

rheuma plus 2021 · 20:167–173  
<https://doi.org/10.1007/s12688-021-00427-w>  
 Angenommen: 25. März 2021  
 Online publiziert: 23. April 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



A. Kerschbaumer · D. Aletaha

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Behandlungsempfehlungen vs. Real-Life: Therapie der rheumatoiden Arthritis in Österreich

## Übergeordnete Behandlungsprinzipien

Die sog. „overarching principles“, grundlegende Behandlungsprinzipien der rheumatoiden Arthritis (RA), haben einen besonderen Stellenwert in der RA-Therapie. Diese werden von der EULAR Task Force besonders hervorgehoben als grundlegende Basis für die Therapie von RA-Patienten. Sie beruhen auf einer grundlegenden Haltung der Vernunft und sind damit (bewusst) nicht evidenzbasiert.

Besonders hervorzuheben ist das neu hinzugekommene Prinzip D, welches betont, dass Patienten im Laufe ihres Lebens auf multiple Therapiestrategien angewiesen sein können (■ Tab. 1).

## Behandlungsempfehlungen

Die Behandlungsempfehlungen folgen einem Schema, welches durch die verschiedenen Stadien der pharmakologischen Therapie der RA führt (■ Tab. 2).

**Empfehlung 1 (Diagnose+ Therapieeinleitung).** Die Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika („disease-modifying anti-rheumatic drugs“, DMARDs) soll sobald als möglich nach der Diagnose begonnen werden.

Wird die Diagnose einer RA gestellt, soll schnellstmöglich mit einer Therapie begonnen werden. Basistherapeutika (DMARDs) sind definiert als Therapeutika, welche direkt in den patho-

physiologischen Ablauf der chronischen Entzündung eingreifen, diesen hemmen und ein Fortschreiten von radiologischen Schäden der Gelenke, im Sinne von knöchernen (erosiven) Schäden und Knorpelschäden (messbar durch die Gelenkspaltverschmälerung), hemmen. Dies unterscheidet DMARDs von gewöhnlichen, nichtsteroidalen Antirheumatika. Eine frühe, optimale Therapie wirkt schnell, verbessert die klinische Symptomatik sowie die Lebensqualität der Patienten und vermeidet neben dem Fortschreiten von irreversiblen Gelenkschäden auch den längerfristigen Einsatz von Glukokortikoiden.

**Fallbeispiel:** Patientin E. P. (Bürokauffrau, 54 Jahre alt, keine Vorerkrankungen) wird bei ihrem Hausarzt vorstellig und klagt über neu aufgetretene, seit 2 Monaten bestehende Gelenkschmerzen und -schwellungen der Fingergrund- und Mittelgelenke des 2., 3. und 4. Fingers beidseits (symmetrisch), Morgensteifigkeit von 2–3 h und deutliche Einschränkung im beruflichen und privaten Alltag.

In der klinischen Tastuntersuchung zeigen sich die Gelenke geschwollen, im Labor ist das C-reaktive Protein leicht erhöht (2,1 mg/dl). Nach Bestimmung von Rheumafaktor (263 IU/ml) und Antikörper gegen citrullinierte Proteine (aCCP; > 340 U/ml) erfolgt eine Zuweisung zur Röntgenuntersuchung und zur rheumatologischen Spezialambulanz. Die Rheumatologin in der Ambulanz diagnostiziert eine rheumatoide Arthritis.

**Empfehlung 2 (Therapieziel).** Das Therapieziel ist die klinische, anhaltende Remission oder niedrige Krankheitsaktivität bei jedem Patienten.

Übernommen aus der Behandlung von Diabetes mellitus, hielt das Treat-to-target-Prinzip Einzug in die Rheumatologie und revolutionierte die Behandlung der RA. Es beruht auf der Erkenntnis, dass viele Patienten vormals zu spät auf eine ausreichend wirksame Therapie ein- bzw. umgestellt wurden.

Eine adäquate Krankheitsaktivitätsbestimmung ist dabei unabdinglich und anhand des Clinical Disease Activity Index (CDAI) auch einfach und ohne CRP-Bestimmung möglich. Für die Berechnung erfolgt eine schlichte Addition von: Anzahl der geschwollenen Gelenke (0–28) + Anzahl der schmerzhaften Gelenke (0–28) + Patientenselbsteinschätzung der Krankheitsaktivität (visuelle Analogskala 0–10) + Untersuchereinschätzung der Krankheitsaktivität (visuelle Analogskala 0–10).

» Das Therapieziel soll gemeinsam mit dem Patienten besprochen und festgelegt werden

Als Remission wird ein CDAI von  $\leq 2,8$  bezeichnet, als niedrige Krankheitsaktivität ein CDAI  $> 2,8$  und  $\leq 10$ . Das Therapieziel soll, basierend auf dem Behandlungsprinzip A, gemeinsam mit dem Patienten besprochen und festgelegt werden.

**Tab. 1** Übergeordnete Behandlungsprinzipien für die pharmakologische Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis. (Nach [1])

	Übergeordnete Behandlungsprinzipien	Shortcut
A	Die Therapie von RA-Patienten zielt auf die bestmögliche medizinische Behandlung ab und soll auf einer gemeinsamen Entscheidung, getroffen zwischen Patient und Rheumatologe, basieren	„Shared decision making“
B	Therapieentscheidungen beruhen auf der Krankheitsaktivität, Therapiesicherheit und anderen patientenbezogenen Faktoren (beispielsweise Komorbiditäten und radiographischer Progression)	Wirksamkeit, Sicherheit, individuelle Patientenfaktoren
C	Rheumatologen sind die Spezialisten, welche primär Patienten mit rheumatoider Arthritis behandeln sollten	Management durch Rheumatologen
D	Patienten bedürfen Zugang zu multiplen Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen aufgrund der Heterogenität der RA. Patienten benötigen möglicherweise multiple aufeinanderfolgende Therapien im Laufe ihres Lebens	Unterschiedliche Therapien im Laufe des RA-Verlaufs oft nötig
E	Die rheumatoide Arthritis ruft hohe individuelle, medizinische und gesellschaftliche Kosten hervor, welche vom behandelnden Rheumatologen bei der Behandlung bedacht werden sollen	Bedenke: Kosten

Hierbei sollen auch patientenbezogene Besonderheiten, wie beispielsweise Komorbiditäten, einbezogen werden. Dies erhöht das Verständnis der Patienten für die Erkrankung und verbessert optimalerweise auch die Compliance [4].

**Fallbeispiel:** Bei Vorstellung in der rheumatologischen Ambulanz erfolgt eine Untersuchung unserer Patientin E.P. – die Metakarpophalangeal(MCP)-Gelenke und proximalen Interphalangeal(PIP)-Gelenke 2–4 sind beidseits sowohl druck-schmerzhaft als auch in der Untersuchung synovitisch (weich/teigig) geschwollen. Die Patientin gibt ihre subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität mit 7,5 cm auf der visuellen Analogskala an, die Untersucherin bei 6,3 cm. Damit ergibt sich ein CDAI-Score von 12 (druck-schmerzhafte Gelenke) + 12 (geschwollene Gelenke) + 7,5 (Krankheitsaktivitätseinschätzung Patient) + 6,3 (Krankheitsaktivitätseinschätzung Untersucherin) = 37,8.

Im Röntgen der Hände und Vorfüße zeigt sich eine Erosion im Bereich des MCP 2 rechts. Die behandelnde Rheumatologin bespricht mit Frau E. P. die Grundzüge der Erkrankung und erläutert auch die Prinzipien der Krankheitsaktivität und wie diese gemessen wird. Da in Remission keine Langzeitschäden (im Sinne von weiteren Gelenkschäden) zu erwarten sind und Patienten eine ähnliche Lebensqualität zur gesunden Normalbevölkerung zu erwarten haben, einigen sich beide auf das Therapieziel Remission.

**Empfehlung 3 (Monitoring).** Kontrollen sollten bei aktiver Erkrankung regelmäßig (alle 1–3 Monate) erfolgen. Kommt es zu keinem ausreichenden Therapiean-

sprechen innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn bzw. Erreichen des Therapieziels innerhalb von 6 Monaten, sollte die Therapie angepasst werden.

Wie anhand der vorangegangenen Beispiele gezeigt, stellt die klinische Untersuchung in der Behandlung der RA einen Grundpfeiler dar. Die regelmäßige klinische Kontrolle soll sicherstellen, dass eine unwirksame Therapie bzw. eine persistierende hohe Krankheitsaktivität und auch Therapie Nebenwirkungen früh erkannt werden. So kann die Therapie, wenn notwendig, rechtzeitig adaptiert werden, ohne das Risiko, eine progressive und irreversible Gelenkschädigung zu übersehen [4].

### » Die klinische Untersuchung ist ein Grundpfeiler in der Behandlung der RA

**Empfehlung 4 (Erstlinientherapie):** Methotrexat sollte Teil der ersten Therapie-strategie sein.

Langjährige Erfahrung, aber auch die Evidenz aus modernen randomisierten Studien zeigt, dass die Therapie mit Methotrexat (MTX) einmal pro Woche eine sichere, wirksame und gleichzeitig kostengünstige Option der RA-Therapie darstellt, die (in Kombination mit kurzzeitigen Glukokortikoiden) modernen Biologikatherapien in der Erstlinie keineswegs nachsteht [5].

Einschleichende Dosierungen (z. B. 10 mg 1-mal/Woche) mit Steigerung bei guter Verträglichkeit und Abwesenheit von Nebenwirkungen nach einem Monat Therapie (auf z. B. 25 mg 1-mal/Woche)

sind gängige Praxis. Nebenwirkungen (Übelkeit, Unwohlsein, Stomatitis, Blutbildveränderungen, Transaminasenerhöhung, erhöhtes Infektionsrisiko, sehr selten: Pneumonitis) können auftreten und sollten im Rahmen von frühen Routinekontrollen überprüft und erkannt werden. Eine begleitende Therapie mittels Folsäure (z. B. 5 mg am ersten und zweiten Tag nach der MTX-Einnahme) sollen diese vermindern und werden daher in Kombination verordnet. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen besteht außerdem die Möglichkeit der subkutanen Verabreichung.

**Empfehlung 5 (Alternative Erstlinientherapie).** Bei Patienten mit einer Kontraindikation (oder früh auftretenden Unverträglichkeit) von Methotrexat soll eine Therapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin als Teil der ersten Therapie-strategie in Erwägung gezogen werden.

Treten bei der Therapie mit MTX genannte Nebenwirkungen frühzeitig auf, besteht die Möglichkeit, andere konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) als Alternative anzuwenden. Hierbei haben im Laufe der Zeit lediglich 2 Wirkstoffe ihren Stellenwert beibehalten können: Leflunomid und Sulfasalazin.

Zu bemerken sind häufige gastrointestinale Nebenwirkungen sowie ebenso die potenzielle Hepato- und Hämatotoxizität bei der Anwendung von Leflunomid. Sulfasalazin findet seine Anwendung insbesondere bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch – hier ist bei der Anwendung vor allem auf sehr seltene Hautreaktionen (im Sinne einer exfoliativen Dermatitis, eines Stevens-Johnson-

rheuma plus 2021 · 20:167–173 <https://doi.org/10.1007/s12688-021-00427-w>  
 © Der/die Autor(en) 2021

A. Kerschbaumer · D. Aletaha

## Behandlungsempfehlungen vs. Real-Life: Therapie der rheumatoiden Arthritis in Österreich

### Zusammenfassung

Das im Jahr 2019 erfolgte Update der EULAR-Behandlungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) umfasst einige Änderungen, welche vor allem auf neue pharmakologische Behandlungsalternativen (Januskinase-Inhibitoren), aber auch auf Erweiterungen der Therapiestrategien beruhen. Während die wissenschaftliche Evidenz und insbesondere die Anzahl der publizierten klinischen Studien stetig anwächst und nicht leicht überblickbar ist, war es stets ein wesentliches Ziel, die Anwendbarkeit der Empfehlungen in der klinischen Praxis in konkreten Schritten zu veranschaulichen. Beginnend mit der Therapieeinleitung nach Diagnosestellung, dem Therapieziel und dem Monitoring,

wird auf die Erstlinientherapie mittels konventioneller Basistherapeutika und Glukokortikoiden eingegangen. Basierend auf dem Vorliegen von schlechten prognostischen Faktoren wird in der Zweitlinientherapie entweder eine Biologika- bzw. gezielte synthetische Basistherapie (in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika) etabliert oder eine weitere konventionelle Basistherapie in Erwägung gezogen. Bei erneutem Fehlschlag der zielgerichteten Therapie wird auf ein anderes Wirkprinzip oder einen zweiten Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor gewechselt. In langanhaltender Remission soll die Therapie, beginnend mit den Glukokortikoiden, gefolgt von Biologika und gezielten synthetischen Therapien,

ausgeschlichen werden. Erst zuallerletzt soll die konventionelle Basistherapie beendet werden, mit dem höchsten Therapieziel der therapiefreien Remission. Diese Arbeit bietet einen Überblick über die Behandlungsempfehlungen der RA sowie auf jedes der übergeordneten Prinzipien („overarching principles“). Hierbei wird auf jede Empfehlung einzeln eingegangen und anhand eines konkreten Beispiels die Anwendung in der klinischen Praxis erläutert.

### Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Behandlung · Medikamentös · Krankheitsaktivität · Remission

## Treatment Recommendations vs. Real-Life: Treatment of Rheumatoid Arthritis in Austria

### Abstract

The 2019 update of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) management recommendations for pharmacological treatment of rheumatoid arthritis (RA) included several changes, mainly focusing on new treatment alternatives (especially Janus kinase inhibitors) but also updates on treatment and tapering strategies. As scientific evidence is rapidly evolving and very hard to keep up with, this article focuses on elucidating the management recommendations in clear language and applying them to daily clinical practice. Starting with the initial treatment after diagnosis of RA, treatment targets and

monitoring, first-line treatment strategies are discussed focusing on conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) and glucocorticoids. Based on the presence of poor prognostic factors, biological (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs; in combination with csDMARDs) are an established second-line therapeutic strategy. In the case of absence of these poor prognostic factors, a second csDMARD therapy should be considered. In patients with insufficient response to bDMARD therapy, another mode of action or a second tumor necrosis factor (TNF) inhibitor should be considered. If patients

reach the target of persistent remission, tapering of glucocorticoids, followed by b/tsDMARDs, may be considered. Lastly, csDMARD tapering can be considered to reach the final goal of drug-free remission. This article provides an overview of RA management recommendations, overarching principles as well as each recommendation in particular with examples based on a clinical case description.

### Keywords

Rheumatoid arthritis · Treatment · Pharmacotherapy · Disease activity · Remission

Syndroms, einer toxischen epidermalen Nekrolyse und DRESS) besonders hinzuweisen.

**Empfehlung 6 (Glukokortikoide).** Die kurzzeitige Anwendung von Glukokortikoiden (in verschiedenen Dosisschemata und Verabreichungsrouten) sollte bei Therapieeinleitung oder -wechsel von csDMARDs überlegt werden und so früh wie klinisch möglich ausgeschlichen werden.

Die kurzzeitige (!) Anwendung von systemischen Glukokortikoiden in Kombination mit MTX stellt die eigent-

lich empfohlene Erstlinienstrategie der EULAR dar. Außerdem kann bei einzelnen geschwollenen Gelenken eine intraartikuläre Glukokortikoidinjektion erfolgen.

Die Zeit bis zum durchschnittlich ein bis 3 Monate dauernden, vollen Wirkeintritt von csDMARDs (wie MTX) soll hierbei überbrückt und somit eine rasche Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht werden. Die Wichtigkeit des kompletten Ausschleichens der Glukokortikoid-Therapie soll aber deutlich betont werden.

Bekannte Langzeitnebenwirkungen (gestörte Glukosetoleranz, Hypertonie,

katabole Wirkung auf Muskel und Knochen, anabole Wirkung auf Adipozyten und Stammfettsucht, Hautatrophie, Katarakt) sollen hierbei unbedingt vermieden werden. Ein Wechsel auf andere Therapiealternativen ist bei unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs (siehe Empfehlung 7) einer langandauernden Glukokortikoid-Therapie eindeutig vorzuziehen.

**Fallbeispiel:** Frau E.P. erhält von ihrer behandelnden Rheumatologin noch am Tag der Diagnosestellung, nach Aufklärung über Wirkung und Nebenwirkungen, eine Verordnung von Methotrexat (begin-

**Tab. 2** Behandlungsempfehlungen für die pharmakologische Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis. (Nach [1])

#	Behandlungsempfehlung	Shortcut
1	Die Therapie mit DMARD soll sobald wie möglich nach der Diagnose begonnen werden	csDMARD frühestmöglich beginnen
2	Das Therapieziel ist die klinische, anhaltende Remission oder niedrige Krankheitsaktivität („low disease activity“, LDA) bei jedem Patienten	Treat-to-target-Ziel: Remission oder LDA
3	Kontrollen sollten bei aktiver Erkrankung regelmäßig (alle 1–3 Monate) erfolgen. Kommt es zu keinem ausreichenden Therapieansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn bzw. Erreichen des Therapieziels innerhalb von 6 Monaten, sollte die Therapie angepasst werden	Monitoring alle 1–3 Monate
4	Methotrexat sollte Teil der ersten Therapiestrategie sein	Erstlinie: MTX
5	Bei Patienten mit einer Kontraindikation (oder früh auftretenden Unverträglichkeit) von Methotrexat soll eine Therapie mit Leflunomid oder Sulfasalazin als Teil der ersten Therapiestrategie in Erwägung gezogen werden	MTX nicht möglich: Leflunomid oder Sulfasalazin
6	Kurzzeitige Anwendung von Glukokortikoiden (in verschiedenen Dosisschemata und Verabreichungsrouten) sollte bei Therapieeinleitung oder -wechsel von csDMARDs überlegt werden und so früh wie klinisch möglich ausgeschlichen werden	Kurzzeitig (!) Add-on Glukokortikoide
7	Wird das Behandlungsziel mit der ersten csDMARD-Therapiestrategie nicht erreicht, sollen in Abwesenheit von schlechten prognostischen Faktoren andere csDMARDs erwogen werden	Ziel nicht erreicht + gute Prognose: Erwäge andere csDMARDs
8	Wird das Behandlungsziel mit der ersten csDMARD-Therapiestrategie nicht erreicht, soll bei Vorliegen von schlechten prognostischen Faktoren ein biologisches DMARD oder ein „targeted synthetic DMARD“ zur Therapie hinzugefügt werden	Ziel nicht erreicht + schlechte Prognose: Add-on bDMARD oder tsDMARD
9	bDMARDs und tsDMARDs sollten mit csDMARDs kombiniert werden; bei Patienten die csDMARDs nicht als Komedikation verwenden können, haben IL6-Signalweg-Hemmer und tsDMARDs möglicherweise einen Vorteil verglichen mit anderen bDMARDs	b/tsDMARD in Kombination mit csDMARD
10	Wenn die Therapie mittels bDMARD oder tsDMARD fehlschlägt, soll eine Therapie mit einem anderen bDMARD oder tsDMARD in Erwägung gezogen werden; bei Versagen eines TNFi, ist ein Wechsel auf einen anderer Wirkmechanismus oder einen zweiten TNFi möglich	Ziel nicht erreicht: Wechsel bDMARD/tsDMARD
11	Wenn ein Patient in persistierender Remission ist, soll nach dem Ausschleichen von Glukokortikoiden das Ausschleichen von bDMARDs und tsDMARDs erwogen werden, besonders wenn diese Therapie mit einem csDMARD kombiniert wurde	Therapiereduktion in Remission: 1. Glukokortikoid 2. bDMARD/tsDMARD
12	Wenn ein Patient in persistierender Remission ist, kann das Ausschleichen der csDMARD-Therapie in Erwägung gezogen werden	Therapiereduktion in Remission: 3. csDMARD

nend mit 10 mg 1-mal/Woche), Folsäure (1-mal 5 mg, stets am ersten und am zweiten Tag nach der MTX-Einnahme) und Prednisolon (20 mg 1-mal täglich für 1 Woche; dann 15 mg 1-mal täglich für 1 Woche; dann 10 mg 1-mal täglich für 1 Woche; dann 5 mg 1-mal täglich für 2 Wochen; dann absetzen). Die Patientin wird in 3 Wochen zur Laborkontrolle wiederbestellt und kann, bei gutem unauffälligem Labor, anschließend die MTX-Dosis auf 25 mg 1-mal pro Woche erhöhen.

Im Rahmen der ersten Routinekontrolle, 1 Monat nach Therapiestart, berichtet die Patientin, bei zwar gutem Therapieansprechen (CDAI=8), über eine ausgeprägte Übelkeit bis 2 Tage nach der MTX-Einnahme. Außerdem berichtet sie von neu aufgetretenen offenen Stellen im Mund. Die Rheumatologin bespricht mit der Patientin die Notwendigkeit eines Therapiewechsels von MTX auf Leflunomid 10 mg 1-mal täglich. Eine erneute Laborkontrolle soll nach 4 Wochen erfolgen. Außerdem erhält die Patientin in

der Ambulanz einen Impfaufklärungsbogen, um eventuell ausstehende Impfungen über ihren Hausarzt aufzufrischen oder nachzuholen.

**Empfehlung 7 (csDMARDs Zweitlinie).**

Wird das Behandlungsziel mit der ersten csDMARD-Therapiestrategie nicht erreicht, sollen in Abwesenheit von schlechten prognostischen Faktoren andere csDMARDs erwogen werden.

In Abwesenheit von schlechten prognostischen Faktoren (wie hohen Antikörpertitern von Rheumafaktor und aCCP-Antikörpern, hohe Krankheitsaktivität, frühe erosive Röntgenschäden, unzureichende Wirksamkeit von ≥ 2 csDMARDs) kann und soll ein Add-on oder ein Wechsel auf ein anderes csDMARD überlegt werden.

**Empfehlung 8 (bDMARD/tsDMARD Zweitlinie).**

Wird das Behandlungsziel mit der ersten csDMARD-Therapiestrategie nicht erreicht, soll bei Vorliegen

von schlechten prognostischen Faktoren ein biologisches DMARD oder ein „targeted synthetic DMARD“ zur Therapie hinzugefügt werden.

Langjährige Erfahrung mit monoklonalen Antikörpern, welche durch Inhibition von proinflammatorischen Signalwegen der chronischen Entzündung zielgerichtet in den Krankheitsprozess eingreifen, hat die Therapie der RA in den vergangenen Jahrzehnten revolutioniert. Therapieziele wie der Tumornekrosefaktor alpha (Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Infliximab) oder dessen Rezeptor (Etanercept), der Interleukin-6-Rezeptor (Tocilizumab, Sarilumab), das CD80/86 Antigen (Abatacept) oder das CD20-Antigen (Rituximab) machen die Therapiemöglichkeiten vielfältig.

Hierbei gibt es zum momentanen Zeitpunkt keinen Hinweis auf bessere Wirksamkeit eines bDMARDs verglichen mit einem anderen [2]. Diese müssen intravenös oder subkutan verabreicht

werden und zeigen neben ausgezeichnete Wirksamkeit ein gleichzeitig gutes Sicherheitsprofil.

Als Alternative zu bDMARDs haben sich in den letzten Jahren sog. „targeted synthetic DMARDs“ (Januskinase-Inhibitoren: Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib) herausgestellt. Diese haben den Vorteil einer oralen Einnahme und eines schnellen Wirkeintritts bei jedoch gleichzeitig beobachteten erhöhten Raten von Herpes-Zoster-Infektionen und dem Risiko von thromboembolischen Ereignissen (Tofacitinib, Baricitinib), vor allem bei kardiovaskulärem Risikoprofil [3].

» Lebendimpfungen sind während laufender bDMARD und tsDMARD-Therapie kontraindiziert

Kontraindikationen wie eine bekannte Herzinsuffizienz (TNFi) oder eine Divertikulitis (IL6Ri) sind, wie auch gewisse potenzielle Nebenwirkungen, hierbei unterschiedlich je nach geplanter Therapie zu beachten. Eine aktive Infektion (z. B. Hepatitis, HIV) oder Krebserkrankung sowie eine latente Tuberkulose sollen jedenfalls vor Therapiestart mittels eines Interferon-gamma Release Assays ausgeschlossen werden. Zu beachten ist außerdem, dass Lebendimpfungen sowohl während laufender bDMARD- als auch tsDMARD-Therapie kontraindiziert sind.

**Empfehlung 9 (b/tsDMARD Kombination mit csDMARD).** bDMARDs und tsDMARDs sollten mit csDMARDs kombiniert werden; bei Patienten die csDMARDs nicht als Komedikation verwenden können, haben IL6-Signalweg-Hemmer und tsDMARDs möglicherweise einen Vorteil verglichen mit anderen bDMARDs.

Die Kombination von bDMARDs oder tsDMARDs mit csDMARDs (vorwiegend MTX) hat sich in klinischen Studien als vorteilhaft hinsichtlich der Wirksamkeit ohne nachteilige Auswirkungen auf die Sicherheitsdaten gezeigt. Bei Notwendigkeit einer Monothera-

pie scheinen IL6-Signalweg-Hemmer und manche tsDMARDs besser als die bDMARD-Monotherapie.

**Fallbeispiel:** *Zwei Monate nach Therapiewechsel auf Leflunomid wird Frau E.P. wieder zur nächsten Ambulanzkontrolle vorgestellt. Die Prednisolontherapie wurde von der Patientin beendet, die Leflunomidtherapie wird gut vertragen und die Laborkontrolle zeigt sich, bis auf ein leicht erhöhtes CRP (1,2 mg/dl), unauffällig.*

*Die Patientin klagt allerdings über weiterhin bestehende Gelenkschwellungen, welche objektiviert werden können (CDAI= 13,4). Bei Vorhandensein von hohem RF- und aCCP-Titern sowie der initial hohen Krankheitsaktivität und einer Erosion im Röntgen wird erneut ein Therapiewechsel besprochen und der Patientin zusätzlich zu Leflunomid Adalimumab (40 mg s.c. alle 2 Wochen) vorgeschlagen.*

*Die Impfauffrischungen durch den Hausarzt sind bereits erfolgt, ein Herzultraschall zeigt sich unauffällig. Bei ansonsten unauffälliger Krankheitsgeschichte, Ausschluss einer latenten Tuberkulose durch negativen IGRA-Test und unauffälligem Lungenröntgen oder aktiven Infektion (Hepatitis, HIV) kann mit der Therapie begonnen werden.*

**Empfehlung 10 (b/tsDMARD Versagen).** Wenn die Therapie mittels bDMARD oder tsDMARD fehlschlägt, soll eine Therapie mit einem anderen bDMARD oder tsDMARD in Erwägung gezogen werden; bei Versagen eines TNFi ist ein Wechsel auf einen anderer Wirkmechanismus oder einen zweiten TNFi möglich.

Nach unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD/tsDMARD ist der Wechsel auf eine Therapie mit einem anderen Wirkmechanismus empfohlen. Ein einmaliger Wechsel eines TNFi zu einem anderen TNFi ist prinzipiell ebenso möglich. Hierbei gibt es jedoch keine Evidenz für eine bessere Wirksamkeit eines bDMARDs bzw. tsDMARDs gegenüber eines anderen.

**Fallbeispiel:** *Nach nun 1-jähriger erfolgreicher Therapie mit Adalimumab 40 mg s.c. + Leflunomid erfolgt eine außerplanmäßige Vorstellung von Frau E.P. im Rahmen eines Krankheitsschubes mit*

**Webcast: Upadacitinib Stellenwert des neuen JAK-Inhibitors in der RA-Therapie**

Therapieziel bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist die Remission oder wenigstens eine niedrige Krankheitsaktivität. In diesem Webcast präsentieren Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar, Rheumatologie Sanatorium Hera, Wien, und Priv.-Doz. Dr. Burkhard Leeb, Hollabrunn, Daten zu Upadacitinib und diskutieren, wann der JAK-Inhibitor in der rheumatologischen Praxis optimal eingesetzt werden kann.

<http://bit.ly/Webcast-Rinvoq>



Studiendaten der Phase-III-Studien zeigen, dass 15 mg Upadacitinib täglich in der Anwendung ähnlich sicher sind wie Adalimumab. Bezüglich der Effektivität zeigt sich die Kombination Upadacitinib + Methotrexat der Kombination Adalimumab + Methotrexat überlegen und kann signifikant häufiger eine niedrige Krankheitsaktivität und Remission erzielen. In den EULAR-Empfehlungen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) sind Januskinase(JAK)-Inhibitoren und Biologika daher inzwischen gleichgestellt. Seit 1. August ist Rinvoq® in den hellgelben Bereich des österreichischen Erstattungskodex aufgenommen und kann sofort nach Methotrexat-Versagen zum Einsatz kommen.



Mit freundlicher Unterstützung der AbbVie GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite A10

starken Gelenkschmerzen und ausgeprägter Morgensteifigkeit. Bei multiplen geschwollenen Gelenken beträgt der CDAI der Patientin 25,7 und die Rheumatologin erwägt eine erneute Umstellung auf ein alternatives Wirkprinzip.

Nach Abwägen der verschiedenen Möglichkeiten und Wirkprinzipien entscheidet sich die Patientin schlussendlich für eine Therapie mit Tocilizumab 162 mg s.c. einmal pro Woche. Zusätzlich solle die Patientin erneut 20 mg Prednisolon (in ausschleichender Dosierung) über 4 Wochen einnehmen.

**Empfehlung 11 (Remission – Ausschleichen bDMARD/tsDMARD):** Wenn ein Patient in persistierender Remission ist, soll nach dem Ausschleichen von Glukokortikoiden das Ausschleichen von bDMARDs und tsDMARDs erwogen werden, besonders wenn diese Therapie mit einem csDMARD kombiniert wurde.

Sind Patienten in langanhaltender Remission ( $CDAI \leq 2,8$ ), sollte gemeinsam überlegt werden, die Therapie zu reduzieren. Nach Ausschleichen der Glukokortikoide sollte die Dosis bzw. der Injektionsabstand von ts- bzw. bDMARDs reduziert werden. Patienten sollten hierbei über das Risiko aufgeklärt werden, dass es hierunter zu einem Krankheitsschub kommen kann, wobei die meisten Patienten nach Re-Induktion bzw. Rückkehr zur vorigen Dosierung wieder die Remission erreichen. Die csDMARD-Therapie soll jedoch fortgeführt werden, da die Weiterführung das Schubrisiko klar reduziert.

**Empfehlung 12 (Remission – Ausschleichen csDMARD).** Wenn ein Patient in persistierender Remission ist, kann das Ausschleichen der csDMARD-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bei hohen beobachteten Relaps-Raten im Rahmen von kompletter Therapiebeendigung ist hier die Empfehlung vorsichtiger formuliert. Therapiefreie Remission ist jedoch ein für gewisse Patienten erreichbares Ziel, wobei eine klare Vorhersage von Schüben und Schubwahrscheinlichkeiten nach wie vor nicht möglich ist.

**Fallbeispiel:** Frau E.P. äußert im Rahmen der Routinekontrolle bei ausgezeichnete Lebensqualität und kompletter Remission seit 6 Monaten nach Beginn mit der Tocilizumabtherapie den Wunsch der Therapiereduktion. Nach Aufklärung, dass dieses Vorgehen von der zugelassenen Dosierung abweicht und somit als experimentell anzusehen ist, sowie über das potenzielle Risiko eines Schubes und die Notwendigkeit der Fortführung der Therapie mittels Leflunomid, werden die Injektionszeiträume initial auf alle 2 Wochen (für 2 Monate) verlängert, dann auf alle 3 Wochen (für 2 Monate) mit anschließendem Absetzen der Tocilizumabtherapie.

Weitere 6 Monate später besucht die Patientin erneut die Ambulanz und berichtet, die Leflunomidtherapie selbstständig vor 3 Monaten abgesetzt zu haben. Bei vollständiger klinischer Remission der Erkrankung der Patientin ( $CDAI = 0$ ) verzichtet die behandelnde Rheumatologin diesmal auf die routinemäßige Laborkontrolle, terminiert den nächsten Kontrolltermin inkl. Röntgenkontrolle der Hände, Vorfüße und HWS in 6 Monaten und freut sich gemeinsam mit der Patientin über den Behandlungserfolg.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. A. Kerschbaumer

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
andreas.kerschbaumer@meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Kerschbaumer gibt Beratungstätigkeit und speakers bureau für Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Lilly, Gilead, Merck Sharp and Dohme, Novartis und Pfizer an. D. Aletaha gibt Beratungstätigkeit und speakers bureau für Abbvie, Amgen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz sowie Zuschüsse von Abbvie, Amgen, Lilly, Novartis, Roche, SoBi und Sanofi an.

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.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative

Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

- 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS et al (2020) Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 79:744–759. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216656>
- Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS et al (2020) Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 79:760–770. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216653>
- 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>
- Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A et al (2020) Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ* 371:m4328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4328>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

