

4.1 Antirheumatika – DMARDs

Unter DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, sog. Basistherapeutika) wird eine Gruppe von Medikamenten gefasst, die, über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen einer Gelenkerstörung vorbeugen bzw. diese verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Im Gegensatz zu einer symptomatischen Therapie soll eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes erzielt werden.

Die Wirkung nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt verzögert ein, der Zeitraum bis zum Wirkeintritt beträgt 4–16 Wochen.

Tabelle 3 enthält die zusammengefassten Informationen zu den zum Zeitpunkt des Erscheinens der Leitlinie in Deutschland zugelassenen Substanzen. Die häufigen unerwünschten Wirkungen sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind den im Anhang beigefügten Therapieüberwachungsempfehlungen zu entnehmen. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen für alle Substanzklassen entsprechende Patienten-Informationsbögen zur Verfügung.

Tabelle 3. Disease Modifying Drugs

Wirkstoff	Präparate Handelsnamen u. a.	Wirkebeginn nach	Studien frühe RA (Mono- und Kombinations-Therapie)
■ Adalimumab	Humira	2–3 Wochen	[93]
■ Anakinra	Kineret	2 Wochen	
■ Antimalariamittel	Quensyl	3–6 Monaten	[29, 49, 50, 51, 52, 53]
– Hydroxychloroquin (HCQ)	Resochin		
– Chloroquin (CQ)	Weimer quin		
■ Azathioprin (AZA)	Azafalk Azamedac Azathiodura Colinsan Imurek Zytrim	4–8 Wochen	

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Präparate Handelsnamen u. a.	Wirkbeginn nach	Studien frühe RA (Mono- und Kom- binations-Therapie)
■ Cyclosporin	Cicloral Sandimmun optoral Sandimmun Immunosporin	4–8 Wochen	[54, 55]
■ D-Penicillamin (D-Pen)	Metalcaptase	3 Monaten	[49]
■ Etanercept	Enbrel	1–2 Wochen	[56]
■ Infliximab	Remicade	2–3 Wochen	
■ Leflunomid	Arava	4–6 Wochen	
■ Methotrexat (MTX)	Lantarel Metex Methotrexat Lederle MTX Hexal	4–8 Wochen	[50, 52, 55, 57–61]
■ orales Gold Auranofin	Ridaura	3 Monaten	[25, 33, 49]
■ parenterales Gold Natriumthiomalat	Tauredon	3 Monaten	[34, 49, 50, 54, 57, 58]
■ Sulfasalazin (SSZ)	Azulfidine RA, Pleon RA, Sulfasalazin-Heyl, Sulfasalazin medac	4–12 Wochen	[29, 52, 55, 59–63]

4.1.1 Evaluation – Übersicht

Der lange und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Üblicherweise erfolgt die Beurteilung der Effektivität einer DMARD-Therapie bezüglich folgender Bereiche: Krankheitsaktivität (DAS), Funktionalität (FFBH, HAQ), Lebensqualität (SF-36, Patientenselbst einschätzung) und radiologische Progression.

Zur Beurteilung der Effektivität einer DMARD-Therapie im Rahmen klinischer Studien haben sich die „response“ Kriterien des American College of Rheumatology durchgesetzt. Für den klinischen Alltag empfiehlt sich für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der Einsatz des DAS (s. Anhang): Ziel der Therapie einer frühen RA mit DMARDs ist eine dauerhafte Remission der Erkrankung, z. B. dokumentiert über einen $DAS_{28} < 2,6$.

Auch wenn aus ethischen Gründen nur ältere Studien zur Verfügung stehen, ist die Wirksamkeit von DMARDs im Vergleich zu Placebo belegt [64–71; ⇒ alle 1++].

Eine bereits 1990 veröffentlichte Metaanalyse untersucht die Wirksamkeit von 6 klassischen DMARDs anhand der Anzahl geschwollener Gelenke, der Griffstärke und der BSG; alle Substanzen sind der reinen Placebogabe überlegen [72 \Rightarrow 1+].

Weitere Evidenz, die den Gebrauch von DMARDs unterstützt, resultiert aus Kohortenstudien. Der vermehrte Gebrauch von DMARDs ist eng mit besseren Werten des long-term disability index korreliert [36 \Rightarrow 2+]. Für Methotrexat gibt es Anhaltspunkte, dass es die Mortalität von Patienten mit RA senkt [73 \Rightarrow 2+, 74 \Rightarrow 3].

4.1.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns

Es gibt Hinweise darauf, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMARDs die Prognose der RA günstig beeinflusst. Patienten im frühen Stadium der RA sprechen besser auf die Therapie an. Ein längerer Krankheitsverlauf vor Beginn der ersten Therapie hat zwar keinen Einfluss auf die erzielte Symptomreduktion oder auf die Akute Phase-Antwort, aber einen negativen Effekt auf den Funktionsstatus. Dieser Effekt lässt sich über einen Zeitraum von 5 Jahren nachweisen.

A	Die medikamentöse Therapie der RA sollte von Beginn an mit einem DMARD durchgeführt werden.	Level 1+ \Rightarrow [33, 34, 50, 82, 83, 175]
----------	---	---

B	Ein möglichst früher Beginn der Therapie ist entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkung.	Level 2+ \Rightarrow [21, 22, 25, 26, 35] Level 3 \Rightarrow [36, 189, 201]
----------	---	---

■ Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer

Zwar wird eine Remission nicht bei allen Patienten erreicht, die Prognose kann jedoch durch eine optimierte Therapie entscheidend verbessert werden [187, 195]. Hierzu zählen neben einem frühen Beginn eine konsequente Überprüfung des Ansprechens (in der Regel in dreimonatigen Abständen mittels DAS) und ggf. eine Modifizierung der Therapie in Form von Eskalation (bei noch nicht optimalem Ansprechen) bzw. De-Eskalation (bei erreichter Remission). Eine Beendigung der Therapie aus dem Grund „Heilung“ ist allerdings selten. Wenn bei eingetretener Remission ein DMARD-Absetzversuch unternommen wird, muss nachfolgend weiter eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Zwei randomisierte placebo-kontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der DMARD-Therapie [82, 83 \Rightarrow beide 1+]. In beiden Studien ist der Effekt der Immunmodulation eindeutig. Werden bei Patienten,

die bereits seit 5 Jahren eine Therapie mit DMARDs erhalten, diese abgesetzt, erleiden 38% innerhalb eines Jahres ein Rezidiv verglichen mit 22% der Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wird [82].

Im Durchschnitt verbleibt ein Patient ca. 10 Monate auf einer bestimmten DMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wird. Ursache für das Umsetzen können ein Wirkverlust und/oder unerwünschte Wirkungen sein [72, 84]. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem vertretbaren, über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet [84 ⇒ 2+, 85 ⇒ 1-].

A	Zur kontinuierlichen Unterdrückung der Krankheitsaktivität soll die Therapie mit DMARDs dauerhaft fortgesetzt, regelmäßig überprüft und ggf. modifiziert werden.	Level 1+ ⇒ [82, 83, 187, 195]
----------	--	-------------------------------

4.1.3 Wirksamkeit¹

■ DMARD – Monotherapie

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1990 ergab, dass die Wirksamkeit von Sulfasalazin, intramuskulär appliziertem Gold, D-Penicillamin und Methotrexat vergleichbar ist [72 ⇒ 1-]. In diese Auswertung wurden alle bis dahin erschienenen vergleichenden Studien eingeschlossen, eine gesonderte Auswertung der Patienten im frühen Stadium der RA erfolgte dabei nicht.

■ **Frühe RA** (s. auch Tabelle 5 im Anhang 6). Die vorliegenden randomisierten Studien zeigen hinsichtlich des Erzielens einer Response eine vergleichbare Wirksamkeit von Methotrexat und parenteralem Gold, und Chloroquin und Cyclosporin. Hydroxychloroquin und Auranofin sind Penicillamin, Sulfasalazin und Methotrexat unterlegen [29, 49, 53, 57]. Die Hinweise auf eine schwächere Wirksamkeit des HCQ und des Auranofin werden durch Studien unterstützt, in denen die radiologische Progression gemessen wird. SSZ ist HCQ überlegen, kein Unterschied besteht zwischen parenteralem Gold und Cyclosporin bzw. parenteralem Gold und MTX [51, 54, 58]. In einer randomisiert-kontrollierten Vierarmstudie erreichten unter den mit MTX-Monotherapie beginnenden Patienten rund 40% das Therapieziel „Remission“ [187]. Leflunomid ist nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA, zum Wirksamkeitsnachweis bei RA in späteren Stadien liegen vier vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vor [86–89 ⇒ alle 1+] (s. Tabelle 6 im Anhang 6).

■ **Fazit.** Nach den vorliegenden Daten können alle DMARDs als wirksam bei der frühen RA gelten, wobei Chloroquin, HCQ und Auranofin als schwächer wirksam eingeschätzt werden, MTX ist die im Ersteinsatz am häufigsten verwendete Substanz.

¹ Detaillierte Informationen zu den im Folgenden zitierten Studien sind den Tabellen 5–9 im Anhang 6 zu entnehmen

■ DMARD – Kombinationstherapie

Inwieweit die Therapie der RA bereits von Beginn an mit einer Kombination mehrerer DMARDs begonnen werden sollte, ist umstritten (s. hierzu Tabelle 8 im Anhang 6). Eine Metaanalyse [98 ⇒ Level 1+] aus den Anfängen der Kombinationstherapien zeigt eine Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien lediglich hinsichtlich der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke. Eine Übersichtsarbeit zum Thema verzichtet bewusst auf eine gemeinsame statistische [99 ⇒ Level 1+] Auswertung, da die Unterschiede zwischen den Studien groß sind. Eine aktuelle Metaanalyse, die aufgrund der Heterogenität der verwendeten primären Zielkriterien der Studien das Ansprechen einer Therapie an der Zahl der Therapieabbrecher wegen Ineffektivität abschätzt, zeigt einen Benefit der Kombinationstherapie bei leicht erhöhter Toxizität [194].

Die Kombination von SSZ und MTX zeigt gegenüber Monotherapie mit einer der beiden Substanzen keinen Vorteil [59, 60]. Gleiches gilt für die Kombination aus MTX und Cyclosporin gegenüber einer SSZ-Monotherapie [55]. SSZ plus MTX plus HCQ plus Prednison ist der alleinigen Gabe von SSZ oder MTX bezüglich der Rate an Remissionen nach 2 Jahren überlegen [52]. Eine offene Nachbeobachtung dieser Patienten bietet auch nach 5 Jahren noch deutliche Vorteile für die initiale Kombinationsgruppe [182, 188]. Deutliche Überlegenheit zeigt sich auch für ein Therapieregime, welches initial neben SSZ und MTX zusätzlich eine hoch dosierte Prednisolongabe enthält. In den ersten sechs Wochen beträgt die kumulative Dosis – für den einzelnen Patienten – 1190 mg Prednisolon. Die Krankheitsaktivität, gemessen mit einem gepoolten Index, ist nach 52 Wochen in der Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant geringer als in der Monotherapiegruppe [61]. Eine offene Nachbeobachtung der Patienten ergibt Hinweise auf einen anhaltenden Benefit [100].

In einer randomisiert-kontrollierten Vierarmstudie zeigt die Gruppe mit initialer Kombination SSZ + MTX + hoch dosiertes Prednisolon eine raschere sowie stärker destruktionsbremsende Wirkung als die 2 mit MTX mono beginnenden Gruppen [187].

■ **Fazit.** Die Bedeutung der DMARD-Kombinationstherapie bei der frühen RA ist nach wie vor umstritten, der routinemäßige Einsatz als Ersttherapie dementsprechend nicht zu empfehlen. Eindeutige Belege für eine Überlegenheit gegenüber einer DMARD-Monotherapie bei Ersteintritt ergeben sich bisher nur für den Vergleich mit SSZ als Startsubstanz und/oder bei Verwendung einer hohen Corticoiddosis als Kombinationspartner. Zum Vergleich von DMARD-Kombinationen mit Biologika bei früher RA existieren bisher keine ausreichenden Daten.

A	Entscheidend für die Prognose der Erkrankung ist von Beginn an die engmaschige Kontrolle der Krankheitsaktivität; ein nicht ausreichendes Ansprechen sollte umgehend zu einer Therapiemodifikation führen. Dabei kann ein frühzeitiger Einsatz von Kombinationen sinnvoll sein.	Level 1+ ⇒ [187, 194, 195]
----------	---	-------------------------------

4.1.4 Biologicals (s. auch Tabelle 7 im Anhang 6)

Zu den in Deutschland für die RA zugelassenen Biologicals gehören TNF- α -inhibierende Substanzen (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) und IL-1-Effekte blockierende Therapeutika (Anakinra).

Die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab sind bei Patienten indiziert, die nur unzureichend auf eine Therapie mit DMARDs einschließlich MTX angesprochen haben. Gleiches gilt auch für den monoklonalen Antikörper Adalimumab.

Anakinra ist ein humaner Interleukin-Rezeptorantagonist, der für die Kombinationstherapie mit MTX bei Patienten zugelassen ist, die unzureichend auf MTX allein ansprechen.

■ **Infliximab.** Zum Wirksamkeitsnachweis von Infliximab in der Therapie der RA liegen 2 randomisierte kontrollierte Studien und eine Auswertung der Daten nach weiteren 6 Monaten vor [90–92 \Rightarrow alle 1+]. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine MTX-Therapie ansprechen, ist die Kombination mit Infliximab einer Fortführung der Monotherapie mit MTX überlegen. Bei Patienten mit früher RA hat sich Infliximab in Kombination mit MTX in einer randomisierten Studie im Vergleich zur MTX-Monotherapie klinisch und radiologisch als überlegen erwiesen [184]. Es gibt erste Hinweise auf die Induktion einer Remission [192].

■ **Adalimumab.** Für die Kombination mit MTX zeigt sich gegenüber alleiniger MTX-Gabe nach 24 Wochen ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Ansprechrate, untersucht an Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium [93 \Rightarrow 1+]. Wie Infliximab hat auch Adalimumab in Kombination mit MTX in einer randomisierten Studie im Vergleich zur MTX-Monotherapie klinisch und radiologisch eine überlegene Wirkung gezeigt [185].

■ **Etanercept.** Im frühen und fortgeschrittenen Stadium ist die Wirksamkeit von Etanercept der einer MTX-Therapie vergleichbar. Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Gabe von Etanercept einer Placebothherapie und die Kombination mit MTX sowohl der alleinigen MTX-Gabe als auch der Monotherapie mit Etanercept überlegen [56, 94, 95 \Rightarrow alle 1+, 175 \Rightarrow 2+].

■ **Anakinra.** Neben der Überlegenheit gegenüber der Placebo-Therapie ist die Gabe von Anakinra auch in Kombination mit MTX gegenüber alleiniger MTX-Therapie untersucht, allerdings sind die Ergebnisse nicht ganz eindeutig [96, 97 \Rightarrow beide 1+].

Die Datenlage rechtfertigt zum jetzigen Zeitpunkt keine endgültige Empfehlung im Vergleich mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapieformen. In der Therapie der frühen RA ist Anakinra bisher nicht untersucht.

■ **Fazit.** Alle 3 TNF-Inhibitoren haben bei früher RA eine gute Wirksamkeit bewiesen. In Kombination mit MTX liegt diese Wirksamkeit klinisch und bezüglich der radiologischen Progression deutlich über der einer MTX-Monotherapie. Vergleiche mit anderen DMARD-Monotherapien oder DMARD-Kombinationen fehlen bisher.

A	Bei Patienten, die auf die DMARD-Therapie nicht ausreichend ansprechen, ist der Einsatz eines TNF-Inhibitors sinnvoll.	Level 1+ ⇒ [90, 91]
----------	--	------------------------

4.1.5 Toxizität – Infektionen/Tumoren unter Biologicals

Zur Toxizität liegt eine initiale Metaanalyse von Felson vor, welche 71 Studien mit insgesamt 129 Behandlungsgruppen umfasst [72]. Im Verlauf eines Jahres bricht nahezu ein Drittel der Patienten (30,3%) die Therapie ab. Bei der Hälfte ist Toxizität die Ursache. In dieser Metaanalyse sind die toxischen Nebenwirkungen und die Abbruchraten unter parenteralem Gold häufiger als unter den übrigen Substanzen. Antimalariamittel und Auranofin zeigen relativ geringe Toxizität. In einer weiteren Metaanalyse aktualisieren die Autoren ihre ursprüngliche Studie, indem sie die nach 1990 publizierten Studien und Studien mit Azathioprin in die Auswertung miteinbeziehen [101].

Hydroxychloroquin geht mit der geringsten Toxizität einher, bei allerdings nur moderater Wirksamkeit. Für Methotrexat ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis am besten. Sulfasalazin reicht nahe an Methotrexat heran, geht aber mit einer geringfügig höheren Toxizität einher.

Für Leflunomid und die Biologicals liegen bisher deutlich weniger Daten bezüglich möglicher Störeffekte vor, insbesondere bezüglich der Langzeitanwendung. Diese Unsicherheit ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Folsäure (1 mg/Tag) und Folsäure (2,5 mg/Woche) verringern die Häufigkeit von Leberwerterhöhungen unter MTX und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen [102 ⇒ 1+]. Die Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung von gastrointestinalen Schleimhautschäden sind widersprüchlich [102, 103 ⇒ 1+]. Bei Therapie mit TNF-Inhibitoren ist mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen. Schwere Infektionen sind sehr selten, können im Einzelfall aber ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen [196, 197].

■ Spätschäden

Bei der Auswahl der geeigneten Substanz aus der Gruppe der DMARDs muss das Risiko einer unkontrollierten Krankheitsaktivität, welche zu weiteren Schäden führen kann, gegenüber dem Risiko kumulativer oder später Toxizität der Arzneimittel abgewogen werden.

Das Risiko der Entwicklung von Malignomen unter Therapie mit Immunsuppressiva ist Gegenstand von Beobachtungsstudien, die Ergebnisse sind schwer interpretierbar. Insbesondere wird die Aussage dadurch erschwert, dass Patienten mit RA im Verlaufe ihrer Erkrankung unterschiedlichste DMARDs und NSAR erhalten und das Risiko bestimmter Malignome bereits durch die Erkrankung als solche erhöht zu sein scheint [104–106] und darüber hinaus auch mit dem Schweregrad der RA korreliert [198].

4.1.6 Wahl der Basistherapie

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen DMARDs für die frühe RA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ kurzfristigen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung [190, 191]. Es gibt jedoch Hinweise, dass im Frühstadium der RA auch scheinbar weniger effektive Substanzen eine gute Wirksamkeit entfalten. Entscheidend ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität durch die DMARD-Therapie.

<input checked="" type="checkbox"/>	Die Patienten sollten über Nutzen und Risiko der einzelnen DMARDs beraten werden und darüber hinaus noch weiteres schriftliches Informationsmaterial erhalten. ⇒ s. Patienteninformation aus den Therapieüberwachungsbögen im Anhang 8
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Therapieüberwachung sollte im Hinblick auf anhaltende Wirksamkeit regelmäßig erfolgen. Hierzu eignet sich der Disease Activity Score (DAS ₂₈).
<input checked="" type="checkbox"/>	Es sollte eine Therapieüberwachung im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen erfolgen (s. Therapieüberwachungsbögen im Anhang 8). Die notwendigen Informationen sollten auch dem Patienten zur Verfügung stehen.
<input checked="" type="checkbox"/>	Methotrexat wird heute aufgrund raschen Wirkbeginns, bester Langzeit-Compliance, gesichertem Nachweis von Destruktionsbremsung und Mortalitätsverringering und Kostengünstigkeit bei aktiver RA bevorzugt als erste DMARD-Therapie eingesetzt. Darüber hinaus ist es der meistverwendete Partner in DMARD-Kombinationen.

4.2 Corticoide

4.2.1 Symptomatischer Effekt

Die Cortison-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung gut etabliert [107]. Der Effekt setzt in der Regel rasch ein. Daher ist die überbrückende Gabe von Cortison eine Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der verzögerte Effekt der DMARDs einsetzt; der symptomatische Effekt ist dem der NSAR überlegen [108 ⇒ 1++]. Nach Absetzen besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes [109].

Für Patienten mit früher RA ohne vorherige Therapie mit DMARDs ist beschrieben, dass der symptomlindernde Effekt von Cortison im Laufe der Zeit nachlässt, so dass nach einem Jahr gegenüber den Patienten, die kein Cortison erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtfunktionalität feststellbar ist. Kraft beim Faustschluss und radiologische Progression unterschieden sich signifikant [110 ⇒ 1+].

A	Die zusätzliche Gabe einer niedrigdosierten Cortison-Therapie ist geeignet, die Krankheitsaktivität bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie zu unterdrücken.	Level 1+ ⇒ [61, 108, 111]
----------	--	---------------------------

4.2.2 Akute-Phase-Reaktion

In vielen Studien ist der Effekt der Corticoide durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Substanzen, die bekanntermaßen die Akute-Phase-Reaktion beeinflussen, verwischt. Verglichen mit Placebo erbringt hier die zusätzliche Gabe niedrig-dosierten Cortisons ein schnelleres Ansprechen [61, 111 ⇒ 1+].

4.2.3 Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der Cortison-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird [112 ⇒ 1-], konnte bisher kein objektivierbarer Langzeitnutzen nachgewiesen werden. Neuere Studien, welche den gut validierten HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 4) [76] zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen „step-down“ Cortison-Gabe [61 ⇒ 1+]. Die Verbesserung der HAQ-Werte, die durch die zusätzliche Gabe von Cortison erreicht wird, ist nach einem Jahr nicht mehr signifikant; nach 15 Monaten lässt sich kein Unterschied mehr nachweisen [111 ⇒ 1+]. Bisher untersucht keine kontrollierte Studie, welche Auswirkungen eine Cortison-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat.

4.2.4 Radiologische Progression

Oral verabreichtes Cortison verzögert relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkerzstörung. Nach Absetzen der Cortison-Therapie schreitet die Progression der Gelenkerzstörung fort [110, 111, 113 ⇒ alle 1+, 112 ⇒ 1-].

In den meisten Studien wird Cortison in einer Dosierung von 7,5 oder 10 mg Prednisolon pro die verabreicht. In einer Studie werden initial 60 mg Prednisolon über sechs Monate stufenweise reduziert. Die Prednisolongruppe zeigt auch nach 4,5 Jahren noch einen signifikant geringeren röntgenologischen Gelenkschaden.

Allerdings erhielten die Patienten der Prednisolongruppe zusätzlich zwei DMARDs, die der Kontrollgruppe nur ein DMARD [61 ⇒ 1+, 100 ⇒ 1+].

A	Die zusätzliche Gabe einer niedrig dosierten oralen Cortisontherapie verzögert die radiologisch nachweisbare Gelenkerzstörung.	Level 1+ ⇒ [110, 111, 199]
----------	--	-------------------------------

<input checked="" type="checkbox"/>	Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen.
-------------------------------------	--

4.2.5 Unerwünschte Wirkungen

Eine Kohortenstudie (8068 Patienten, Therapiedauer 4 Jahre, mittlere Cortisondosis 5 mg Prednisolon täglich) zeigt eine Abnahme der Knochendichte mit einem Anstieg der Frakturrate unter „low-dose“-Cortison. Nach Adjustierung für verschiedene Einflussgrößen ist das Frakturrisiko unter Cortison verdoppelt [114 ⇒ 2+].

Aus weiteren Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die Cortison-Therapie der RA weitere unerwünschte Wirkungen auslöst; hierzu gehören u. a. Katarakte, Infektionen und avaskuläre Nekrosen [115–117].

Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor [31]. Allerdings waren die Patienten, die Cortison erhielten, möglicherweise schwerer krank.

Sowohl die kumulative als auch die durchschnittliche Cortisondosis sind unabhängige starke Prädiktoren der unerwünschten Effekte [116]. Studien mit längerer Beobachtungsdauer wären erforderlich, um den kumulativen Effekt einer niedrig dosierten Cortisongabe und der intermittierenden Gabe beurteilen zu können.

Bei Beginn einer Cortison-Therapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent und einem voraussichtlichen Therapiezeitraum von mindestens 6 Monaten sollte eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden. Als Grundtherapie wird neben Maßnahmen zur Verminderung der Risikofaktoren die Gabe von Calcium und Vitamin D empfohlen (s. Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften auf der Leitlinienseite der AWMF: www.awmf-online.de).

<input checked="" type="checkbox"/>	Die prophylaktische Gabe von Calcium und Vitamin D ist bei Neubeginn einer Steroid-Therapie empfehlenswert.
-------------------------------------	---

4.2.6 Intraartikuläre Corticoide

Die intraartikuläre Gabe von Corticoiden ist eine häufig angewandte Maßnahme, um eine schnelle, manchmal auch anhaltende Linderung von Beschwerden und Reduktion der Schwellungen einzelner Gelenke (target-joints) zu erzielen.

Intraartikuläre Cortisoninjektionen

- ermöglichen die lokale Therapie einzelner entzündeter Gelenke, bei minimalen unerwünschten systemischen Effekten;
- können eine symptomatische Besserung während der Latenzzeit von DMARDs bewirken;
- eignen sich zur Therapie besonders befallener einzelner Gelenke, wenn die Krankheitsaktivität insgesamt gut unter Kontrolle ist;
- können zur Therapie von Mon-/Oligoarthritis herangezogen werden, wenn eine Therapie mit DMARDs nicht angemessen erscheint.

Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Thema vor. Langzeiteffekte solcherart behandelter Gelenke bezüglich der Funktion oder der radiologischen Progression sind nicht untersucht. Nach den Ergebnissen einer großen retrospektiven Untersuchung in Frankreich ist die Infektion als Komplikation der intraartikulären Injektion von Cortisonpräparaten sehr selten (1:77 000) [118 ⇒ 3]. Abpunktieren der Gelenkflüssigkeit vor Injektion des Cortisons führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls [119 ⇒ 1].

Die körperliche Schonung post-injectionem verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (24 Stunden Bettruhe betroffener Gelenke der unteren Extremität verlängert u. a. die Gehstrecke) [120 ⇒ 1-].

- | | |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Die intraartikuläre Injektion kann zu einer schnellen, manchmal auch anhaltenden Besserung der Symptome im „Zielgelenk“ führen. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Differentialdiagnostisch ist bei Entzündung einzelner Gelenke immer auch ein Empyem in Betracht zu ziehen. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Die Patienten sind über Maßnahmen zu informieren, die sie ergreifen sollen, wenn das Gelenk nicht zur Ruhe kommt. |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Bei persistierender Symptomatik einzelner Gelenke kommen auch andere lokale Therapieformen (Synovektomie, Synoviorthese) zur Anwendung. |

4.3 Symptomatische Medikamentöse Therapie

4.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Es gibt Belege für eine gute Wirksamkeit der NSAR auf die Gelenkschmerzen der RA.

Sie verringern damit auch die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen [121, 122]. Die Entscheidung für ein Präparat mit kurzer, mittlerer oder langer Halbwertszeit sollte den Bedürfnissen des Patienten entsprechend gefällt werden und sich am Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen orientieren.

■ Unerwünschte Wirkungen der NSAR

Die Nebenwirkungen können ein wesentlicher limitierender Faktor einer Therapie mit NSAR sein. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind bestimmt durch die Dosis, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen, die Therapiedauer und durch bestimmte Risikofaktoren seitens der Patienten. Häufige Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren Patienten, sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Flüssigkeitsretention und Hypertonie. Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich durch Medikation mit NSAR verschlechtern [123–125].

Weitere seltene aber potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen sind: Nierenfunktionsstörungen und Hypersensitivitätssyndrome, incl. Asthma. Seltene und überwiegend nicht bedrohliche unerwünschte Effekte sind: Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Tinnitus, Exantheme und erhöhte Leberwerte (insbesondere unter Diclofenac).

Die durch NSAR bedingte Hemmung der Thrombozytenaggregation besteht im Gegensatz zu der durch ASS ausgelösten Hemmung nur für die Wirkdauer der Substanz.

■ Gastrointestinale Toxizität

Der Gebrauch von NSAR geht mit gastrointestinaler Toxizität einher.

Die folgenden Nebenwirkungen treten in unterschiedlichem Ausmaß bei allen Präparaten und allen Darreichungsformen auf:

- Dyspepsie
- Magenschleimhauterosionen
- peptische Ulzera
- Entzündung und Blutung im Dünndarm
- Perforationen
- Haematemesis oder Melaena
- okkulte gastrointestinale Blutung und Anämie

Nach den Ergebnissen des Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) erleiden 13 von 1000 Patienten mit RA, welche NSAR über ein Jahr einnehmen, eine schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkung. Das jährliche Mortalitätsrisiko wird, verglichen mit Patienten, die keine NSAR einnehmen, um den Faktor 4 erhöht [123, 124, 126].

Aufgrund der Daten hat die europäische Zulassungsbehörde EMEA in einer aktuellen Stellungnahme (EMEA/CHMP/343456/2005. www.emea.eu.int) folgende für die NSAR bestehenden Warnhinweise in Kontraindikationen abgeändert:

- Anamnese von durch NSAR hervorgerufenen GI-Blutungen und/oder Perforation;
- aktives peptisches Ulkus oder Blutung oder mindestens 2 verschiedene frühere derartige Ereignisse.

Tabelle 4. Risikofaktoren für NSAR-induzierte gastrointestinale Ulzera

Gesicherte Risikofaktoren	Potentielle Risikofaktoren/ nicht eindeutig geklärt
■ Höheres Lebensalter	■ Rauchen
■ Ulzera in der Anamnese	■ Alkoholkonsum
■ Dosis der NSAR	■ Besiedlung mit <i>Helicobacter pylori</i>
■ Kombination mehrerer Substanzen aus der Gruppe der NSAR	
■ Komedikation mit Kortikosteroiden	
■ Schwere der Begleiterkrankung	
■ Die gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien erhöht das Risiko gastrointestinaler Blutungen	

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die gastrointestinale Toxizität der NSAR unabhängig von der Darreichungsform ist; die Gabe von magensaft-resistenten Kapseln oder Suppositorien schützt nicht vor gastrointestinalen Nebenwirkungen.

■ **Ulkusprophylaxe.** Das Auftreten von Ulkuskomplikationen korreliert schlecht mit vorher bestehenden gastrointestinalen Beschwerden. Erhalten die Patienten H₂-Rezeptoren-Blocker in Standard-Dosierung, werden die Beschwerden unterdrückt, nicht aber die Ulkuskomplikationen; eine Situation, die es zu vermeiden gilt.

Zur Ulkusprophylaxe stehen Misoprostol, Protonen-Pumpen-Hemmer und H₂-Rezeptoren-Blocker zur Verfügung.

Misoprostol in einer Dosierung von 800 µg täglich senkt effektiv die Rate an Ulkuskomplikationen.

Diese Dosierung ist schlecht verträglich, die Compliance gering. Niedrigere Dosen sind besser verträglich, aber weniger effektiv; von ihrem Einsatz ist abzuraten.

Standard-Dosierungen von H₂-Rezeptoren-Blocker sind nicht wirksam zur Vermeidung von NSAR induzierten Magenulzera.

Protonen-Pumpen-Hemmer in Standard-Dosierung und H₂-Blocker in doppelter Dosierung verhindern endoskopisch nachgewiesene Magen- und Darmulzera, Studien mit Ulkuskomplikationen als Endpunkt fehlen [127 ⇒ 1++].

■ **Helicobacter pylori und NSAR-Therapie.** Die Daten zur Bedeutung der Besiedlung mit *Helicobacter pylori* sind widersprüchlich. Nach älteren Ergebnissen gilt, dass eine Eradikationstherapie dann von Vorteil ist, wenn kein Ulkus in der Vorgeschichte bekannt ist. Die Rate an neuen Ulzera lässt sich relevant senken [128 ⇒ 1+].

Anders ist die Situation bei bekanntem Ulkus oder Ulkus in der Anamnese, hier verzögert die Eradikationstherapie die Ulkusabheilung bzw. hat keinen Vorteil hinsichtlich der Rate neu auftretender Ulzera. Das Risiko von Rezidivblutungen unter Fortführung der NSAR-Gabe und Eradikationstherapie ist erhöht [129 ⇒ 1+]. Allerdings liegen auch hier widersprüchliche Daten vor [130 ⇒ 1+].

Weiter gilt, dass die Eradikationstherapie dann von Vorteil ist, wenn aktuell kein Ulkus besteht und/oder in der Anamnese bekannt ist.

■ COX-2-selektive NSAR (Coxibe)

Neuere Entwicklungen haben sich auf die Existenz zweier Isoenzyme der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, konzentriert. COX-2-selektive NSAR sollen eine Hemmung der Entzündungsmediatoren entsprechend der bisherigen NSAR bewirken und einen geringeren Effekt auf die Zytoprotektion und die regulatorischen Effekte der COX-1 nehmen. Zwei dieser Substanzen, Celecoxib und Etoricoxib, sind gegenwärtig für die Therapie in Deutschland zugelassen.

■ **Celecoxib.** Die Wirksamkeit der Substanz in der Therapie von Patienten mit RA ist mit der von Diclofenac (2×75 mg täglich) und von Naproxen (2×500 mg täglich) vergleichbar. Dies gilt für unterschiedliche Dosen des Celecoxib (200–400 mg täglich). Hinsichtlich der geringeren Rate gastroduodenaler Komplikationen sind die Ergebnisse widersprüchlich. Nach den Ergebnissen der größten Studie, welche diese Fragestellung untersucht, lässt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Celecoxib für die ersten 6 Monate nachweisen; nach 12 Monaten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. Die gleichzeitige Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung hebt den Vorteil hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen auf [135 ⇒ 1++, 132 ⇒ 1+].

■ **Etoricoxib.** Die Wirkung von Etoricoxib bei RA in einer Dosis von 90 mg (1×täglich) ist in 2 kontrollierten Studien untersucht worden [202, 203]. In beiden Studien zeigte sich die Substanz, ebenso wie das Vergleichs-NSAR Naproxen, signifikant gegenüber Placebo überlegen, in einer davon [202] bestand auch ein signifikanter Vorteil im Vergleich mit Naproxen (Dosis: 2×500 mg täglich).

■ **Celecoxib und Etoricoxib.** Das Risiko gastrointestinaler Komplikationen unter COX-2-Hemmern und gleichzeitiger Ulkusprophylaxe ist bisher nicht gut untersucht.

Die Empfehlung, insbesondere bei Risikopatienten, COX-2-Hemmer einzusetzen, ist durch Studien nicht abgesichert. Es gibt Hinweise darauf, dass die

Rate an Ulkusblutungen unter Celecoxib der von Diclofenac plus Protonen-Pumpen-Hemmern entspricht [138 \Rightarrow 1+].

Die COX-2-selektiven NSAR haben im Gegensatz zu den herkömmlichen NSAR keine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung [136, 137].

■ **Kardiovaskuläre Nebenwirkungen.** Nachdem zunächst in einer großen Studie unter Rofecoxib eine signifikant höhere Rate an Herzinfarkten aufgefallen war als unter der Vergleichssubstanz Naproxen [133], ergaben Studien mit Rofecoxib und Celecoxib, die bei Patienten mit nichtrheumatologischen Indikationen durchgeführt wurden, eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Komplikationen im Vergleich zu Placebo [204, 205]. Die Annahme, dass es sich hierbei um ein rein coxibassoziertes Risiko handelt, wurde nachfolgend durch Fall-Kontroll-Studien infrage gestellt, bei denen sich die Herzinfarkttrate gleichermaßen für traditionelle NSAR wie für Coxibe im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht erhöht zeigte [206, 207]. Auch eine neuere Metaanalyse der publizierten randomisierten Studien zeigt dieses leicht erhöhte Risiko in gleichem Maß für Coxibe wie für höhere Dosen von Ibuprofen und Diclofenac, jedoch nicht für höher dosiertes Naproxen [208]. Man muss also möglicherweise von einer (geringen) Erhöhung des kardiovaskulären Risikos für die gesamte Antiphlogistika-Gruppe (evtl. außer Naproxen) ausgehen. Eine Klärung dieser Frage ist von derzeit laufenden kontrollierten Langzeitvergleichsstudien zu erhoffen.

■ **Renale Nebenwirkungen**

Der Gebrauch von NSAR ist auch mit dem Auftreten renaler Funktionsstörungen assoziiert. Prostaglandine regulieren die Nierendurchblutung. Sie sorgen für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion auch bei reduziertem Blutfluss (z. B. Dehydratation, Blutverlust, Herzversagen, chronisches Nierenversagen, Diuretika-einnahme oder Hypertonus). Kommt es unter diesen Bedingungen zu einer zusätzlichen Prostaglandinsynthese-Hemmung durch NSAR, kann eine weitere Verminderung des renalen Blutflusses zu einer weiteren Nierenfunktionseinschränkung führen. Auch ein akutes Nierenversagen, Hyperkaliämie, Ödeme und Bluthochdruck können die Folge sein. Besonders ausgeprägt sind diese Probleme bei älteren Patienten.

Die interstitielle Nephritis ist eine seltene, Idiosynkrasie-bedingte Nebenwirkung, die unabhängig ist vom oben geschilderten pharmakologischen Profil der NSAR. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unabhängig von der Prostaglandinsynthese.

Keines der bisher zur Verfügung stehenden NSAR ist bezüglich renaler Effekte völlig sicher. Alle bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass die Auswirkungen der COX-2-Hemmer auf die Niere denen der nicht-selektiven NSAR entsprechen [139–141].

■ Empfehlungen zum Umgang mit NSAR

B	Die niedrigste noch wirksame NSAR-Dosis sollte gewählt werden. NSAR sollten reduziert oder ganz abgesetzt werden, wenn ein gutes Ansprechen auf die DMARDs vorliegt.	Level 2++ ⇒ [142–144]
----------	---	--------------------------

<input checked="" type="checkbox"/>	Es sollte immer nur eine Substanz aus der Gruppe der NSAR zur gleichen Zeit verschrieben werden.
-------------------------------------	--

<input checked="" type="checkbox"/>	Patienten mit Risikofaktoren sollten eine Ulkusprophylaxe erhalten.
-------------------------------------	---

<input checked="" type="checkbox"/>	Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren für Nebenwirkungen sollte die Notwendigkeit einer Therapie mit NSAR besonders sorgfältig überprüft werden.
-------------------------------------	--

4.3.2 Analgetika

■ Nicht-Opioide

Auch Nicht-Opioideanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der frühen RA eingesetzt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass Paracetamol effektiv die Schmerzen bei Patienten mit RA lindert. Allerdings sind die durchgeführten Studien alt und von mangelhafter methodischer Qualität [145–147 ⇒ alle 1–].

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann die Gabe von Paracetamol indiziert sein.

■ Opioidanalgetika

Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung.

Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller bisher genannten Therapieoptionen gestellt werden.

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt sein.

Die Auswahl der einzelnen Substanzen sollte sich am Stufenschema der WHO orientieren.