

Medikamentöse Therapie

5.1 Antirheumatika – Klassische DMARDs

Unter klassischen DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, sog. Basistherapeutika) wird eine Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen im Gegensatz zu einer symptomatischen Therapie einer Gelenkerstörung vorbeugen, bzw. diese verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. 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 häufigsten unerwünschten Wirkungen

■ Tab. 3 Disease Modifying Drugs

Wirkstoff	Präparate/Handelsnamen	Studien frühe RA (Mono/Kombi)
Abatacept	Orencia	Westhovens 2009
Adalimumab	Humira	Breedveld 2006, Bejarano 2008
Anakinra	Kineret	keine
Antimalariamittel		
— Hydroxychloroquin	Quensyl	van Jaarsveld 2000, van der Heijde 1996, Möttonen 1999
— Chloroquin	Resochin, Weimer quin	Landewe 1994
Azathioprin	Azafalk, Azaimun, Azamedac Aza-Q, Azathioprin, Colinsan, Imurek, Zytrim	keine
Certolizumab	Cimzia	keine
Cyclosporin	Cicloral, Ciclosporin, Immu- nosporin, Sandimmun	Hetland 06, Hetland 08 Ann Rheum Dis. 2008; 67(6):815-22
Etanercept	Enbrel	Bathon 2000, Emery 2008
Golimumab	Simponi	Emery 2009, Arthritis Rheum. 2009;60(8):2272-83
Infliximab	Remicade	St.Clair 2004, Quinn 2005
Leflunomid	Arava, Leflunomid	keine
Methotrexat	Lantarel, Metex, Metho- trexat, Mtx	van der Heijde 1996, Möttonen 1999, Proudman 2000, Bathon 2000, Haagsma 1997, Dougados 1999, Boers 1997, Breedveld 2006, Bejarano 2008, Emery 2008, Westhovens 2009, St. Clair 2004, Emery 2009; Hetland 2006, Van Vollenhoven 2009
Parenterales Gold	Tauredon	Munro 1998, van der Heijde 1996, Zeidler 1998, Menninger/Rau 1998
Rituximab	Mabthera	
Sulfasalazin	Azulfidine, Colo-Pleon, Pleon., Sulfasalazin	van Jaarsveld 2000, Möttonen 1999, Proudman 2000, Haagsma 1997, Dougados 1999, Boers 1997, Hannonen 1993a
Tocilizumab	Ro-Actemra	keine

sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind in den Therapieüberwachungsempfehlungen der DGRh zusammengefasst: <http://dgrh.de/therapieueberwachen.html>. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen für alle Substanzen entsprechende Patienteninformationsbögen zur Verfügung.

5.1.1 Evaluation – Übersicht¹

Der lange und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer klassischen DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Üblicherweise erfolgt die Beurteilung der Effektivität einer DMARD-Therapie anhand der im Kapitel Dokumentation (4.3) beschriebenen Outcome-Parametern: Krankheitsaktivität (DAS), Funktionalität (FFBH, HAQ), Lebensqualität (SF-36, Patientenselbsteinschätzung, Fatigue) und radiologische Progression. In jüngeren Studien wird teilweise die Arbeitsfähigkeit als Therapieziel miterfasst.

Auch wenn aus ethischen Gründen nur ältere Studien zur Verfügung stehen, ist die Wirksamkeit von klassischen DMARDs im Vergleich zu Placebo belegt (Clark 2000; Suarez-Almazor 2000a; Suarez-Almazor 2000f; Suarez-Almazor 2000d; Suarez-Almazor 2000c; Suarez-Almazor 2000e; Suarez-Almazor 2000b; Wells 2000). 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 (Felson 1990).

Weitere Evidenz, die den Gebrauch von klassischen DMARDs unterstützt, resultiert aus Strategie Studien (Goekoop-Ruiterman 2007; Grigor 2004) siehe Anhang 7) und Kohortenstudien. Aus diesen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass ohne Krankheitskontrolle radiologische Progression und damit Schaden akkumuliert. NSAR allein erlauben keine Kontrolle der Krankheitsaktivität.

Der vermehrte Gebrauch von klassischen DMARDs ist eng mit besseren Werten des long-term disability index korreliert (Fries 1996). Für Methotrexat gibt es Anhaltspunkte, dass es die Mortalität von Patienten mit RA senkt (Choi 2002; Krause 2000).


5.1.2 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 und den radiologischen Status. Dieser Effekt lässt sich über einen Zeitraum von 5 Jahren nachweisen.

Darüber hinaus gibt es auch erste Hinweise für einen positiven Effekt bei Einleitung einer DMARD-Therapie bereits vor Sicherung der Diagnose einer RA. So konnte die Methotrexat-Behandlung von Patienten mit undifferenzierter Arthritis gegenüber Placebo die definitive RA-Diagnose und

¹ In diesen Placebogruppen war der Einsatz von NSAR erlaubt, teilweise auch von Cortison

die radiologische Progression verzögern (van Dongen 2007). Mit NSAR konnte dagegen in einer Studie die radiologische Progression nicht beeinflusst werden (Choy 2002).


<p>Beginnen Sie die krankheitsmodifizierende Therapie möglichst früh; dies ist entscheidend für den Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen.</p>	
---	---

5

5.1.3 Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer

Zwar wird eine Remission nicht bei allen Patienten erreicht, die Prognose kann jedoch durch eine optimierte Therapie entscheidend verbessert werden (Goekoop-Ruiterman 2005; Grigor 2004). Hierzu zählen neben einem frühen Beginn eine konsequente Überprüfung des Ansprechens (in der Regel in dreimonatigen Abständen mittels DAS) und ggf. 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, ist auch weiterhin eine engmaschige Kontrolle erforderlich.

Zwei randomisierte placebo-kontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der DMARD-Therapie (ten Wolde 1996; Gotzsche 1996). 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 (ten Wolde 1996). Aus der Zeit vor dem strategischen Einsatz von DMARDs und Biologika verblieb ein Patient im Durchschnitt ca. 10 Monate auf einer bestimmten DMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wurde. Ursache für das Umsetzen können ein Wirkverlust und/oder unerwünschte Wirkungen sein (Sokka 1999; Felson 1990). Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem vertretbaren, über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet (Sokka 1999; Capell 1991). Aktuell aber liegt die durchschnittliche Verweildauer auf einer Medikation aufgrund von Biologika und mehr zur Verfügung stehenden DMARDs bei 3 bis 6 Jahren (KD).

<p>Setzen Sie die Therapie mit klassischen DMARDs dauerhaft fort und überprüfen Sie diese regelmäßig, um eine kontinuierliche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu gewährleisten.</p>	
--	---

Es gibt erste Hinweise dafür, dass bei frühem Therapiebeginn ein Teil der Patienten eine lang anhaltende Remission erreicht, die z.T. medikamentenfrei aufrechterhalten werden kann (van der Woude 2009).

5.1.4 Wirksamkeit

Die folgenden Aussagen zu Therapien beruhen so weit wie möglich auf RCTs bei Patienten **mit früher rheumatoider Arthritis (ERA)**. Die zugrunde liegende Suchstrategie, Ein-Ausschluss-Kriterien und Studienüberblick mit Qualitätsbewertung und Evidenztabelle finden sich im Anhang 7. Die Analyse erfolgt in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion, Struktur und Sicherheit (siehe Leitlinienreport).

5.1.5 Klassische DMARD – Monotherapie

Unter den Arzneimitteln in der Monotherapie ist Methotrexat seitens der Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen (Ferraccioli 2002; Rau 2002; Menninger 1998; Dougados 1999; Haagsma 1997). Als Starttherapie führt es in 20–30 % der Fälle zu einer DAS28-Remission (Breedveld, 2006; Emery, 2008; Westhovens, 2009). An zweiter Stelle folgen Sulfasalazin und Cyclosporin A. Schlechter wirksam und/oder verträglich sind Penicillamin, Natriumauriothiomalat, Antimalariamittel und Auranofin, wobei hier differenzierte Aussagen aufgrund des Alters der Studien und damit der Endpunktauswahl und Qualität unsicherer werden.

Im Vergleich Methotrexat und Biologika (Etanercept und Adalimumab) zeigen sich vergleichbare Effekte hinsichtlich des klinischen Verlaufs, eine Unterlegenheit hinsichtlich der radiologischen Parameter bei vergleichbarer Verträglichkeit (Breedveld 2006; Kimel 2008; Bathon 2000; Genovese 2002).

Das in Deutschland am zweithäufigsten verwendete DMARD Leflunomid ist bei Patienten mit ERA nicht gezielt untersucht, zum Wirksamkeitsnachweis bei RA in späteren Stadien liegen vier vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vor (Smolen 1999; Strand 1999; Emery 2000; Kremer 2002).

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Daten bei ERA zeigte sich in einer großen systematischen Übersichtsarbeit, die nicht auf ERA beschränkt war (Donahue 2008) kein DMARD in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen eindeutig überlegen.

■ **Evidenztabelle Monotherapie**

Die ausführliche Version der Tabellen mit numerischen Ergebnissen findet sich im **Angang 7**.

Die Evidenztabelle sind alle identisch aufgebaut: 1. Zeile Komparator A, 2. Zeile Komparator B, 3. Zeile ggf. Angaben zur statist. Signifikanz.

↑*	A signif. besser als B
↓*	A signif. schlechter als B
↔*	A ohne signif. Unterschied zu B
↑	A beschrieben als besser als B, keine Angaben zur Signifikanz
↓	A beschrieben als schlechter als B, keine Angaben zur Signifikanz
↔	A beschrieben als ähnlich zu B, keine Angaben zur Signifikanz
(↑)	A numerisch besser als B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation
(↓)	A numerisch schlechter als B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation
(↔)	A numerisch gleich zu B, keine Angaben zur Signifikanz oder Interpretation
<i>grau</i>	primärer Endpunkt
RoB	risk of bias = Verzerrungspotenzial auf Studienebene
UE	Unerwünschte Ereignisse
TS	total score
DS	damage score
ES	erosion score

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik		Funk- tion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		RA-Diagnose	DAS28		HAQ	SHS-Nonprog- ression	Sharp TS	Gesamt	UE	
MTX Placebo										
PROMPT van Dongen 2007 (van Dongen 2007)	110 12 M niedrig	↑			(↑)		(↔)	(↓)		
SSZ Diclo										
Choy 2002 (Choy 2002)	117 12 M niedrig		↔*	↔*		↑*	(↓)	(↓)	(↑)	
<i>klass. DMARD vs. Placebo/NSAR</i>										

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik	Funktion	Struktur	Sicherheit	(Abbruch, %)	Kommentar
MTX CSA							
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	ACR50-Response ↑*	HAQ	Ratingen-Score	Gesamt	UE	nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
MTX GSTM							
Rau 2002, Menninger 1998 (Rau 2002; Menninger 1998)	174 36 M niedrig	ACR50-Response (↑)		Ratingen-Score *↕		↑*	
MTX SSZ							
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig	DAS28 (↓) EULAR-Response *↕ ACR Response *↕			(↑)	(↑)	
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig	DAS *↕ EULAR-Response (↑)			(↑)	(↑)	

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik	Funktion	Struktur	Sicherheit	(Abbruch, %)	Kommentar
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	↑*					nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
MTX sc MTX po							
Braun 2008 (Braun 2008)	384 24 W niedrig	↑ ↔*	↔*		(↓)	(↓)	
CSA GSTM							
SIMERA Zeidler 1998, Kvien 2002 (Zeidler 1998; Kvien 2002)	375 18 M hoch		↔*	↔*	↑*	(↑)	In Kvien 2002 3-J-Daten 25% loss: dabei Larsen ↔*, HAQ ↑*, Abbruch (↓)
CSA AM							
Landewe 1994 (Landewe 1994)	88 24 W niedrig				(↑)	(↔)	alte Studie, keine prädef. EPs außer Sicherheit
CSA SSZ							
Ferraccioli 2002 (Ferraccioli 2002)	126 6 M hoch	(↓)					nur 6-Monatsdaten, hierfür keine Sicherheitsdaten, Gesamtdaten unter »Strategie«
AM PEN							

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik		Funktion			Struktur	Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		ACR50-Response	DAS28	HAQ	SF36-PCS	SF36-MCS		SHS-TS	Gesamt	UE	
MTX ADM											
Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008)	799 104 W niedrig	↔*	(↔)	(↔)			↓*	(↑)	(↑)	(↑)	Kimmel 2008 ohne QoL-Daten für Adalimumab-Gruppe
MTX ETC											
Bathon 2000, Kosinski 2002, Genovese 2002 (Bathon 2000; Kosinski 2002; Genovese 2002)	632 12 M 424 niedrig	↔*		↔*	↔*	↔*	↔*	↔*	↓*	↔*	Ergebnisse für 25mg Etanercept, Kosinski 2002 nur 25mg berichtet, Genovese 2002 mit 20% loss (RoB: hoch): hier ACR50 ↔*, HAQ ↑*, SHS-TS ↑*, Abbrecher (↑)
<i>klass. DMARD vs. Biologikum</i>											

5.1.6 DMARD-Kombinationstherapie

Unter Kombinationstherapie ist der kombinierte Einsatz von zwei oder mehreren DMARDs (meist noch ergänzt um ein Corticoid) oder auch der kombinierte Einsatz eines Biologikums mit einem oder mehreren klassischen DMARDs zu verstehen.

Unter den Kombinationstherapien wurden fast ausnahmslos Kombinationen mit Methotrexat in klinischen Studien untersucht. Kombinationen von Methotrexat mit Sulfasalazin oder Cyclosporin A sind in Einzelstudien der Monotherapie mit Methotrexat jedoch allenfalls geringgradig klinisch und radiologisch überlegen ohne eindeutige Hinweise auf schlechtere Verträglichkeit (Sarzi-Puttini 2005; Gerards 2003; Marchesoni 2003; Hetland 2006; Proudman 2000; Dougados 1999; Haagsma 1997). Die in der Praxis häufig verwendete Kombination Methotrexat+Leflunomid ist für die ERA nicht geprüft.

Biologika wurden in der Regel in der Kombination mit Methotrexat gegen eine Monotherapie mit Methotrexat verglichen. Hiervon sind Studien bei Methotrexat-Versagern abzugrenzen; sie entsprechen eher Placebo-Studien. Die Kombination von Adalimumab+Methotrexat ist gegenüber der Monotherapie mit Adalimumab oder Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (Breedveld 2006; Kimel 2008; Bejarano 2008). Abatacept+Methotrexat und Infliximab+Methotrexat sind gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und ähnlich verträglich (Westhovens 2009; St Clair 2004; Smolen 2006; Durez 2007). Die Kombination Etanercept+Methotrexat ist gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (Emery 2008; Kekow 2009). Die Kombination Infliximab+Methotrexat ist gegenüber der Kombination Sulfasalazin+Hydroxychloroquin+Methotrexat klinisch besser wirksam und besser verträglich (van Vollenhoven 2009). Zu anderen Biologika sind bisher keine Studien bei Patienten mit ERA veröffentlicht.

In einer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit ERA zeigte sich der in den Einzelstudien angedeutete Vorteil einer Kombinationsbehandlung gegenüber Methotrexat-Monotherapie als statistisch signifikant (Ma 2009). Dabei wurden Studien mit unterschiedlichen Behandlungsregimen in unterschiedlichen Therapiesituationen (darunter auch Strategievergleiche, s.u.) gepoolt. Es wurde keine Heterogenität gesehen.

Umfassendere und dem teils widersprechende Daten liegen für RA-Patienten jeglicher Krankheitsdauer vor: Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit (Katchamart 2009) sieht die initiale Methotrexat-Monotherapie gegenüber Nicht-Biologika-DMARD-Kombinationen insgesamt als überlegen an, jedoch bei Monotherapieversagern eine inkonklusive Datenlage. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit (Donahue 2008) konnte bei Therapieversagen der Monotherapie eine generelle Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gesehen werden, ohne dass eine spezifische Kombination als überlegen identifiziert werden konnte. In einem Meta-Review der Cochrane Collaboration (Singh 2009), zeigten alle Biologika außer Anakinra vergleichbar gute Wirksamkeit und Adalimumab, Rituximab sowie Etanercept eine bessere Verträglichkeit als andere Biologika.

Fazit: In der Regel ist Methotrexat (meist in Kombination mit einem Glucocorticoid, s. unten) als Ersttherapie der ERA empfohlen, in etwa 20–30 % kann damit bereits eine Remission erreicht werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist die Zugabe eines weiteren DMARD normalerweise der nächste Schritt. Biologika sind bei früher RA monotherapeutisch dem Methotrexat nicht überlegen, in Kombination mit Methotrexat jedoch deutlich besser wirksam als klassische DMARDs und deshalb bei DMARD-Versagen die nächste Option.

■ **Evidenztabelle Kombitherapie**

Die Legende findet sich unter 5.1.1, die ausführliche Version der Tabellen mit numerischen Ergebnissen findet sich im Anhang 7.

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion	Struktur					Sicherheit (Abbruch, %)			
		ACR50-Response	DAS28	DAS	ACR-Response	EULAR-Response		HAQ	Larsen-DS	Larsen-ES	mod. Larsen	SHS-DS	SHS-TS	Gesamt	UE	Unwirksamkeit
CSA+AM CSA																
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005)	105 1 J hoch	(↔)						↔*	↔*				(↓)	(↓)	(↑)	
GRECIA Miranda 2004 (Miranda 2004)	149 12 M niedrig	↔*					↔*						(↓)	(↓)	(↔)	
CS A+MTX CSA																
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi- Puttini 2005)	105 1 J hoch	↑*						↔*	↔*				(↓)	(↓)	(↑)	
Gerards 2003 (Gerards 2003)	120 48 W niedrig	↑					↔*			↑*			↔*	↔*	↔*	
CS A+MTX MTX																
Marchesoni 2003 (Mar- chesoni 2003)	61 12 M hoch	↔*									↑*		↔*	(↓)	↔	
CIMESTRA Hetland 2006 (Hetland 2006)	160 52 W niedrig	↔*					↔*			↔*			(↑)	(↑)	↔	
CS A+MTX SSZ																
Proudman 2000 (Proud- man 2000)	82 48 W hoch	↔*	↔*				↔*				↔*		↔*	(↑)	↑*	
SSZ+MTX MTX																

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funk- tion	Struktur					Sicherheit (Abbruch, %)		
		ACR50-Response	DAS28	DAS	ACR-Response	EULAR-Response		HAQ	Larsen-DS	Larsen-ES	mod. Larsen	SHS-DS	SHS-TS	Gesamt	UE
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig			↑*	↔*	↔*	↔*					↔*	(↓)	(↓)	(↑)
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig			↔*			(↑)						(↓)	(↓)	(↓)
SSZ+MTX SSZ															
Dougados 1999 (Dougados 1999)	209 52 W niedrig			↑	↔*	↔*	↔*					↔*	(↑)	(↑)	(↑)
Haagsma 1997 (Haagsma 1997)	105 52 W niedrig			↔*			(↑)						(↑)	(↑)	(↑)

klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik			Funk- tion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		ACR50-Response	EULAR-Response	DAS28		HAQ	SHS-TS	SHS-DS	Gesamt	UE	
ADM+MTX ADM											
PREMIER Breedveld 2006, Kimmel 2008 (Breedveld 2006; Kimmel 2008)	525 2J niedrig	↑*		↑*	↔*	↑*		↑*	↔*	(↑)	Kimmel 2008 ohne QoL-Daten für ADM-Gruppe

Biologikum + klass. DMARD vs. Biologikum

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion						
		ACR50-Response	DAS28-Remission	DAS28-Response	DAS28	EULAR-Response	HAQ	HAQ-Response	SF36-PCS	SF36-MCS	EQ5D	RAQoL	Verlust Arbeitsfähigkeit
ABC+MTX MTX													
Westhovens 2009 (Westhovens 2009)	509 1 J niedrig	↑*	↑*					↑*					
ADM+MTX MTX													
DE019 Jamal 2009 (Jamal 2009)	78 52 W hoch	(↑)					↑*						
Bejarano 2008 (Bejarano 2008)	148 56 W niedrig	↔*			↑*		↑*				↑*	↑*	
PREMIER Breedveld 2006, Kimel 2008 (Breedveld 2006; Kimel 2008)	799 104 W niedrig	↑*	↑*				↑*	↑*	(↑)	(↑)			
ETC+MTX MTX													
COMET Emery 2008, Kekow 2009 (Emery 2008; Kekow 2009)	542 52 W niedrig	↑*	↑*				↑*				↑*	↑*	
INX+MTX MTX													
Taylor 2004 (Taylor 2004)	24 54W hoch	↔*		↔*									
ASPIRE St.Clair 2004, Smolen 2006 (St Clair 2004; Smolen 2006)	1004 54W niedrig	↑*			↑*		↑*					↔*	

	Struktur					Sicherheit	Abbruch, (%)		Kommentar
	SHS-TS	GMS-TS	MRT Synovitis	MRT Ödem	MRT Erosion		Gesamt	UE	
		↑*				(↑)	↔	↑	
	↑*					(↑)	(↑)	(↑)	Subgruppe aus DE019 mit eRA (78/407 Pat.), Pat.mit ungenügendem MTX-Ansprechen
						(↑)	(↑)	(↑)	
	↑*					↑*	↔*	(↑)	Kimel 2008 mit unklaren QoL-Daten (keine Gruppenvergleiche)
	↑					(↑)	↑	(↑)	
	↔*								Pat. mit ungenügendem MTX-Ansprechen, keine Sicherheitsdaten
	↑*					↑	↓	↑	nur 6mg/kg, Arbeitsfähigkeitsdaten Smolen 2006 zweifelhaft (RoB: hoch)

Vergleich Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik					Funktion							
		ACR50-Response	DAS28-Remission	DAS28-Response	DAS28	EULAR-Response	HAQ	HAQ-Response	SF36-PCS	SF36-MCS	EQ5D	RAQoL	Verlust Arbeitsfähigkeit	
ATTRACT Breedveld 2004 (Breedveld 2004)	82 102W hoch	↑*		↑*			↔*							
Quinn 2005 (Quinn 2005)	20 54+50W niedrig	↑*					↑*					↑*		
Durez 2007 (Durez 2007)	44 52W hoch	↔*		↑*	↔	↑	↔							

Biologikum + klass. DMARD vs. klass. DMARD

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik	Funktion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)		
				Larsen-DS	Larsen-ES	Gesamt	UE	Unwirksamkeit
CSA+MTX CSA+AM								
Sarzi-Puttini 2005 (Sarzi-Puttini 2005)	105 52W hoch	↑*		↔*	↔*	(↑)	(↓)	(↑)

klass. DMARD + klass. DMARD vs. klass. DMARD + klass. DMARD

Struktur					Sicherheit	(Abbruch, %)		Kommentar
SHS-TS	GMS-TS	MRT Synovitis	MRT Ödem	MRT Errosion	Gesamt	UE	Unwirksamkeit	
↑*					↑*	↔*	(↑)	Pat. mit ungenügendem MTX-Ansprechen, Subgruppe mit eRA, unvollst. Daten ohne Sicherheitsdaten: hier Struktur ↑*
↔		↑*	↑*	↑*				12-Monatsdaten angegeben, nach 12 Monaten ohne INX kein Unterschied, keine Sicherheitsdaten
		↑*	(↑)	(↔)	(↑)	(↓)		

Studie	Patienten Dauer RoB	Klinik			Funktion	Struktur		Sicherheit (Abbruch, %)			Kommentar
		ACR50-Response	EULAR-Response	DAS28		HAQ	SHS-TS	SHS-.DS	Gesamt	UE	
SSZ+HCQ+MTX INX+MTX											
SWEFOT Vollenhoven 2009 (van Vollenhoven 2009)	258 1J hoch	↓*	↓*					↓*	(↓)	↓	DAS28, Röntgen-Scores fehlen obwohl erhoben
<i>klass. DMARD + klass. DMARD + klass. DMARD vs. Biologikum + klass. DMARD</i>											

5.1.7 DMARD-Therapiestrategien

Es liegen eine Reihe von Studien vor, die nicht nur einzelne Arzneimittel vergleichen, sondern komplexe Abfolgen und Kombinationen – in der Regel mit weiteren Maßnahmen. Solche komplexen Interventionen wirken über die alleinige Arzneimittelwirkung hinaus und sind daher getrennt zu betrachten. Es lassen sich zusammenfassend folgende Schlüsse ableiten: Eine frühe Kombinationsbehandlung im Rahmen eines komplexen Therapiekonzeptes verhindert gegenüber der Monotherapie bzw. Sequenztherapie weitgehend die radiologische Progression (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008; Boers 1997; Möttönen 1999) und es gibt Hinweise auf klinische Überlegenheit (Capell 2007; Saunders 2008). Methotrexat ist für den Therapiebeginn als Kombinationspartner oder Monotherapeutikum zu bevorzugen, da seine Wirkung schnell einsetzt (Boers 1997; Möttönen 1999; Ferraccioli 2002). Dies wird durch eine step-down Behandlung mit Cortikosteroiden verstärkt (Goekoop-Ruiterman 2007; van der Kooij 2009; van der Kooij 2008; Choy 2008; Boers 1997; Choy 2008). Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategie-Studien ist sicherlich, dass – unabhängig von den jeweils gewählten Therapie-Sequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z.B. DAS28-Remission) und die Therapie-Eskalation bei Verfehlen dieses Ziels sich als erfolgreich erwiesen hat. In Einklang damit zeigte eine Studie im englischen Gesundheitssystem eine Überlegenheit in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion und Struktur für die intensive monatliche Betreuung gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung ohne Mehrkosten (Grigor 2004).

Die ausführliche Tabelle mit numerischen Ergebnissen findet sich im Anhang 7.

Initiieren Sie eine Therapieanpassung, wenn ein nicht ausreichendes Ansprechen – orientiert an einem vorgegebenen Therapieziel, z.B. Remission – vorliegt.



Setzen Sie als Rheumatologe bei Ihren Patienten, die nicht ausreichend auf eine klassische DMARD-Therapie ansprechen ein Biologikum als Kombinationspartner ein.



5.1.8 Wahl der Basistherapie

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen klassischen DMARDs für die ERA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit klassischen DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (Hider 2006; Le Loet 2006; Ferraccioli 2002; Rau 2002; Menninger 1998; Dougados 1999; Haagsma 1997). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), kann ein guter Therapieerfolg auch mit anderen klassischen DMARD erreicht werden.

Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein.



5.1.9 Therapie-Sicherheit

Toxizität

Zur Toxizität liegt eine initiale Metaanalyse von Felson vor, welche 71 Studien mit insgesamt 129 Behandlungsgruppen umfasst (Felson 1990). 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 (Felson 1992).

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.

Folsäure (1 mg/Tag) und Folinsäure (2,5 mg/Woche) verringern die Häufigkeit von Leberwert-erhöhungen unter Methotrexat und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen (van Ede 2001).

Die Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung von gastrointestinalen Schleimhautschäden sind widersprüchlich (van Ede 2001; Ortiz 1998)

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

Bei Therapie mit TNF-Inhibitoren ist mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen, schwere Infektionen sind selten, können im Einzelfall aber ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen (Bongartz, 2006; Listing, 2005; Dixon, 2007).

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 unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen zu interpretieren: Patienten mit RA erhalten im Verlaufe ihrer Erkrankung unterschiedlichste DMARDs und NSAR und das Risiko bestimmter Malignome scheint bereits durch die Erkrankung als solche erhöht (Beauparlant 1999; Asten 1999; Baecklund 1998) und ist darüber hinaus mit dem Schweregrad der RA korreliert (Baecklund 2006).

In einer Meta-Analyse von RCTs mit TNF-Inhibitoren wird eine erhöhte Rate an schweren Infektionen und eine dosisabhängig erhöhte Rate an Malignomen gesehen (Bongartz 2006). Die Relevanz dieser Daten ist nicht endgültig geklärt, da in den großen europäischen Registern eine Malignom-Häufung kaum beobachtet wurde (Askling 2009), wobei auch diese Register spezifische Risiken für

Bias bieten (Dixon 2007). Die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden haben entsprechende Sicherheitshinweise bei Biologika angeordnet. Übereinstimmend werden Biologika in Leitlinien zur RA erst als Zweitlinienmedikamente nach DMARD-Versagen empfohlen (Lopez-Olivo 2008).

Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie dazu schriftliches Informationsmaterial aus.



Überwachen Sie die Therapie ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).



5.1.10 Glucocorticoide

Die GC-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung gut etabliert (Laan 1999). 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 klassischen DMARDs einsetzt; der symptomatische Effekt ist dem der NSAR überlegen (Gotzsche 1998; Gotzsche 2004). Nach Absetzen besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes (van Gestel 1995).

Für Patienten mit ERA ohne vorherige Therapie mit klassischen DMARDs ist beschrieben, dass der symptomlindernde Effekt von GC im Laufe der Zeit nachlässt, so dass nach einem Jahr gegenüber den Patienten, die keine GC erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtfunktionalität feststellbar ist. Kraft beim Faustschluss und radiologische Progression sind jedoch in der GC Gruppe signifikant besser (van Everdingen 2002; Kirwan 2007).

Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie.



Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der GC-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird (Million 1984), konnte bisher kein objektiver Langzeiteffekt nachgewiesen werden. Studien, welche den gut validierten HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 4) (Kirwan 1986) zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen »step-down« GC-Gabe (Boers 1997). Die Verbesserung der HAQ-Werte, die durch die zusätzliche Gabe von

GC erreicht wird, ist nach einem Jahr nicht mehr signifikant; nach 15 Monaten lässt sich kein Unterschied mehr nachweisen (Kirwan 1995). Bisher ist keine kontrollierte Studie publiziert, die belegt, welche Auswirkungen eine GC-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat.

Radiologische Progression

Oral verabreichte GC verzögern relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung. Nach Absetzen der GC schreitet die Progression der Gelenkzerstörung fort (van Everdingen 2002; Kirwan 1995; Hickling 1998; Kirwan 2007; Million 1984).

In den meisten Studien werden GC 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 radiologisch fassbaren Gelenkschaden. Allerdings erhielten die Patienten der Prednisolongruppe zusätzlich zwei DMARDs, die der Kontrollgruppe nur ein DMARD (Boers 1997; Landewe 2002).

Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu verzögern.



Unerwünschte Wirkungen

Aus systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs mit RA-Patienten jeder Erkrankungsdauer ist bekannt, dass unter GC-Therapie das Risiko für Frakturen, Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt (Kirwan 2007; Gotzsche 2004).

Aus anderen Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die Cortison-Therapie der RA weitere unerwünschte Wirkungen auslöst; hierzu gehören u.a. Katarakte und avaskuläre Nekrosen (McDougall 1994; Saag 1997; Saag 1994).

Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor (Wolfe 1994). 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 (Saag 1994). 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 Prednisolon-äquivalent und einem voraussichtlichen Therapiezeitraum von mindestens 3 Monaten sollte eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden. Als Grundtherapie wird neben Maßnahmen zur Verminderung der Risikofaktoren die Gabe Vitamin D empfohlen und eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (s. Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo_leitlinie-2009).

»Leiten Sie bei Beginn einer Glucocorticoidtherapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag und einer voraussichtlichen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten entsprechend der DVO-Leitlinie eine Osteopropylaxe mit Vitamin D ein.«

Weitere Maßnahmen bei zusätzlich zur RA bestehenden Risikofaktoren für eine Osteoporose sind in der DVO Leitlinie differenziert dargelegt.



5.1.11 Intraartikuläre Therapie

Die intraartikuläre GC-Gabe 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 GC-Injektionen

- 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 klassischen 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 GC-Injektion sehr selten (1:77.000) (Seror 1999). Abpunktionen der Gelenkflüssigkeit vor GC-Injektion führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls (Weitoft 2000). Die körperliche Schonung nach Injektion in das Kniegelenk verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (Chakravarty 1994), nach Injektion in das Handgelenk ist Ruhigstellung jedoch ungünstig (Wallen 2006).

Differentialdiagnostisch ist bei Entzündung einzelner Gelenke immer auch ein Empyem in Betracht zu ziehen.

Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende, Besserung der Symptome in einem »Zielgelenk« die intraartikuläre GC Injektion.



Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen.

Die Patienten sind über Maßnahmen zu informieren, die sie ergreifen sollen, wenn das Gelenk nicht zur Ruhe kommt.

Bei persistierender Symptomatik einzelner Gelenke kommen auch andere lokale Therapieformen (Synovektomie, Synoviorthese) zur Anwendung.

5.2 Symptomatische Medikamentöse Therapie

5.2.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden aufgrund ihrer schmerzlindernden Wirkung eingesetzt. Die am häufigsten eingesetzten nicht-selektiven NSAR sind Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Von den selektiven COX-2-Hemmern (Coxiben) sind gegenwärtig Celecoxib und Etoricoxib in Deutschland zugelassen. Das ebenfalls zugelassene Parecoxib spielt aufgrund der intravenösen Applikation keine Rolle in der Therapie der RA. Weitere Coxibe sind inzwischen wegen Sicherheitsbedenken vom Markt genommen worden.

5.2.2 Wirksamkeit

Es gibt Belege für eine gute Wirksamkeit der NSAR auf die Gelenkschmerzen der RA. Sie verringern die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne jedoch das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen (Brooks 1991; Furst 1994). Die Wirksamkeit der COX-2-Hemmer in der Therapie von Patienten mit RA ist mit der anderer NSAR vergleichbar.

5.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen 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 (Bleumink 2003; Fries 1990; Wolfe 1999; Hudson 2005; Mamdani 2004; McGettigan 2008; Krum 2009).

Die durch nicht-selektive NSAR bedingte Hemmung der Thrombozytenaggregation besteht im Gegensatz zu der durch ASS ausgelösten Hemmung nur für die Wirkdauer der Substanz. Die klinische Relevanz des Effektes von Ibuprofen auf die kardiovaskulär protektive Wirkung von ASS ist unklar. Die COX-2-selektiven NSAR haben im Gegensatz zu den herkömmlichen NSAR keine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung (Leese 2000; Van Hecken 2000).

Gastrointestinale UAW

Der Gebrauch von nicht-selektiven NSAR geht bei allen Präparaten mit gastrointestinaler Toxizität einher. Diese ist unabhängig von der Darreichungsform: die Gabe von magensaftresistenten Kapseln oder Suppositorien schützt nicht vor gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Gesicherte Risikofaktoren für NSAR-induzierte Ulzera sind: Höheres Lebensalter, Ulkusanamnese, NSAR-Dosis, NSAR-Kombinationen, Komedikation mit Kortikosteroiden oder Antikoagulationen, Begleiterkrankungen. **Potentielle Risikofaktoren** sind Rauchen, Alkohol und Helicobacter Pylori-Besiedelung.

Nach älteren Daten erleiden 13 von 1000 Patienten mit RA, die nicht-selektive 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 (Fries 1990; Morris 1991; Wolfe 1999). Es bestehen daher folgende Kontraindikationen:

- a) Anamnese von durch NSAR hervorgerufenen GI-Blutungen und/oder Perforation.
- b) Aktives peptisches Ulkus oder Blutung oder mindestens zwei verschiedene frühere derartige Ereignisse.

Ulkusprophylaxe

Das Auftreten von Ulkuskomplikationen korreliert schlecht mit vorher bestehenden gastrointestinalen Beschwerden. Zur Ulkusprophylaxe stehen Protonen-Pumpen-Hemmer (PPI), H₂-Rezeptoren-Blocker und Misoprostol zur Verfügung.

PPI in Standard-Dosierung und H₂-Blocker in doppelter Dosierung verhindern endoskopisch nachgewiesene Magen- und Darm-Ulzera; Studien mit Ulkuskomplikationen als Endpunkt fehlen (Rostom 2002). H₂-Rezeptoren-Blocker in Standard-Dosierung unterdrücken nur die Beschwerden, nicht aber die Ulkuskomplikationen.

Misoprostol in einer Dosierung von 800 µg täglich senkt effektiv die Rate an Ulkuskomplikationen. Diese Dosierung ist schlecht verträglich, die Compliance daher gering. Von niedrigeren Dosen ist mangels Effektivität abzuraten.

COX-2 Hemmer reduzieren im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR die Häufigkeit von endoskopisch nachgewiesenen und klinischen gastrointestinalen Komplikationen (Rostom 2007). Die gleichzeitige Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung hebt den Vorteil hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen auf (Rostom 2007; Garner 2002).

Es gibt Hinweise darauf, dass die Rate an Ulkusblutungen unter Celecoxib der von Diclofenac plus PPI entspricht (Hur 2006), wobei PPI am unteren Gastrointestinaltrakt nicht wirksam sind.

Helicobacter Pylori und NSAR-Therapie

Bezüglich einer möglichen Erradikationsbehandlung verweisen wir auf die S3-Leitlinie »Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung« (Fischbach 2009).

Kardiovaskuläre UAW

Patienten mit RA haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzinfarkten (Levy 2008). In einer Metaanalyse zum Einsatz von nicht-selektiven NSAR wurde für Diclofenac und Ibuprofen ein erhöhtes Herzinfarkttrisiko gesehen, jedoch nicht für Naproxen (Singh 2006). Mehrere Metaanalysen der publizierten randomisierten Studien zu COX-2-Hemmern zeigen ein leicht erhöhtes Risiko für Herzinfarkte in gleichem Maß wie für höhere Dosen von Ibuprofen und Diclofenac, jedoch nicht für höher dosiertes Naproxen (Kearney 2006; Chen 2007; Scott 2007).

Zerebrovaskuläre UAW

Patienten mit RA haben gegenüber der Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen (Levy 2008). Zwischen nicht-selektiven NSAR, COX-2-Hemmern und Placebo wurde in einer Metaanalyse kein Unterschied bei zerebrovaskulären Nebenwirkungen gesehen (Chen 2006).

Renale UAW

Der Gebrauch von nicht-selektiven NSAR ist auch mit dem Auftreten renaler Funktionsstörungen assoziiert. Coxibe scheinen auf die Niere die gleichen Schädigungen wie nicht-selektiven NSAR zu haben (Ahmad 2002; LeLorier 2002; Swan 2000; Moore 2005).

Hepatische UAW

Alle NSAR können hepatische Nebenwirkungen haben. Nach einer Metaanalyse sind Transaminasenerhöhungen und Leber-bezogene Therapieabbrüche unter Diclofenac signifikant häufiger. Für Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib wurden keine Auffälligkeiten gesehen (Rostom 2005).

Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die NSAR soweit wie möglich.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------



Informieren Sie Ihre Patienten über die erhöhte Rate unerwünschter Wirkungen von NSAR bei Kombinationen mehrerer Risikofaktoren und wenden Sie Maßnahmen zur Risikoreduktion an.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------



Bei Indikation zu einer med. Ulkusprophylaxe sollten Sie PPI als Mittel der ersten Wahl einsetzen.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------



5.3 Analgetika

5.3.1 Nicht-Opioide

Auch Nicht-Opioideanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der ERA 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 (Huskisson 1974; Hardin 1979; Seidman 1988; Wienecke 2004).

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

5.3.2 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. Nur starke Opioide übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit (Furlan 2006).