

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie:

Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus

German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis 2012: adapted EULAR recommendations and update of a treatment algorithm

Zusammenfassung

Auf Basis der 2010 publizierten EULAR-Empfehlungen ist von der DGRh eine S1-Leitlinie für die sequenzielle medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis erstellt und der Therapiealgorithmus überarbeitet worden. Die Neufassung erfolgte auf der Grundlage einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche und eines Expertenkonsensus.

Bei Diagnosestellung ist Methotrexat die Standard-Basistherapie und wird in der Regel mit niedrig dosiertem Prednisolon kombiniert. Bei nicht ausreichendem Ansprechen sollte nach 12 Wochen eine klassische DMARD Kombinationstherapie eingesetzt werden. Bei anhaltend hoher Krankheitsaktivität wird spätestens nach 6 Monaten der Einsatz eines Biologikums empfohlen, in Sondersituationen (z.B. frühe Destruktionen, ungünstige Prognose) ggf. früher. Falls sich das zuerst angewendete Biologikum in einem Zeitraum von 3 - 6 Monaten als nicht ausreichend effektiv erweist, sollte der Wechsel auf ein anderes Biologikum erfolgen. Bei langanhaltender Remission kann eine kontrollierte Reduktion der Basistherapie versucht werden.

Schlüsselwörter: Rheumatoide Arthritis, medikamentöse Therapie, DMARDs, Glukokortikoide, Biologika

Abstract

Following the 2010 published EULAR recommendations a German guideline for the medical treatment of rheumatoid arthritis was developed based on an update of the systematic literature research and expert consensus. Methotrexate is the standard treatment option at the time of diagnosis, preferably in combination with low dose glucocorticoids. DMARD combination therapy should be considered in patients not responding within 12 weeks. Biologic treatment should be initiated in patients with persistent high activity no later than after 6 months of conventional treatment, in exceptional situations (e.g. early destructions, unfavorable prognosis) earlier. If biologic treatment remains ineffective, changing to another biologic treatment is recommended at the earliest 3-6 months subsequently. In the case of longstanding remission, a controlled reduction of medical treatment can be considered.

I. Einleitung

Im Oktober 2010 wurde die Kommission Pharmakotherapie von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) beauftragt, die 2007 und 2009 publizierten Therapieempfehlungen für die medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) unter evidenzbasiertem Vorgehen neu zu erstellen [74,75]. Der zuvor 2009 publizierte Therapiealgorithmus war im Rahmen einer informellen Konsensfindung von nationalen Experten entstanden und stellte die damals gängige Praxis dar, ohne den Anspruch auf eine allgemein gültige Empfehlung zu erheben. Der neuen S1-Leitlinie sollten die 2010 publizierten EULAR- Recommendations für das Management der RA als Grundlage dienen [52].

Im Gegensatz zu der im Frühjahr 2011 erschienen S3-Leitlinie für die Therapie der frühen RA [49] stellt die vorliegende S1-Leitlinie eine Empfehlung für ein sequenzielles medikamentöses Vorgehen dar, welches nicht auf die frühe RA beschränkt ist. Auf die weiteren, nicht-medikamentösen Komponenten des multimodalen Therapiekonzeptes und die symptomatische Therapie der RA mit nicht steroidalen Antirheumatika wird an dieser Stelle nicht eingegangen, hier wird auf die einschlägige S3-Leitlinie verwiesen. Als Adressaten werden im Gegensatz zur S3-Leitlinie nicht die Primärversorger, sondern im speziellen die Rheumatologen angesprochen. Die Leitlinie geht von der Prämisse aus, dass als Therapieziel für die RA generell die Remission, für die fortgeschrittene RA alternativ eine niedrigstmögliche Krankheitsaktivität gilt.

Für die Erstellung der Leitlinie wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die in einem eigenen Beitrag ausführlich dargestellt ist [1]. Die hieraus entnommene aktualisierte Evidenz wurde in einem Konsensprozess in die neue Leitlinie integriert. Die 12 adaptierten Empfehlungen sind von 14 nationalen Experten verabschiedet worden und im Anschluss von allen Co-Autoren durch Zustimmungsgrad bewertet worden. Zu jeder Empfehlung ist in Tab. 1 der Grad der Annahme (prozentualer Anteil der Teilnehmer, die der Formulierung zugestimmt haben) und der mittlere Grad der Zustimmung (1=sehr niedrige Zustimmung, 10 = sehr hohe Zustimmung) angegeben [44].

II. Adaptierte EULAR Empfehlungen

Empfehlung	mittlerer Grad der Annahme (Stimmen)	mittlerer Grad der Zustimmung (±SD)
A Rheumatologen sind die Spezialisten, die für die Versorgung von RA Patienten in erster Linie zuständig sein sollten.	100% (14/14)	9,8 (0,8)
B Die Behandlung von RA Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird von Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden.	92,9% (13/14)	9,5 (1,0)
C Die RA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die hohe direkte und indirekte Kosten zur Folge hat. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.	92,9% (13/14)	8,9 (2,4)
1 Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, sollte eine Therapie mit klassischen DMARDs begonnen werden.	78,6% (11/14)	9,5 (1,1)
2 Das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität sollte so schnell wie möglich erreicht werden. Die Anpassung der Therapie ist erforderlich, solange dieses Ziel nicht erreicht ist. Hierzu ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich.	92,3% (12/13)	9,3 (1,0)
3 Bei aktiver RA sollte MTX als erstes DMARD eingesetzt werden.	92,9% (13/14)	9,4 (1,2)
4 Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden.	78,6% (11/14)	9,3 (1,0)
5 Bei Patienten mit aktiver RA ist ein Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie mit klassischen DMARDs nicht belegt.	100% (14/14)	8,6 (1,4)
6 Glukokortikoide sollten initial in niedriger bis mittelhoher Dosierung als Ergänzung zu klassischen DMARD verabreicht werden.	100% (14/14)	9,0 (1,3)
7 Wenn trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination mehrerer DMARDs eingesetzt werden. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere in Verbindung mit ungünstigen Prognosefaktoren vor, sollte die Kombination eines DMARDs mit einem Biologikum erwogen werden.	78,6% (11/14)	9,4 (1,0)
8 Nach unzureichendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) wird eine Biologikatherapie empfohlen.	100% (14/14)	9,7 (0,8)
9 Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste Biologikum ein TNF-Hemmer ist, können bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten TNF-Hemmer als auch auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln.	100% (13/13)	9,5 (1,0)
10 Bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die oben erwähnten klassischen DMARDs oder Biologika kann der Einsatz weiterer DMARDs und immunmodulierender Therapieverfahren erwogen werden.	92,3% (12/13)	9,3 (1,2)
11 Bei anhaltender Remission sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die schrittweise Reduktion der DMARD-Therapie erwogen werden.	100% (13/13)	9,1 (2,2)
12 Die individuelle Therapiestrategie sollte neben der Krankheitsaktivität auch weitere Faktoren wie radiologische Progression, Begleiterkrankungen, Sicherheitsaspekte sowie Teilhabe (z.B. Erhalt der Arbeitsfähigkeit und Einbezogenheit in das soziale Umfeld) berücksichtigen.	84,6% (11/13)	9,8 (1,0)

II.1 Übergeordnete Empfehlungen

Die EULAR-Arbeitsgruppe hat drei Empfehlungen ausgesprochen, die allen nachfolgenden Therapieempfehlungen übergeordnet sind:

A) Rheumatologen sind die Spezialisten, die für die Versorgung von RA Patienten in erster Linie zuständig sein sollten.

Die Diagnose einer RA wird von internistischen Rheumatologen in der Regel früher gestellt als von anderen medizinischen Fachgruppen, eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs = Disease modifying antirheumatic drugs) wird häufiger eingeleitet, was zu besseren klinischen, funktionellen und strukturellen Ergebnissen führt [11,31,72]. Rheumatologen sind mit den spezifischen Messinstrumenten für die Krankheitsaktivität vertraut und besitzen eine spezielle Ausbildung und Erfahrungen für die Durchführung der DMARD-Therapien. Aus diesem Grund sollten Patienten mit V.a. eine RA so früh wie möglich einem internistischen Rheumatologen vorgestellt werden. Eine intensive Zusammenarbeit mit den primärversorgenden Ärzten sowie mit den weiteren am multimodalen Behandlungskonzept der RA beteiligten Professionen ist notwendig.

B) Die Behandlung von RA Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird von Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden.

Eine bestmögliche medizinische Betreuung stellt die Grundlage jeder einzelnen Therapieempfehlung dar. Darüber hinaus muss hier die Bedeutung einer patientenorientierten Therapieplanung betont werden, welche sowohl adäquate Information als auch gemeinsame Entscheidungen für die jeweilige Therapiestrategie umfasst.

C) Die RA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die hohe direkte und indirekte Kosten zur Folge hat. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.

Bei nicht ausreichend wirksamer Therapie nimmt die RA einen progredient-zerstörerischen Verlauf, sie ist mit zahlreichen Komorbiditäten, erhöhter Mortalität und fortschreitender Invalidisierung verbunden. Die direkten und indirekten Kosten der Erkrankung sind hoch. Moderne Therapieverfahren, z.B. Anwendung von Biologika, sind teuer, können aber die indirekten Kosten der RA durch teils erhebliche Einsparungen bei Krankenhausaufenthalten und Arbeitsausfällen reduzieren [50]. Diese Aspekte sollen bei den jeweiligen Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

II.2 Therapieempfehlungen

1) Sobald die Diagnose einer RA gestellt ist, sollte eine Therapie mit klassischen DMARDs begonnen werden.

Nahezu alle RA-Patienten sollten nach Diagnosestellung umgehend mit klassischen DMARDs behandelt werden, da hierdurch bei einem erheblichen Anteil zügig eine Remission bzw. eine sehr geringe Krankheitsaktivität erreicht werden kann [13,68]. Eine Verzögerung des Behandlungsbeginns führt in vielen Fällen zu einem schlechteren Langzeitverlauf [32,38,64]. Trotz Etablierung der Empfehlungen zur Frühdiagnose der RA (www.dgrh.de) ist die Diagnose anfangs nicht immer eindeutig zu stellen, es kann auch bei Verdachtsdiagnose in Einklang mit den neuen Klassifikationskriterien von ACR und EULAR mit einer DMARD Therapie begonnen werden [2]. Bei Patienten mit sehr früher RA oder einer noch undifferenzierten Arthritis konnten hierdurch hohe Remissionsraten erreicht werden [13,68]. In weiteren kontrollierten Studien konnte dadurch der Übergang von undifferenzierter Arthritis in RA sowie die radiologische Progression bei anti-CCP-positiven Patienten verzögert werden [15,67]. Beachtet werden sollte allerdings, dass die neuen ACR/EULAR Kriterien mit dem Risiko einer Überdiagnose behaftet sind [7,9]. Die anhand dieser Kriterien gestellte Diagnose muss daher im Frühverlauf noch kritisch überprüft werden. Nur bei sehr mildem Verlauf, einer sehr geringen Krankheitsaktivität und fehlenden Hinweisen für eine Progression kann zunächst auf eine DMARD Therapie verzichtet werden.

2) Das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität sollte so schnell wie möglich erreicht werden. Die Anpassung der Therapie ist erforderlich, solange dieses Ziel nicht erreicht ist. Hierzu ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich.

Remission bzw. möglichst niedrige Krankheitsaktivität, sowie begleitende engmaschige Therapiekontrollen führen zu besseren strukturellen und funktionellen Ergebnissen [4,29,55]. Die Gelenkprotektion ist umso besser, je früher diese Kriterien erfüllt sind [4]. Deshalb ist die Remission das primäre therapeutische Ziel bei der frühen RA. Kürzere Symptombdauer und schnelles Ansprechen auf die erste Therapie erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der Remission. [6,33,47,69]. Wenn eine Remission nicht mehr realistisch ist, sollte eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden, dies gilt vor allem bei langjähriger RA. Die gegenwärtig meistverwendete Definition für Remission ist das Erreichen eines DAS 28 < 2.6, für niedrige Krankheitsaktivität < 3.2. Neben der rechnerischen Remission sind jedoch entsprechend der fachlichen Beurteilung durch den Rheumatologen weitere Kriterien wie z.B. strukturelle Schädigung in die Entscheidung miteinzubeziehen.

Das Behandlungsziel sollte möglichst innerhalb von 3 Monaten, maximal nach 6 Monaten erreicht sein. Bis dahin sind regelmäßige Kontrollen und ggf. eine Therapieintensivierung erforderlich. Der Zeitraum ist je nach Krankheitsaktivität individuell zu definieren, anfangs sind in jedem Fall häufigere Kontrollen (alle 1-3 Monate) sinnvoll. Gerade in der Anfangsphase der Behandlung haben die Ergebnisse aus den Strategiestudien gezeigt, dass eine engmaschige Verlaufskontrolle die Remissionsraten verbessert [29,34,55]. Für das Monitoring unter Therapie sollen die validierten Gelenkscores verwendet werden (DAS, DAS28, SDAI oder CDAI).

Auch unter einer gut eingestellten Basistherapie sind regelmäßige radiologische Verlaufskontrollen erforderlich, da sich auch bei Patienten mit geringer klinischer Krankheitsaktivität strukturelle Schäden einstellen können [43]. Das ist für MTX untersucht, gilt aber vermutlich für alle DMARD-Therapien. Wir empfehlen daher unter Berücksichtigung von Nutzen und Aufwand radiologische Kontrollen spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn sowie nachfolgend alle ein bis zwei Jahre.

3) Bei aktiver RA sollte MTX als erstes DMARD eingesetzt werden.

MTX hat sich seit den 90er Jahren als hochwirksames DMARD etabliert. Jüngere evidenzbasierte Daten haben ergeben, dass MTX in höheren Dosierungen (20-30mg/Woche) effektiver zu sein scheint als in niedrigerer Dosis (7,5-15mg/Woche) [3,70]. Bei guter Verträglichkeit und unzureichender Wirkung sollte daher eine Dosiserhöhung auf mindestens 20 mg/Woche erfolgen und im Fall einer initialen oralen Gabe auf parenterale Verabreichung gewechselt werden. Aufgrund seiner Wirksamkeit als Mono- und Kombinationstherapeutikum und als in der Regel effektsteigernde Substanz einer Biologikatherapie wird MTX aufgrund der derzeitigen Datenlage und des akzeptablen Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnisses als `anchor drug` der RA angesehen [41]. Außerdem erwies sich die Langzeit-Sicherheit (einschließlich der hepatischen Verträglichkeit) als gut [45]. MTX ist effektiv bei DMARD-naiven Patienten mit früher RA und seine klinische Wirksamkeit konnte bislang durch kein anderes synthetisches DMARD und ebenso nicht durch TNF-Inhibitoren in Monotherapie übertroffen werden [18,36]. Aus diesen Gründen sollte MTX zum frühestmöglichen Zeitpunkt bei Patienten mit RA eingesetzt werden, sei es in Monotherapie oder als Bestandteil einer kombinierten Therapiestrategie.

Für Ausnahmefälle empfehlen wir eine Kombinationstherapie von MTX mit einem Biologikum auch als Ersttherapie. Hierfür kommen Patienten mit einer Häufung schlechter Prognosefaktoren, einer hochaktiven Erkrankung und sehr frühen nachweisbaren strukturellen Schäden in Betracht. Derzeit sind von den Biologika lediglich TNF- α Inhibitoren für die Ersttherapie der RA zugelassen. In zwei randomisierten Studien waren bei MTX-naiven Patienten mit schlechten Prognosefaktoren die Remissionsraten unter initialer Kombinationstherapie mit einem Biologikum höher als unter MTX allein [5,53].

Für die Mehrheit der Patienten ist jedoch ein schneller Wechsel auf ein Biologikum bei bleibender Krankheitsaktivität unter MTX-Monotherapie mittelfristig gleichermaßen wirksam wie ein Biologika-Ersteinsatz, wenn diese Therapieanpassung konsequent nach drei Monaten erfolgt [53,54].

4) Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden.

MTX stellt aufgrund der überzeugenden Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit das DMARD der ersten Wahl dar. Bei Kontraindikation gegen diese Substanz oder Unverträglichkeiten (z.B. zunehmende Hepatotoxizität, Mukositis, Übelkeit, Diarrhoe etc.), können andere klassische DMARDs als Bestandteil der ersten Therapiestrategie ausgewählt werden wie z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin. Die Wertigkeit von parenteralem Gold als Alternativpräparat ist umstritten. Angesichts der hohen Evidenz für Wirksamkeit wurde die Substanz in den EULAR-Empfehlungen berücksichtigt [52]. Wir empfehlen parenterales Gold aufgrund der zunehmend geringeren Erfahrungen der Anwender aber nur noch in zweiter Linie als Alternativ-DMARD (siehe Empfehlung 10).

Antimalariapräparate (Chloroquin und Hydroxychloroquin) sind als Monotherapie klinisch ebenfalls effektiv, eine Hemmung der Progression struktureller Schäden ist jedoch nicht nachgewiesen. Sie sind daher ohne Kombinationspartner nur für eine sehr mild verlaufende RA mit Kontraindikationen für andere Präparate zu empfehlen. Ihr Nutzen als Kombinationspartner ist für die Triple-Kombination mit Sulfasalazin und MTX belegt.

5) Bei Patienten mit aktiver RA ist ein Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie mit klassischen DMARDs nicht belegt.

Entsprechend der derzeitigen Studienlage ist nicht belegt, dass eine initiale Kombination von klassischen DMARDs einer Monotherapie (unter Einschluss von zusätzlicher GC-Gabe) überlegen ist, da eine ausreichende Zahl und Qualität an Kontrollarmen in den Vergleichsstudien fehlen [24]. Außerdem wurde die Dosierung der Glukokortikoide (GC) in diesen Studien nicht einheitlich gehandhabt, so dass auch die zusätzliche GC-Gabe die höhere Effektivität der Kombinationstherapie erklären könnte [21,42,48,65]. Darüber hinaus erreichen in den meisten Studien rund ein Drittel der Patienten mit einer reinen MTX-Gabe das Therapieziel, diese Patienten würden bei initialer Kombinationstherapie übertherapiert. Daher wird bei DMARD-naiven Patienten aufgrund der Relation von Toxizität und Wirksamkeit initial eine MTX-Monotherapie empfohlen.

6) Glukokortikoide sollten initial in niedriger bis mittelhoher Dosierung als Ergänzung zu klassischen DMARD verabreicht werden.

GC besitzen nicht nur antientzündliche, sondern auch krankheitsmodifizierende Wirksamkeit, welches sich bei der Kombination mit DMARDs positiv auf den entzündlichen und destruktiven Krankheitsverlauf auswirkt [27,57,73]. Niedrige Dosen (<10mg Prednisolon Äquivalent/Tag) sind wirksam, eine kurzzeitige höhere Dosierung hat einen schnelleren Effekt. Eine Dosierung nach dem COBRA-Schema (Startdosis 60 mg, rasche Reduzierung in den Low-dose-Bereich innerhalb einiger Wochen) hat sich in einigen Studien als schnell und intensiv wirksam erwiesen [13,29]. Ein Therapiebeginn mit hoher vs. niedriger Startdosis wurde allerdings in klinischen Studien bisher noch nicht verglichen. In der S3-Leitlinie wird für die Patienten mit früher RA die Fortführung einer niedrigdosierten GC-Therapie aufgrund ihrer strukturerhaltenden Wirksamkeit empfohlen [49]. Randomisierte Studien bestätigen eine höhere klinische Remissionsrate bei geringerem radiologischem Progress [19,61]. Anzumerken ist, dass aufgrund ihrer Toxizität insbesondere in der Langzeitanwendung GC nach Möglichkeit rasch reduziert und so niedrig wie möglich dosiert werden sollten [22]. Eine evidenzbasierte Aussage zum optimalen Vorgehen bei Dosisreduzierung sowie zur optimalen Dauer der GC-Gabe ist bisher nicht möglich.

7) Wenn trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination mehrerer DMARDs eingesetzt werden. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere in Verbindung mit ungünstigen Prognosefaktoren vor, sollte die Kombination eines DMARDs mit einem Biologikum erwogen werden.

Der Begriff „optimierte Monotherapie“ umfasst das Ausdosieren bzw. die parenterale Applikation von MTX. Er schließt die gleichzeitige Gabe von GC ein. Wenn sich hierunter keine ausreichende Reduzierung der Krankheitsaktivität eingestellt hat, wird zunächst eine klassische DMARD Kombination empfohlen. Dies gilt insbesondere für Patienten ohne Hinweise auf schlechte Prognose. Hier kann die Umstellung auf eine synthetische DMARD-Kombination für mindestens drei weitere Monate erfolgen, bevor eine Entscheidung über eine Biologika-Therapie getroffen wird. Evidenzbasiert haben sich vor allem die Kombinationen MTX + Leflunomid [30], MTX + Hydroxychloroquin + Sulfasalazin [39] und MTX + Ciclosporin A [62] als wirksam bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX allein erwiesen. Ein sequentieller Einsatz mehrerer DMARD-Monotherapien war hingegen in der BeST-Studie weniger erfolgsversprechend [29]. Allerdings gibt es bisher keine Belege aus kontrollierten Studien, dass nach MTX-Versagen sequentielle weitere DMARD-Monotherapien einer DMARD-Kombination unterlegen sind.

Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, bei denen die erste DMARD-Strategie versagt hat, sollten direkt auf ein Biologikum in Kombination mit dem klassischen DMARD eingestellt werden. Faktoren, die unabhängig voneinander ein schlechtes Ergebnis vorhersagen, sind z.B. eine positive Rheumaserologie (RF und/oder ACPA, insbesondere in hoher Konzentration), eine hohe Entzündungsaktivität (gemessen mittels BSG, CRP) und ein frühes Auftreten von Erosionen. Es sind Risikomodelle entwickelt worden, anhand derer in Studien das individuelle Risiko abgeschätzt wurde [16,71]. Allerdings ist in der klinischen Praxis eine unkritische Anwendung solcher Modelle für die Therapieentscheidung nicht sinnvoll und nicht ausreichend. Weitere Faktoren wie hoher GC-Bedarf oder rasche Progression von strukturellen Schäden, die sich bisweilen auch bei Patienten in DAS-Remission nachweisen lassen, müssen in die Überlegungen miteinbezogen werden. Auch ein schlechtes Therapieansprechen auf die Starttherapie nach 12 Wochen ist ein Prädiktor für einen weiteren ungünstigen Verlauf, insbesondere weiter fortschreitende strukturelle Schädigung [12,20,23]. Da ein praktikabler und validierter Risiko-Score noch nicht existiert, muss die Entscheidung über einen Einsatz von Biologika bereits als Zweittherapie individuell unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren getroffen werden.

8) Nach unzureichendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) wird eine Biologikatherapie empfohlen.

Für diese Empfehlung müssen die vorausgegangenen DMARD-Strategien adäquat dosiert und über einen Zeitraum von jeweils mindestens 3 Monaten eingesetzt worden sein. Es liegt Evidenz aus einer Vielzahl von Studien für die Wirksamkeit einer Biologikatherapie nach Versagen synthetischer DMARDs vor. Dies ist seit längerem für die TNF-Inhibitoren und inzwischen auch für Tocilizumab und Abatacept nachgewiesen - beide sind für den Einsatz nach DMARD-Versagen zugelassen.

Alle Biologika mit Ausnahme des IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra, für den die Datenlage eine schwächere Wirksamkeit ausweist [36], haben sich nach den Ergebnissen der RCT als vergleichbar wirksam erwiesen. Bei bisherigem Fehlen von Head-to-head-Studien kann daher keine Empfehlung für die Wahl des ersten Biologikums gegeben werden. Neben dem Zulassungsstatus sind Faktoren wie Länge der Erfahrungen, verfügbare Applikationsformen, Compliance, Ko-Morbiditäten und jeweilige Kontraindikationen (die nicht immer für die gesamte Gruppe einheitlich sind) in die Überlegungen miteinzubeziehen, auf dieser Grundlage muss eine individuelle Entscheidung erfolgen.

Eine Biologikatherapie sollte gemäß dem jeweiligen Zulassungsstatus nach Möglichkeit mit MTX kombiniert werden, da eine Kombinationstherapie für die meisten Biologika eine größere Wirksamkeit verspricht als eine Monotherapie [36]. Tocilizumab war unter kontrollierten Bedingungen über einen Zeitraum von sechs Monaten monotherapeutisch ähnlich wirksam wie in Kombination mit MTX [14,51], die Publikation von Langzeitdaten steht noch aus. Fällt MTX wegen Unverträglichkeit aus, kann somit Tocilizumab als Monotherapie empfohlen werden. Alternativ könnten Biologika auch mit anderen DMARDs kombiniert werden, jedoch fehlt für die meisten Substanzen der Nachweis, dass solche

Kombinationen erfolgsversprechend sind. Nur für Leflunomid liegen Daten aus Registern und Kohortenstudien vor, die einen erfolgreichen Einsatz als Kombinationspartner von Biologika belegen [17,56]. International gilt deshalb Leflunomid bei MTX-Ausfall als Mittel der ersten Wahl für die Kombination mit Biologika. In Deutschland wurde diese Kombination durch einen Erlass des Gemeinsamen Bundesausschusses für unwirtschaftlich erklärt, so dass die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen trotz der zitierten Datenlage problematisch ist.

9) Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste Biologikum ein TNF-Hemmer ist, können bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten TNF-Hemmer als auch auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln.

Ein zweiter TNF-alpha Hemmer, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab sind wirksam bei Nicht-Ansprechen auf eine TNF-hemmende Ersttherapie, wie in verschiedenen RCT gezeigt wurde [36]. Bislang gibt es keine randomisierten Studien, in denen die Umstellung auf verschiedene Biologika direkt verglichen worden ist, so dass auch in diesem Punkt keine Empfehlung für ein spezielles Vorgehen ausgesprochen werden kann. Es existieren noch keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit für einen Wechsel auf ein zweites Biologikum nach Abatacept oder Tocilizumab als Ersttherapie. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch dieses Vorgehen erfolgreich sein kann.

Bei einem partiellen Therapieansprechen nach 3 Monaten kann ein Wechsel noch hinausgezögert werden, da in einem Teil der Fälle Remission oder Low Disease Activity erst in Monat 4 - 6 erreicht werden [12,25,26]. Eine DAS-Besserung < 0.6 in Woche 12 macht allerdings eine gute Response nach einem Jahr sehr unwahrscheinlich [26]).

10) Bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die oben erwähnten klassischen DMARDs oder Biologika kann der Einsatz weiterer DMARDs und immunmodulierender Therapieverfahren erwogen werden.

Wenn auch die in die Empfehlungen aufgenommenen DMARDs eine Vielzahl an therapeutischen Möglichkeiten bieten, wird die RA trotzdem in einigen Fällen therapieresistent und schwer destruierend verlaufen. Für diese Patientengruppe können parenterales Gold, Azathioprin, Ciclosporin A und Cyclophosphamid als Substanzen zum Einsatz kommen. Hierbei muss allerdings die Toxizität, insbesondere von Ciclosporin A und Cyclophosphamid berücksichtigt werden, Cyclophosphamid sollte nur in Ausnahmefällen verwendet werden. Aufgrund nicht ausreichender Evidenz für ihre Wirksamkeit bzw. ungünstiger Nutzen-Risiko-Bilanz werden D-Penicillamin, Auranofin und Mycophenolat-Mofetil bei RA nicht empfohlen [18,46].

11) Bei anhaltender Remission sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die schrittweise Reduktion der DMARD-Therapie erwogen werden.

Die EULAR-Empfehlungen 12 und 13 beziehen sich auf die medikamentöse Reduktion bei Remission und wurden hier zu einer Empfehlung zusammengefasst. Die Studienlage zur De-Eskalation der laufenden DMARD-Therapie nach Erreichen des Therapiezieles ist bisher sehr dünn. In der BeST-Studie gelang es im Fünfjahres-Verlauf bei 23 % der Patienten, den Status einer medikamentenfreien Remission zu erreichen, ein Therapie-Abbau war nach mindestens sechsmonatiger Remission möglich [28]. In einer weiteren holländischen Untersuchung wurde eine Rate von 15 % festgestellt, die medikamentenfreie Remission wurde vor allem bei kurzer Symptombdauer erreicht [66].

Nach den Erfahrungen aus der BeST-Studie und einigen weiteren Untersuchungen [8,58] sollte eine Remission über 6 - 12 Monate anhalten, bevor eine medikamentöse Reduktion erwogen wird – eine Empfehlung, die bisher jedoch nicht kontrolliert überprüft ist. Nach diesen Studien sollten dann zunächst GC ausschleichend reduziert werden, was für die Reduzierung in den Low-dose-Bereich schon früher zu erfolgen hat (siehe Empfehlung 6). Bei anhaltender Remission können Biologika langsam reduziert werden, indem das Applikationsintervall verlängert oder die Dosis reduziert wird, hierzu gibt es jedoch bisher keine Daten, die ein standardisiertes Vorgehen erlauben. Sofern die

Remission auch nach GC- und Biologika-Stop bestehen bleibt, kann eine vorsichtig ausschleichende Reduktion der synthetischen DMARD Therapie erwogen werden.

Die Entscheidung zum Therapieabbau ist zwischen Patient und Arzt gemeinsam zu treffen. Da bei Beendigung der DMARD-Therapie mit Rezidiven zu rechnen ist, müssen die Patienten sorgfältig überwacht und ggf. umgehend wieder therapiert werden [40,60]. Nach den Erfahrungen der BeST-Studie kann bei erneuter Aktivität der RA in einem Großteil der Fälle mit erneutem Erfolg der vorher abgesetzten DMARD-Therapie gerechnet werden [63].

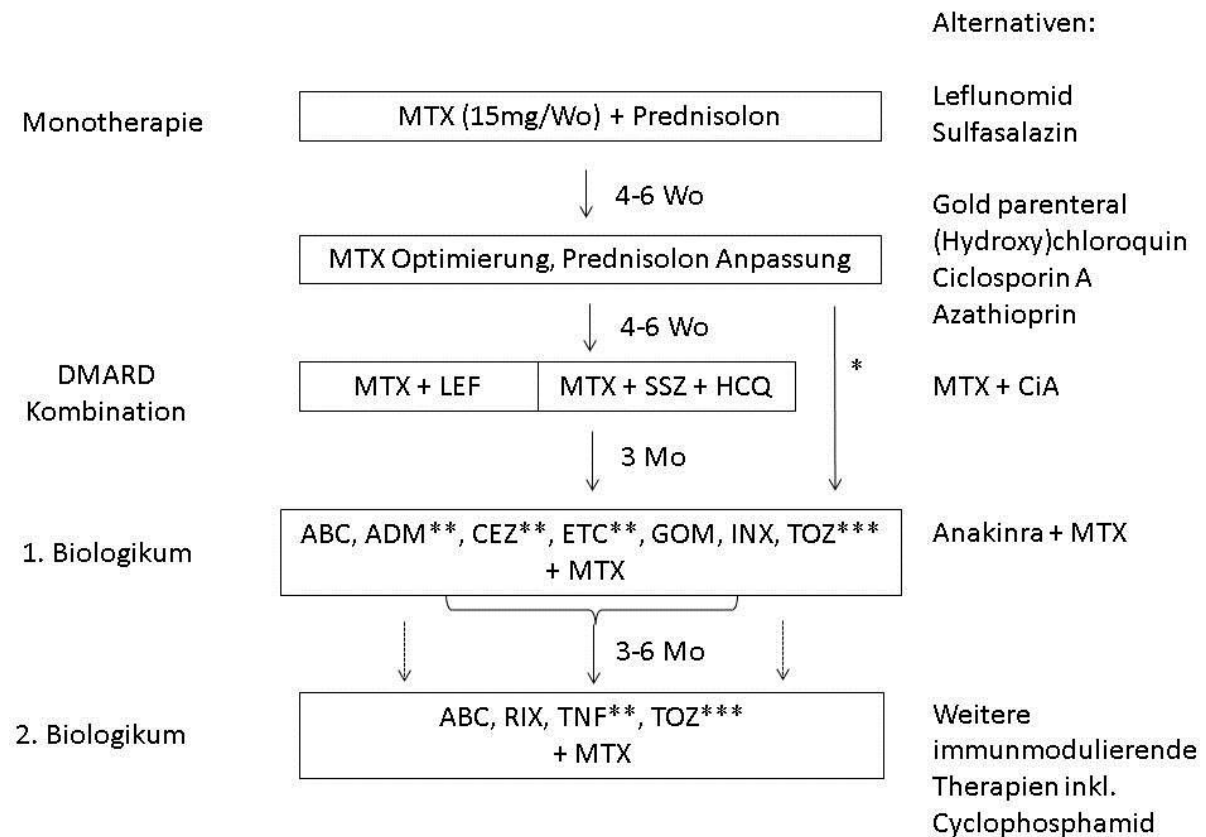
12) Die individuelle Therapiestrategie sollte neben der Krankheitsaktivität auch weitere Faktoren wie radiologische Progression, Begleiterkrankungen, Sicherheitsaspekte sowie Teilhabe (z.B. Erhalt der Arbeitsfähigkeit und Einbezogenheit in das soziale Umfeld) berücksichtigen.

Hintergrundwissen über Komorbiditäten und Begleitmedikation des Patienten sowie die Toxizität der Substanzen sollten bei der Therapieauswahl der RA ebenso berücksichtigt werden wie die Geschwindigkeit der radiologischen Progression, Krankheitsaktivität und Prognosefaktoren. Darüber hinaus sind auch der Erhalt der Arbeitsfähigkeit und die Teilhabe am sozialen Leben wichtige Kriterien für die Wahl der Therapie. Diese Empfehlung gilt für alle Therapieentscheidungen und in jedem Krankheitsstadium.

III. Aktualisierter Therapiealgorithmus

Der Therapiealgorithmus von 2009 wurde in Anlehnung an die EULAR Empfehlungen aktualisiert und im Konsens verabschiedet (s.Abb.1).

Abb.1 Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis



* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist

*** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen

Abk.: ABC: Abatacept, ADM: Adalimumab, CEZ: Certolizumab, ETC: Etanercept, GOM: Golimumab, INX: Infliximab, RIX: Rituximab, TOZ: Tocilizumab, CiA: Ciclosporin A, HCQ: Hydroxychloroquin, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, SSZ: Sulfasalazin, TNF: TNF-Inhibitoren [35]

Monotherapie

Weiterhin gilt MTX als Standard für die Starttherapie. Begonnen werden kann mit einer mittleren Anfangsdosis von 15mg/Woche. Es gibt Evidenz für Vorteile einer parenteralen Gabe [70]. Bei älteren Patienten, eingeschränkter Nierenfunktion oder pulmonalen Vorerkrankungen ist eine niedrigere Anfangsdosis von 7,5 – 10 mg/d sinnvoll, diese kann dann nach Bedarf kontrolliert gesteigert werden. Eine Folsäuresubstitution sollte mit 5 bis 10 mg wöchentlich erfolgen [59]. Liegen Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit gegen MTX vor, können Leflunomid oder Sulfasalazin als Alternativpräparate eingesetzt werden. Leflunomid ist ähnlich wirksam wie MTX, hat aber ein etwas abweichendes Nebenwirkungsprofil. Sulfasalazin ist bei peripheren Arthritiden mit möglicher Differentialdiagnose einer Spondyloarthritis als alternative Basistherapie gut geeignet.

Antimalariapräparate haben lediglich bei sehr milden Verlaufsformen bzw. bei Overlap Syndromen ihre Wertigkeit. Gold, Ciclosporin A und Azathioprin werden nicht als erste Basistherapie empfohlen.

Glukokortikoide

Zeitgleich mit Beginn der Basistherapie ist eine Prednisolongabe als Überbrückungstherapie bis zum Einsetzen der Wirksamkeit von MTX sinnvoll, dies kann in niedriger (< 10 mg) oder mittelhoher Dosis (initial 10 - 20mg/d) mit nachfolgender Reduktion erfolgen. Die Prednisolondosis sollte in einem Zeitraum von 6 – 12 Wochen nach Möglichkeit auf $\leq 7,5$ mg/d reduziert werden.

DMARD Kombination

Ist nach 6 Wochen keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, kann die MTX Dosis auf 20-25mg/ Woche erhöht oder ggf die orale auf eine parenterale Applikation umgestellt werden. Ist die MTX Dosis ausgeschöpft, kann nach 12 Wochen eine klassische DMARD Kombinationstherapie eingesetzt werden, hier haben sich MTX in Kombination mit Leflunomid oder die Dreifachkombinationstherapie von MTX mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin bewährt. Bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren ist bei einigen Patienten direkt der Einsatz einer Biologikatherapie in Kombination mit MTX denkbar.

1. Biologikatherapie

Ist nach 6 Monaten und Ausschöpfung der klassischen DMARD-Mono- und Kombinationstherapie keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, ist in der Regel der Einsatz einer Biologikatherapie, je nach Zulassungsaufgabe in Kombination mit MTX zu empfehlen. Hier können die TNF- α Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab, sowie Abatacept oder Tocilizumab zum Einsatz kommen. Die Auswahl sollte nach individuellen Kriterien des Patienten unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen, Begleitmedikation und Komorbidität erfolgen. Tocilizumab kann aufgrund der guten Datenlage zur Monotherapie entweder in Kombination mit MTX oder monotherapeutisch eingesetzt werden, insbesondere bei Patienten mit Unverträglichkeit von MTX oder wenn die Fortführung der MTX Therapie aus anderen Gründen als nicht adäquat erachtet wird. Für die anderen Biologika ist nicht gezeigt, dass die Monotherapie der Kombination mit MTX gleichwertig ist. Anakinra wird aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit bei der RA nicht als erstrangiges Biologikum empfohlen.

2. Biologikatherapie

Der Wechsel auf ein anderes Biologikum kann bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit nach 3-6 Monaten erfolgen. Bei partiellem Ansprechen nach 12 Wochen kann ein Abwarten sinnvoll sein, weil sich bei einigen Patienten ein verzögertes Therapieansprechen zeigt, dies ist für die einzelnen Substanzen gemäß ihres Wirkprofils individuell zu handhaben.

Für Golimumab, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab ist eine gute Wirksamkeit nach Versagen der Biologika-Ersttherapie mit TNF-Inhibitoren unter kontrollierten Bedingungen gezeigt worden. Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab liegen solche Ergebnisse aus Kohortenstudien vor. Rituximab hat ein Alleinstellungsmerkmal als geeignete Substanz bei positiver Malignom-Anamnese bzw. bei bestimmten Kontraindikationen gegen eine Anti-TNF-Therapie wie z.B. bei Patienten mit früherer Tuberkulose. Beachtet werden muss, dass es keine Daten zur Wirksamkeit einer Folgetherapie gibt, wenn Abatacept oder Tocilizumab als erstes Biologikum gewählt worden ist. Als Kombinationspartner für Biologika wird in der Regel MTX eingesetzt, allerdings gibt es gute Daten zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Rituximab und Leflunomid [10]. Haben sich zwei TNF-Inhibitoren als nicht ausreichend wirksam erwiesen, so bietet der Wechsel auf einen dritten TNF-Inhibitor keine guten Erfolgsaussichten, in solchen Fällen ist zu einem Wechsel des Wirkprinzips zu raten [37].

Bei einer anhaltend therapierefraktären Erkrankung oder multiplen Unverträglichkeiten unter den obengenannten Behandlungsverfahren können Anakinra, Cyclophosphamid und weitere immunmodulierende Therapieverfahren neben den bereits genannten alternativen klassischen DMARDs als Ausweichpräparate unter Beachtung ihres jeweiligen Wirk- und Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden.

Autoren

Klaus Krüger¹, Jürgen Wollenhaupt², Katinka Albrecht³, Rieke Alten⁴, Marina Backhaus⁵, Christoph Baerwald⁶, Wolfgang Bolten⁷, Jürgen Braun⁸, Harald Burkhardt⁹, Gerd Burmester⁵, Markus Gaubitz¹⁰, Angela Gause¹¹, Erika Gromnica-Ihle¹², Herbert Kellner¹³, Jens Kuipers¹⁴, Andreas Krause¹⁵, Hanns-Martin Lorenz¹⁶, Bernhard Manger¹⁷, Hubert Nüßlein¹⁸, Hans-Georg Pott¹⁹, Andrea Rubbert-Roth²⁰, Matthias Schneider²¹, Christof Specker²², Hendrik Schulze-Koops²³, Hans-Peter Tony²⁴, Siegfried Wassenberg²⁵, Ulf Müller-Ladner²⁶

Institute

- 1 Praxiszentrum Rheumatologie, München
- 2 Schön Klinik Hamburg Eilbek, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Hamburg
- 3 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Berlin
- 4 Schlosspark-Klinik, Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin
- 5 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin
- 6 Universitätsklinikum Leipzig, Sektion Rheumatologie/Gerontologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Leipzig
- 7 Klaus Miehke Klinik, Abtlg. für Innere Medizin und Rheumatologie, Wiesbaden
- 8 Rheumazentrum Ruhrgebiet, St. Josefs-Krankenhaus, Herne
- 9 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Abteilung Rheumatologie, Medizinische Klinik II, Frankfurt am Main
- 10 Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie an der WWU Münster
- 11 Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Autoimmunerkrankungen, Hamburg
- 12 Internistin/Rheumatologin, Präsidentin der Deutschen Rheuma-Liga, Bundesverband; Berlin
- 13 Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, Ärztlicher Leiter der Abteilung Rheumatologie im Krankenhaus Neuwittelsbach, München
- 14 Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen, Klinik für Internistische Rheumatologie, Bremen
- 15 Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumaklinik Berlin-Buch, Berlin
- 16 Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Rheumatologie, ACURA Rheumazentrum Baden-Baden
- 17 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Rheumatologie, Erlangen
- 18 Internistisch-rheumatologische Schwerpunktpraxis, Nürnberg
- 19 Rheumatologikum Hannover, Schwerpunktpraxis für Rheumatologie, Physikalische Medizin und klinische Immunologie, Hannover
- 20 Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Klinische Immunologie und Rheumatologie, Köln
- 21 Heinrich-Heine-Universität, Rheumatologie, Düsseldorf
- 22 Kliniken Essen Süd, Abteilung für Rheumatologie & Klinische Immunologie, Essen
- 23 Klinikum der LMU München, Medizinische Klinik IV, Rheumaeinheit, München
- 24 Klinikum der Universität Würzburg, Medizinische Klinik II Rheumatologie/ Klinische Immunologie, Würzburg
- 25 Evangelisches Fachkrankenhaus Ratingen, Rheumatologie, Ratingen
- 26 Justus-Liebig-Universität Giessen, Kerckhoff-Klinik, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Nauheim

Die Autoren wurden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Erarbeitung der S1-Leitlinie autorisiert.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:

Vortragshonorare von Abbott (K.A.); Beratungstätigkeit, Vortragshonorare, Reisekostenunterstützung und/oder Forschungsunterstützung von Abbott, BMS, GSK, Lilly, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, UCB (R.A.); Forschungsunterstützung für Abbott, BMS, Pfizer, Roche, Honorar von Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche, UCB (M.B.); Forschungsunterstützung, Vortragstätigkeit, Beratertätigkeit: Abbott, Amgen, GSK, Genzyme, MSD, Pfizer, Roche, Shire, Sanofi-Aventis (C.B.); Forschungsunterstützung, Vortragshonorare, Reisekostenunterstützung oder Beratungshonorare von Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche, UCB (G.B.); Vortragshonorare / Reisekostenübernahmen von Abbott, Amgen, BMS, Chugai, Hexal, Merck, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, SOBI und UCB (M.G.); E.G.-I. gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht; Vortragshonorare, Forschungsgelder Beratertätigkeiten: Abbott, Actelion, Berlin Chemie, BMS, Chugai, GSK/HGS, Medac, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB (J.K.); Honorare für Beratertätigkeit, Vortragshonorare, Reisekostenübernahmen und/oder Forschungsförderung durch: Abbott, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB (A.K.); Beratungstätigkeit, Vortragshonorar, Forschungsunterstützung oder Reisekostenübernahme von: Abbott, BMS, Chugai, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB (HK); Vortrags- und/oder Beratungshonorare von: Abbott, BMS, Mundipharma, Pfizer, UCB, Roche (K.K.); Vortragshonorare, Reisekostenunterstützung oder Beratungshonorare von Abbott, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Glaxo Smithkline, Medac, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB (H.L.); Honorare für Vortrags- und/oder Beratungstätigkeit: Abbott, Berlin-Chemie, BMS, Biomearin, Chugai, Genzyme, GSK, MSD, Novartis, Nycomed, Pfizer, SOBI, UCB (B.M.); Honorar von Abbott, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB (U.M.-L.); Abbott, BMS, Chugai, Essex, Merck, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, UCB, Wyeth (H.N.); Beratungstätigkeiten und/oder Vortragshonorare von Abbott, BMS, MSD, Pfizer und UCB (H.-G. P.); Forschungsunterstützung von Roche, Chugai und Pfizer, Vorträge und Beratertätigkeit bei Abbott, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB (A.R.); Forschungsunterstützung, Vortrags- oder Beratungshonorare von Abbott, Chugai, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Wyyeth (C.S.); Forschungsunterstützung von Abbott, Pfizer, UCB, Beratertätigkeit bei Abbott, Pfizer, Roche, UCB und Vortragshonorar von Abbott, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB (M.S.); Honorare für Vorträge und Beratungen der Firmen Abbott, Actelion, Astra-Zeneca, Biotest, BMS, Chugai, Essex, Gilead, GSK, HGS, MSD, Medac, Merck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Savient, Pfizer, Roche, UCB, Wyeth

(H.S.-K.); Vorträge, Reisekostenübernahme und Studienunterstützung von Abbott, BMS, Chugai, MSD, Roche (H.P.T.); Honorar von Abbott, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, UCB (J.W.).

Finanzierung

Die wissenschaftliche Mitarbeit von Dr. Katinka Albrecht und der Konsensprozess wurde von der DGRh finanziert mit Unterstützung durch ein „unrestricted grant“ folgender korporativer Mitglieder der DGRh: Abbott GmbH & Co.KG, Chugai Pharma Marketing Ltd., Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, UCB Pharma GmbH. Der korrespondierende Autor weist darauf hin, dass keine Beeinflussung durch die Finanzierer in Bezug auf die Inhalte der Leitlinie stattgefunden hat.

Literatur

1. Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U, Wollenhaupt J (2012) Systematische Literaturrecherche für die S1-Leitlinie zur sequentiellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheum*, in press
2. Aletaha D, Neogi T, Silman A et al. (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569-2581
3. Aletaha D, Smolen JS (2002) Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 29:1631-1638
4. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM et al. (2011) Early clinical response to treatment predicts 5-year outcome in RA patients: follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 70: 1099-1103
5. Bathon J, Robles M, Ximenes AC (2011) Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* 70:1949-1956
6. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G (2011) Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 70:1292-1295
7. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D (2011) Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 70:1468-1470
8. Brocq O, Millasseau E, Albert C et al. (2009) Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 76:350-355
9. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K (2011) Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 70:949-955
10. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. (2012) Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 71:374-377
11. Criswell LA, Such CL, Yelin EH (1997) Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol* 24:2283-2290
12. Curtis JR, Yang S, Chen L et al. (2012) Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the TEMPO trial *ARD* 71:206-212
13. De Boer KV, Visser K, Runday HK et al. (2010) Induction Therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid or Very Early Arthritic Disease: IMPROVED Study. *Arthritis Rheum* 62(Suppl10):1396
14. Dougados M, Huizinga T, Sheeran T et al (2011) Tocilizumab plus methotrexate does not have superior clinical efficacy to TCZ alone in RA patients with inadequate response to MTX: 24-week results of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):73
15. Emery P, Durez P, Dougados M et al. (2010) Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: A clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 69: 510-516
16. Engström A, Saevarsdottir S, Rezaei H et al. (2011) Development of a matrix risk model for prediction of rapid radiographic progression based on the Swefot trial population. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):77
17. Finckh A, Dehler S, Gabay C et al (2009) The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 68:33-39

18. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R et al. (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1004-1009
19. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Svensson B (2009) Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 68:508-513
20. Haraoui B, Emery P, Mozaffarian N et al. (2010) Change in CRP at 12 Weeks Predicts the Risk of Rapid Radiographic Progression at 2 Years in Methotrexate-Treated Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 62(Suppl 10):1101
21. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. (2010) Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 69:1789-1795
22. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M et al. (2007) EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 66:1560-1567
23. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H et al. (2010) Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol* 37:723-729
24. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C (2010) Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews* 4 ppCD008495
25. Keystone E, Ogale S, Devenport J, Lepley D (2011) Benefit of continuing Tocilizumab therapy (8mg/kg every 4 weeks) in rheumatoid arthritis patients who have not responded adequately within the first 8 weeks. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):461
26. Kievit W, Franssen J, Adang EM et al. (2011) Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology* 50:196-203
27. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 24: CD006356
28. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M et al. (2011) Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:315-319
29. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM et al. (2011) The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70:1039-1046
30. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW (2002) Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137:726-733
31. Laclelle D, Anis AH, Guh DP, Esdaile JM (2005) Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum* 53:241-248
32. Lard LR, Visser H, Speyer I et al. (2001) Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 111:446-451
33. Liao KP, Weinblatt ME, Cui J et al. (2011) Clinical predictors of erosion-free status in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology* 50:1473-1479
34. Mease PJ (2010) Improving the routine management of rheumatoid arthritis: The value of tight control. *J Rheumatol* 37: 1570-1578
35. Müller-Ladner U (2009) Unifying abbreviations for biologics in rheumatology-does the idea hold promise? *Rheumatology* 48:704
36. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF (2010) Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 69:976-986
37. Navarro-Sarrabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B et al. (2009) DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMJ Musculoskeletal Disorders* 10:91
38. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 43:906-914

39. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G (2002) Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46:1164–1170
40. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D (2010) Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 69:1823-1826
41. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS (2003) Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21(Suppl 31):S179-85
42. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P et al. (2009) The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum* 60:1222-1231
43. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K et al. (2012) In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 71:186-91
44. Roddy E, Zhang W, Doherty M et al. (2006) Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 12:347-352
45. Salliot C, van der Heijde D (2009) Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 68:1100-1104
46. Schiff M, Beaulieu A, Scott DL, Rashford M (2010) Mycophenolate mofetil in the treatment of adults with advanced rheumatoid arthritis: three 24-week, randomized, double-blind, placebo- or ciclosporin-controlled trials. *Clin Drug Investig* 30:613-624
47. Schipper LG, Franssen J, den Broeder AA, Van Riel PL (2010) Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther* 12:R97
48. Schipper LG, Franssen J, Barrera P, den Broeder AA, Van Riel PL (2009) Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis after failure to sulphasalazine: to switch or to add? *Rheumatology* 48:1247-1253
49. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. (2011) Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie. 3. überarbeitete Auflage. Steinkopf Verlag, Darmstadt
50. Schoels M, Wong J, Scott DL et al. (2010) Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:955-1003
51. Sibia J, Graninger W, Östör A et al. (2011) Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):466
52. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 69:964-975
53. Smolen JS, Fleischmann R, Emery P et al. (2011) The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):259
54. Soubrier M, Puéchal X, Sibia J et al. (2009) Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology* 48:1429-1434
55. Soubrier M, Lukas C, Sibia J et al. (2011) Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 70:611-615
56. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J et al. (2009) Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 68:1856-62
57. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I (2005) Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 52:3360-3370
58. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T et al. (2010) Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 69:1286-1291
59. Tamer IH, Manger B, Fleck E et al. (2009) Evidenzbasierte Empfehlungen einer nationalen Expertenrunde zum Einsatz von Methotrexat bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheum* 34: 59-66

60. Tippiana-Kinnunen T, Paimela L, Kautiainen H, Laasonen L, Leirisalo-Repo M (2010) Can disease-modifying anti-rheumatic drugs be discontinued in long-standing rheumatoid arthritis? A 15-year follow-up. *Scand J Rheum* 39:12-18
61. Todoerti M, Scire CA, Boffini N et al. (2010) Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 1193: 139-145
62. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. (1995) Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 333:137-141
63. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L et al (2011) Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 70: 1389 - 1394
64. Van der Linden MPM, Le Cessie S, Raza K et al. (2010) Long-Term Impact of Delay in Assessment of Patients With Early Arthritis. *Arthritis Rheum* 62:3537-3546
65. Van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF et al (2010) Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:807-812
66. Van der Woude D, Young A, Jayakumar K et al. (2009) Prevalence of and Predictive Factors for Sustained Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Free Remission in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 60: 2262 – 2271
67. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR et al (2007) Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 56:1424-1432
68. Vermeer M, Kuper IH, Hoekstra M et al. (2011) Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum* 63:2865-2872
69. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R (2009) Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis an observational study. *Scand J Rheum* 38:166-172
70. Visser K, van der Heijde D (2009) Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 68:1094-1099
71. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et al. (2010) A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 69:1333-1337
72. Ward MM, Leigh JP, Fries JF (1993) Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med* 153:2229-2237
73. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H (2005) Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52:3371-3380
74. Wollenhaupt J, Alten R, Burckhardt H et al. (2007) Aktuelle Therapiestrategien bei rheumatoider Arthritis. Entzündung rasch beherrschen ist entscheidend für die Prognose. *MMW Fortschritte der Medizin* 148:38-42
75. Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M et al. (2009) Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensusprozesses deutscher Rheumatologen. *Akt Rheumatol* 34:234-239