

## **Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis**

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis als häufigste entzündliche Polyarthropathie stellt eine vielseitige Herausforderung für die umfassende multidisziplinäre Versorgung der Patienten dar.

Der vorliegende Therapiealgorithmus verfolgt das Ziel einer qualitativ hochwertigen medikamentösen Behandlung unter der Berücksichtigung einer rationalen Verordnungsweise. Dabei sind die ärztliche Hoheit und die Verantwortung bei der Verordnung voll gewahrt.

Aktuelle und wissenschaftlich fundierte Hilfestellungen zur rationalen Pharmakotherapie und Wirtschaftlichkeit erhält der Arzt zusätzlich über die Vertragssoftware (Anlage 12a Anhang 3) und ggf. über die Teilnahme an Qualitätszirkeln (gem. Anlage 2a).

Zunehmend wird eine differenzierte Arzneimitteltherapie durch die fortlaufende medizinische und pharmakologische Entwicklung notwendig und es wird vorausgesetzt, dass am Vertrag teilnehmende Ärzte bei der Entwicklung und Implementierung von Vertragserweiterungen zur rationalen Pharmakotherapie und Optimierung der Therapieadhärenz mitwirken.

Aufgrund der fortlaufenden Aktualisierungen der Fachinformationen wird in Bezug auf die Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf die jeweils gültige und aktuelle Fassung verwiesen.

## **Allgemeine Hinweise**

Zu Beginn der Therapie sollte ein realistisches Behandlungsziel festgelegt werden unter Berücksichtigung von:

- Komorbiditäten (Anlage 17, Kapitel IV „Modul Internistische Rheumatologie“)
- Krankheitsstatus (Dauer, Ausprägung, gesamtes psychosoziales Umfeld)

Zu unterscheiden ist zwischen einer:

- symptomatischen Therapie (vgl. Anlage 17 Anhang 12)
- krankheitsmodifizierenden Therapie (Abb.1)

Der frühe Einsatz einer krankheitsmodifizierenden Therapie nach Diagnosestellung ist zur Erreichung des Behandlungsziels Remission bzw. alternativ niedriger Krankheitsaktivität erforderlich.

Im Beratungsgespräch zur partizipativen Therapieentscheidung zwischen Rheumatologen und Patient wird empfohlen, folgende Punkte zu beachten:

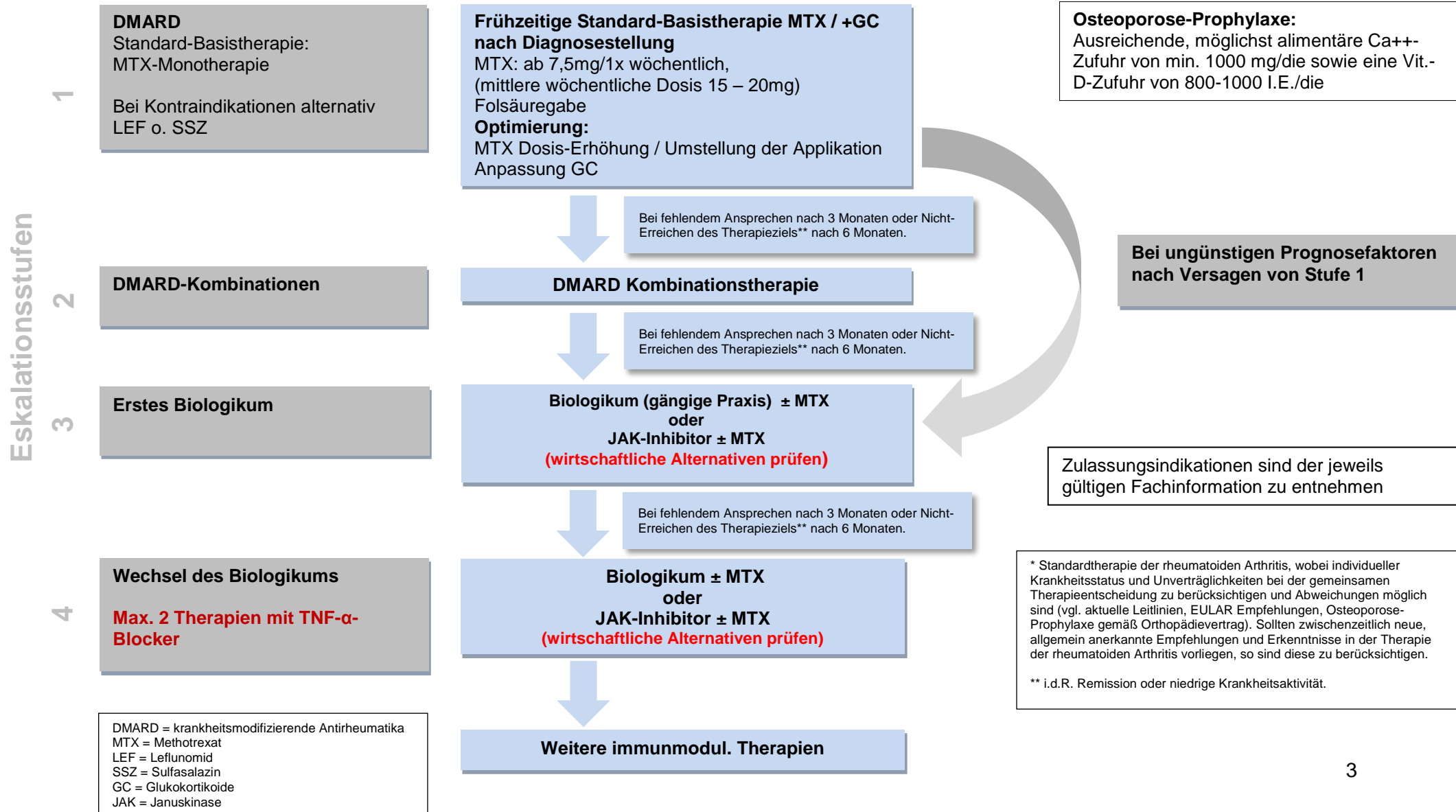
- das Anstreben einer höchstmöglichen Adhärenz
- die aktuelle Evidenz
- patientenindividuelle Aspekte zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie
- der rationale Einsatz der möglichen Therapieoptionen unter Beachtung von Rabattverträgen und ggf. biosimilaren Alternativen
- Therapiestrategien (Treat to Target, Tight Control bei aktiver Erkrankung)

## **Medikamentöse krankheitsmodifizierende Therapie**

Die medikamentöse Therapieempfehlung (Abb. 1) beruht auf den aktuellen deutschen (DGRh 2018) und internationalen Leitlinien (EULAR 2016) und ist als Standardtherapie der rheumatoiden Arthritis angedacht. Bei der gemeinsamen Therapieentscheidung zwischen Arzt und Patient sind individuelle Abweichungen beispielsweise durch Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen möglich.

Eine Eskalation der jeweiligen Therapiestufe ist bei fehlendem Ansprechen nach 3 Monaten oder Nicht-Erreichen des Therapieziels nach 6 Monaten in Betracht zu ziehen. Dem Patienten sollte die zu erwartende Dauer bis zum Wirkungseintritt verdeutlicht werden.

**Therapiealgorithmus Rheumatoide Arthritis\*  
 (Anlehnung an EULAR 2016 / AWMF- Leitlinie RA)**



## I. Stufe 1 – DMARD (First-Line-Therapie)

### **Standard-Basistherapie: MTX-Monotherapie**

- Ansprechzeiten: i. d. R. 4 - 8 Wochen
- Optimierung der MTX-Therapie bei guter Verträglichkeit und unzureichender Wirkung durch:
  - Dosissteigerung (Überschreitung der mittleren wöchentlichen Dosis nicht empfohlen)
  - Änderung der Applikationsart
  - Anpassung der Glukokortikoid-Begleittherapie
- Verbesserte Verträglichkeit durch Folsäuregabe
- Dosisanpassung bei verminderter Nierenfunktion
- Überprüfung eventueller medikamentöser Interaktionen in der Gesamtmedikation des Patienten wie z. B.: MTX+Metamizol, MTX+NSAR+PPI. Ggf. Dosisänderung oder Wirkstoffwechsel
- Glukokortikoide (i. d. R. Prednisolon):
  - Zur Überbrückung, bis DMARD-Wirkung einsetzt
  - Die Höhe der Dosierung sowie Applikationsart ist abhängig von:
    - Art und Schwere der Erkrankung
    - dem individuellen Ansprechen des Patienten
  - wirkstoffbezogene Dosisreduktion und Absetzen nach Eintritt der erwünschten DMARD-Wirkung
  - GC-Verordnungsdauer: max. 6 Monate, ggf. Osteoporoseprophylaxe (Vgl. Anl. 17, 18)
- Alternative Basistherapie: Leflunomid oder Sulfasalazin
  - Einsatz als Alternative bei Kontraindikation, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten gegen MTX (Anlage 17 Anhang 12)
  - die Auswahl des alternativen Wirkstoffes soll unter patientenindividuellen Aspekten stattfinden (z. B.: Krankheitsaktivität und -verlauf, bestehender Kinderwunsch, Komorbiditäten, Interaktionen)

## II. Stufe 2 – DMARD Kombinationen

Wenn das Therapieziel in Stufe 1 trotz optimierter DMARD-Therapie nicht erreicht werden kann, sollte bei prognostisch günstigen Faktoren eine DMARD-Kombinationstherapie eingesetzt werden (z. B.: MTX+LEF, MTX+SSZ) unter Beachtung möglicher additiver Nebenwirkungen (z. B.: hepatotoxische Effekte von MTX und LEF). Bei weiterhin unzureichendem Therapieerfolg nach 6 Monaten soll auf Stufe 3 eskaliert werden.

Nach Therapieversagen in der ersten Stufe und in Verbindung mit prognostisch ungünstigen Faktoren sollte direkt die Kombination eines Biologikums oder eines Jak-Inhibitors mit MTX in Betracht gezogen werden (Stufe 3).

Prognostisch ungünstige Faktoren sind u.a.:

- positive Rheumaserologie (RF, ACPA)
- hohe Entzündungsaktivität (BSG, CRP)
- Gelenkerosionen

### **III. Stufe 3 – Biologika (Erstanwendung) oder Jak-Inhibitor**

Eine Therapie mit Biologika sollte gemäß dem jeweiligen Zulassungsstatus nach Möglichkeit in Kombination mit MTX verordnet werden.

Alle Biologika sind aus qualitativer Sicht als gleichwertig zu betrachten. Übliche ärztliche Praxis ist es, initial einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor auszuwählen.

Bei der gemeinsamen Therapieentscheidung sollte neben medizinischen Kriterien auch die Wirtschaftlichkeit beachtet werden; so sind Rabattprodukte zu bevorzugen und Biosimilars als gleichwertige Alternativen zu den jeweiligen Bio-Originalen zu erwägen.

Studien zu Biosimilars belegen nicht nur die Gleichwertigkeit zum entsprechenden Bio-Original, sondern auch die Möglichkeiten zum „Switch“ ohne Wirkungsverlust. Bereits auf ein Bio-Original eingestellte Patienten können daher auf das entsprechende Biosimilar umgestellt werden (AkdÄ Leitfaden Biosimilars 2017).

Kernbotschaften für den Patienten während des Arzt-Patienten-Gesprächs zum Switch sind:

1. Prinzip der Biosimilarität
2. Äquivalente Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Biosimilars gegenüber den Originalen
3. Biosimilar Zulassungsprozess (EMA, klinische Studien)
4. Informationen zum pharmazeutischen Hersteller
5. Aufklären zu ggf. verändertem Aussehen, Anwendung etc. im Sinne einer höchstmöglichen Adhärenz
6. Unverändert weiter gültige generelle Aspekte einer Biologika-Therapie (Impfschutz, mögliche Nebenwirkungen, zuverlässige Anwendung etc.)

Bei der Anwendung von Biologika sind Nebenwirkungen und Kontraindikationen regelmäßig zu prüfen und ggf. bei relativen Kontraindikationen engmaschig zu verfolgen (z. B.: Verschlechterung einer bekannten Herzinsuffizienz unter TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, siehe Anlage 17)

Januskinase-Hemmer sind zur peroralen Behandlung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis Erwachsener neu im Handel. Folgen der Langzeitanwendung hinsichtlich Malignomen, Infektionen und kardiovaskulärer Schädigungen bleiben zu klären (Arznei-Telegramm 2017).

### **IV. Stufe 4 – Wechsel des Biologikums oder Jak-Inhibitor**

Beim primären Versagen eines Biologikums wird der Wechsel des Biologika-Wirkprinzips empfohlen.

Ausnahme: Ein zweiter TNF-alpha Hemmer kann bei Nicht-Ansprechen auf eine TNF- $\alpha$ -hemmende Ersttherapie wirksam sein. Grundsätzlich werden Therapieversuche mit höchstens zwei verschiedenen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren empfohlen.

Es wird erwartet, dass wirtschaftliche Alternativen in Stufe 4 bei der Therapieauswahl überprüft werden (rabattierte Arzneimittel, Biosimilars).

Bei Ausschöpfung der Therapieoptionen können in therapieresistenten Situationen alternativ weitere immunmodulatorische Alternativen zum Einsatz kommen (z. B.: Azathioprin, Ciclosporin A). Hierbei muss die Toxizität der einzelnen Wirkstoffe berücksichtigt werden.

### **Deeskalation**

Zum Therapieabbau stehen aktuell nur begrenzt wissenschaftliche Daten zur Verfügung. Bei stabiler Remission (EULAR 2016) kann in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die Möglichkeit einer Deeskalation in Erwägung gezogen werden.

Bei der Auswahl der Deeskalationsstrategie soll nach bestehenden Möglichkeiten das Wirtschaftlichkeitsgebot berücksichtigt werden (z. B. bei Dosisreduktion die Verfügbarkeit einer passenden Einzeldosisstärke überprüfen und Verwurf vermeiden oder die Applikationsintervalle vergrößern so genanntes „Spacing“) (EULAR 2016)

### **Literatur**

1. Fiehn, C., Holle, J., Iking-Konert, C. et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. Z Rheumatol (2018). <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0481-y>
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76:960-977
3. Krüger, K., Wollenhaupt, J., Albrecht, K., et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Z Rheumatol. 2012 Sep;71(7):592-603.
4. Fachinformation Decortin®, Stand September 2017
5. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Biosimilars, 1 Auflage; Version 1.1; August 2017
6. Arznei-Telegramm, a-t 07/2017; 48: 58-60; Juli 2017