]

	Phase I des Therapiealgorithmus	Phase II–IV des Therapiealgorithmus	Referenz
<i>DGRh-Leitlinie</i>	„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.“ „Glukokortikoide sollten bei jedem Patienten ausgeschlossen werden, sofern dies klinisch vertretbar ist.“	[8, 9]
<i>EULAR-Empfehlungen</i>	Kurzzeitige GC-Gaben („ <i>Bridging-Therapie</i> “) sollten bei Initiierung oder Wechsel von csDMARD in verschiedenen Dosisregimen und Applikationswegen erwogen werden. Diese sollten aber, so schnell es klinisch möglich ist, reduziert werden	Ziel der Beendigung der GC-Therapie innerhalb von 3 Monaten	[10]
<i>Konsequenzen für die Praxis der GC-Therapie</i>	Initiale GC-Therapie in der Dosis abwägen Konsequente Dosisreduktion und komplettes Beenden der GC	Keine regelhaften „Steroidstöße“ bei erhöhter Krankheitsaktivität Langzeit-GC-Therapie nur im Ausnahmefall, dann nie über 5 mg Prednisolon/Tag Dosisreduktionsschema mindestens um 1 mg Prednisolon/Tag alle 4 Wochen bei jedem Patienten in niedriger Krankheitsaktivität oder Remission (zur Ermittlung der niedrigstmöglichen GC-Dosis oder Möglichkeit der kompletten Beendigung)	[8, 9, 12, 17, 20]

Phase I des Therapiealgorithmus: Beginn der DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapie bis zur Reevaluation des Ansprechens nach 12 Wochen oder der Erreichung des Therapieziels nach 24 Wochen. Phase II–IV: alle späteren Phasen

DGRh Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, *EULAR* European League Against Rheumatism, *csDMARD* „conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs“

Auch in der Phase II bis IV des Therapiealgorithmus der RA [8, 9] kann es zu Situationen kommen, in denen ein passagerer Neubeginn oder eine Dosiserhöhungen der GC erwogen wird. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn eine Zunahme der Krankheitsaktivität, also ein Schub der Erkrankung, auftritt. Nach dem Prinzip des Treat-to-Target, wie es im Therapiealgorithmus dargelegt ist, würde das aber auch eine Umstellung der Therapie oft auf ein b- oder ts („targeted synthetic“) DMARD oder einen Wechsel derselben beinhalten. Weder in der deutschen S2e-Leitlinie [8] noch in den EULAR-Empfehlungen [10] wird in dieser Situation daher eine erneute GC-Therapie oder eine Dosiserhöhung empfohlen. Alle b- und tsDMARD haben einen relativ raschen Wirkeintritt, sodass eine Verbesserung der Beschwerden innerhalb der ersten 6 bis 8 Wochen zu erwarten ist. Außerdem sind alle b- und tsDMARD in klinischen Studien ohne eine passagere Dosiserhöhung der GC-Therapie getestet. Wenn also bei jedem Wechsel der DMARD-Therapien diese mit einem „Steroidstoß“ begleitet werden, könnten hohe kumulative Dosen der GC entstehen, und die Infektionsrisiken von b- oder tsDMARD steigen. Das Prinzip des Treat-to-Target mit der Anpassung der DMARD-The-

rapie ist erprobt und ohne erneute GC-Gaben und Dosiserhöhungen wirksam. Diese sind daher nicht zu empfehlen.

Diskussion

GC sind derzeit aus der Therapie der RA noch nicht komplett wegzudenken. Als initiale Ergänzung einer Therapie mit MTX zu Beginn des Therapiealgorithmus haben sie weiter eine Bedeutung. MTX alleine ohne eine initiale begleitende Therapie mit GC wirkt sehr langsam und über einen längeren Zeitraum unbefriedigend. Dies betrifft nicht nur die sehr zögerliche Verbesserung der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten, auch das Erreichen des Therapieziels und der Verbesserung der Krankheitsaktivität scheint zumindest über einen relativ langen Zeitraum ungenügend. Nach der Studienlage käme nur der initiale Beginn mit einem bDMARD einer Kombinationstherapie aus MTX und GC gleich [13–16]. Gegen ein solches Vorgehen sprechen aber handfeste medizinische und auch ökonomische Gründe. In der Auswertung klinischer Real-life-Studien zeigt sich, dass bei Anwendung einer Treat-to-Target-Strategie auch nach 24 Monaten nur ca. 25 % der Patienten bDMARD benötigen [21]. Ein Aufrücken von bDMARD in die Phase I

des Therapiealgorithmus der RA mit der Absicht, ganz auf GC verzichten zu können, würde also ca. 75 % der Patienten einer Übertherapie mit bDMARD aussetzen. Es ist daher davon auszugehen, dass der Therapiealgorithmus auch in Zukunft den initialen Beginn mit MTX plus GC vorsehen wird.

» Der Therapiealgorithmus wird wahrscheinlich auch in Zukunft den initialen Beginn mit MTX plus GC vorsehen

Allerdings ist die Dosis der GC, die initial zum Einsatz kommt, sehr wohl kontrovers zu diskutieren. In der CAMERA-II-Studie wurden 10 mg Prednisolon/Tag eingesetzt. Die generell üblichen höheren initialen Dosen sollten einer kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung unterworfen werden.

Deutlich kritischer muss auch die Langzeittherapie mit GC in Phase II–IV des Therapiealgorithmus der RA bewertet werden. In den oben genannten Treat-to-Target-Studien, also bei einer systematischen Anpassung der Therapie, liegt die Rate an Patienten mit GC-Therapie bei 13 % [21]. Möglich ist, dass dies die Rate der Patienten ist,

Hier steht eine Anzeige.



bei denen eine dauerhafte GC-Therapie nicht verzichtbar ist. Dies unterscheidet sich aber deutlich von den 45–50 % der Versorgungsdaten aus Deutschland [1–3] mit der mittleren Dosis von 5,1 mg Prednisolon/Tag. Die Risiken, die von GC in der Langzeittherapie ausgehen, sind stark dosisabhängig. Die SEMIRA-Studie [20] zeigt sehr eindrucksvoll, dass das schrittweise Reduzieren von Prednisolon um 1 mg alle 4 Wochen bei stabiler Erkrankung in zumindest niedriger Krankheitsaktivität fast immer ermöglicht, zumindest eine niedrige Dosis zu erreichen und in 65 % der Fälle sogar das GC ganz abzusetzen. Dass das Anstreben einer möglichst niedrigen GC-Dosis auch unter 5 mg Prednisolon/Tag wichtig ist, zeigen auch aktuelle Real-life-Daten der französischen ESPOIR-Kohorte. In diesen wurde eine erhöhte Mortalität über ein Follow-up von 10 Jahren bei Patienten mit RA und einer GC-Dosis von nur 1–4 mg/Tag nachgewiesen [22].

» Die Standarddosis von 5 mg Prednisolon/Tag muss durch die niedrigstmögliche Dosis abgelöst werden

Die immer noch häufig zu sehende Standarddosis von 5 mg Prednisolon/Tag muss daher bei der RA von einer individuellen Suche nach der niedrigstmöglichen Prednisolon-Dosis abgelöst werden. Das zu empfehlende, da in einer Studie getestete Vorgehen ist dabei die Dosisreduktion um 1 mg Prednisolon alle 4 Wochen. Die aktuellen DGRh- und EULAR-Empfehlungen zum Einsatz von GC bei der RA und die Konsequenzen für die Praxis sind in der **Tab. 1** zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Es ist zwar keine GC (Glukokortikoid)-freie, wohl aber eine GC-arme Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) realistisch und anzustreben.
- Dafür muss in der initialen Phase der frühen RA die Dosis des systemisch gegebenen GC kritisch abgewogen werden, und das schrittweise

Reduzieren und Absetzen müssen konsequent erfolgen.

- In den späteren Phasen des Therapiealgorithmus sollte eine Langzeittherapie mit oralen GC nur noch in Ausnahmefällen erfolgen, und stets muss die niedrigstmögliche Dosis individuell bestimmt werden.
- Die gute subjektive Wirkung einer GC-Therapie bei RA-Patienten muss immer mit den nicht zu unterschätzenden Risiken einer solchen Therapie abgewogen werden.
- In einem immer wieder zu überprüfenden Prozess der Therapieanpassung nach den Regeln der „shared decision“ sollte sowohl die Dosis der GC angepasst wie auch die weiterbestehende Indikation überprüft werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn

Rheumatologie Baden-Baden Tätigkeits-schwerpunkt klinische Immunologie, Medical Center
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden, Deutschland
c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Fiehn: Vortrags-, Autoren- oder Beraterhonorare von AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, MSD, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB.

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

Literatur

1. Albrecht K et al (2017) Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014. Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol* 76:50–57
2. Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J et al (2018) Ambulante Versorgung und Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 77:102–112
3. Albrecht K, Callhoff J, Zink A (2019) Langzeit-trends in der rheumatologischen Versorgung. *Z Rheumatol* 78:703–712
4. George M, Baker J, Winthrop K, Wu Q, Chen L, Xie F, Yun H, Curtis J (2019). Risk of Serious Infection with Long-Term Use of Low-Dose Glucocorticoids in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 71(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/risk-of-serious-infection-with-long-term-use>

of-low-dose-glucocorticoids-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/. Zugegriffen: 8 Mar 2021

5. Ocon A, Reed G, Kremer J (2019) In Rheumatoid Arthritis, New-onset Prednisone Use Is Associated with a Daily Dose, Cumulative Dose, and Duration-dependent Risk for Cardiovascular Events at 6 Months and 1 Year of Use [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 71(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/in-rheumatoid-arthritis-new-onset-prednisone-use-is-associated-with-a-daily-dose-cumulative-dose-and-duration-dependent-risk-for-cardiovascular-events-at-6-months-and-1-year-of-use/>. Zugegriffen: 8 Mar 2021
6. Vandevyver VSS, Dejager L et al (2013) New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. *Endocrinology* 154(3):993–1007
7. Ramos AL, Redeker I, Hoffmann F et al (2019) Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: results of claims data linked to questionnaire survey. *J Rheumatol* 46:564–571
8. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al (2018) S2e-Leitlinie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol* 77(Suppl. 2):35–53
9. Fiehn C, Krüger K (2019) Therapiealgorithmus der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 78:529–539
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al (2020) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79:685–699
11. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Rheumatoid-Arthritis-Guideline-Project-Plan.pdf>. Zugegriffen: 6. Dez. 2020
12. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ et al (2012) Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 156:329–339
13. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG et al (2016) Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 388:343–355
14. Verhoeven MM, de Hair MJH, Janneke Tekstra J (2019) Initiating tocilizumab, with or without methotrexate, compared with starting methotrexate with prednisone within step-up treatment strategies in early rheumatoid arthritis: an indirect comparison of effectiveness and safety of the U-Act-Early and CAMERA-II treat-to-target trials. *Ann Rheum Dis* 78:1333–1338
15. Detert J, Bastian H, Listing J et al (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 72:844–850
16. Lund Hetland M, Haavardsholm E, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, Lampa J, Hørslev-Petersen K, Uhlig T, Grondal G, Østergaard M, Heiberg M, Twisk J, Lend K, Krabbe S, Lindqvist J, Ekwall A, Lederballe Grøn K, Kapetanovic M, Faustini F, Tuompo R, Lorenzen T, Cagnotto G, Baecklund E, Hendricks O, Vedder D, Sokka-Isler T, Husmark T, Ljoså M, Brodin E, Ellingsen T, Söderbergh A, Rizk M, Reckner Å, Uhrenholt L, Larsson P, Just S, Stevens D, Laurberg T, Bakland G, Olsen I, Vollenhoven R van, NORD-STAR

Fachnachrichten

- Study Group (2019) A Multicenter Randomized Study in Early Rheumatoid Arthritis to Compare Active Conventional Therapy versus Three Biological Treatments: 24 Week Efficacy and Safety Results of the NORD-STAR Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 71(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-multicenter-randomized-study-in-early-rheumatoid-arthritis-to-compare-active-conventional-therapy-versus-three-biological-treatments-24-week-efficacy-and-safety-results-of-the-nord-star-trial/>. Zugegriffen: 8 Mar 2021
17. Strehl C, Bijlsma JW, De Wit M et al (2016) Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 75:952–957
 18. Fiehn C, Herzer P, Holle J et al (2016) Klug entscheiden in der Rheumatologie. *Dtsch Arztebl* 113:A-1154/B-1939/C-1953
 19. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H (2005) Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52:3371–3380
 20. Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C et al (2020) Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 396:267–276
 21. Norvang V, Brinkmann GH, Yoshida K et al (2020) Achievement of remission in two early rheumatoid arthritis cohorts implementing different treat-to-target strategies. *Arthritis Rheumatol* 72:1072–1081
 22. Roubille C, Coffy A, Rincheval N, Daures J, Flipo R, Dougados M, Combe B (2020) Ten-year Analysis of the Risk of Severe Outcomes Related to Very Low-dose Glucocorticoids in Early Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 72(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/ten-year-analysis-of-the-risk-of-severe-outcomes-related-to-very-low-dose-glucocorticoids-in-early-rheumatoid-arthritis/>. Zugegriffen: 8 Mar 2021

Theo und Friedl Schöller-Preis für Altersforschung 2021

Die Theo und Friedl Schöller-Stiftung vergibt in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Altersmedizin im Klinikum Nürnberg im Jahr 2021 den

Theo und Friedl Schöller-Preis Schwerpunkt: Altersmedizin

Mit dem Theo und Friedl Schöller-Preis werden abgeschlossene wissenschaftliche Forschungsarbeiten aus den letzten beiden Jahren ausgezeichnet, die sich besonders mit den Belangen multimorbider, hochaltriger Menschen befassen und somit neue Aspekte in Forschung und Lehre eröffnen. Entscheidend ist der Innovationswert, der potentielle Benefit für Patienten und Personal sowie die wissenschaftlich-methodische Qualität. Eine Publikation ist nicht erforderlich.

Preisgeld: € 20.000,-
Ausschreibungsende: 16.06.2021

Bewerber können sich im deutschsprachigen Raum tätige (angehende) Wissenschaftler aus den Bereichen Medizin, Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie Geistes-, Pflege-, Sozialwissenschaften und der Gesundheitsökonomie. Die Bewerbung um den Theo und Friedl Schöller-Preis ist nur durch die Forscherin oder den Forscher selbst möglich. Es handelt sich um einen personenbezogenen Preis. Arbeiten von Gruppen können ebenfalls eingereicht werden, in diesem Fall muss die Einwilligung aller Beteiligten vorliegen.

Alle Vorschläge sind mit einem eigenständigen Antrag, einer Darstellung der wissenschaftlichen Arbeit bzw. der Publikation, der Kurzbiographie des Bewerbers sowie einer Empfehlung einzureichen. Jeder Bewerber oder jede Arbeitsgruppe darf im Rahmen der Ausschreibung nur eine Arbeit oder ein Forschungsprojekt vorlegen. Einzureichen ist ferner eine Versicherung, dass die Arbeit oder das Projekt nicht für eine andere Ausschreibung eingereicht oder vorgesehen ist oder von anderer Seite bereits ausgezeichnet wurde.

Die Arbeit soll zumindest in der Zusammenfassung in deutscher Sprache vorliegen. Der für die Bewerbung notwendige Leitfadentext ist auf der unten genannten Website abzurufen.

Form der Bewerbung:

- max. 10 Seiten Umfang (Darstellung der wissenschaftlichen Arbeit)
DIN A4, Schriftgröße 12 Pt., einzeiliger Zeilenabstand
.pdf-Format, alle Unterlagen in einem Dokument (max. 15 MB)
- Die Bewerbung ist in elektronischer Form unter folgender Adresse einzureichen:

Zentrum für Altersmedizin im Klinikum Nürnberg
z.Hd. Frau Elke Kaufmann
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1
90419 Nürnberg
Tel: 0911/398-3917
E-Mail: alterszentrum@klinikum-nuernberg.de
www.altersmedizin-nuernberg.de

Das Zentrum für Altersmedizin steht für Rückfragen gerne zur Verfügung.