

## Rheumatoide Arthritis 2015: Erfolge und Herausforderungen

U. Müller-Ladner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Justus Liebig Universität Giessen, Kerckhoff Klinik Bad Nauheim

Die Dynamik neuer innovativer Therapiekonzepte und Medikamente war insbesondere auf dem Gebiet der Rheumatoiden Arthritis in den vergangenen Jahren konstant auf sehr hohem Niveau. In der Rheumatologie ist die Rheumatoide Arthritis traditionsgemäß aufgrund ihrer hochentzündlichen und rasch progressiven Natur bei gleichzeitig inzwischen gut bekannter Pathophysiologie der Vorreiter der meisten dieser Entwicklungen. Daneben gibt sie, als „rheumatologisches Flaggschiff“, vor allem im Bereich der sogenannten Biologika und der „small molecules“, häufig den Stimulus, antiinflammatorische Medikamente auch bei verwandten rheumatischen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen einzusetzen.

Insbesondere die biologischen Wirkstoffe, die sog. Biologika, erlauben bei der Rheumatoiden Arthritis inzwischen ein relativ spezifisches Eingreifen in Krankheitsprozesse und ein individuelles Anpassen auf die Bedürfnisse des Patienten. Ausgehend von diesen Entwicklungen wurde in der Rheumatologie eine ganze Reihe neuer, gut validierter Empfehlungen und Leitlinien auf nationaler und internationaler Ebene formuliert. Insbesondere die aktuelle S1 Leitlinie der DGRh spiegelt die zahlreichen direkt in die Klinik übersetzbaren Forschungsergebnisse wider. Dennoch bleiben noch zahlreiche Herausforderungen, die es in den kommenden Jahren zu lösen gilt, u.a. die noch fehlende/n Kombinationstherapie/n, die eine 100%ige Remission garantieren (eine echte Heilung ist ja wegen der Beteiligung des Immunsystems grundsätzlich nicht möglich), die weitere Minderung der Nebenwirkungen und die noch zu etablierenden Schemata des Reduzierens und Absetzens nach Erreichen der Remission.

Aufbauend auf den inzwischen ebenfalls wieder leicht revidierten Empfehlungen der europäischen Rheumatologengesellschaft EULAR erarbeitete die DGRh 2012 eine komplett neue S1 Leitlinie zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA) – unter Einbeziehung der bewährten wie auch der neuen Medikamente der letzten Dekade.

Neu ist die Betonung der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Ärzten/innen und Patienten/innen im Sinne der „shared decision“. Begonnen wird nach erfolgter Diagnose weiterhin eine Therapie mit klassischen Basistherapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), um innerhalb von wenigen Wochen eine Remission bzw. eine sehr geringe Krankheitsaktivität zu erreichen. Beachtet werden muss allerdings, dass die neuen ACR/EULAR Kriterien mit dem Risiko einer Überdiagnose behaftet sind, sodass bei Zweifeln die Diagnose RA internistisch-rheumatologisch überprüft werden sollte. Umgekehrt kann auch bei sehr mildem Verlauf und einer sehr geringen Krankheitsaktivität zunächst auf eine DMARD-Therapie verzichtet werden und „nur“ mit traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika

(tNSAR), Coxiben oder einer niedrigen Prednis(ol)ondosis (wenn möglich, nicht mehr als 5 mg/d) therapiert werden. Gesetzt ist ebenfalls, dass für die Verlaufs- und Aktivitätsbeurteilung unter Therapie regelhaft die validierten (und im Internet frei abrufbaren) Aktivitätsskalen verwendet werden sollen (v.a. DAS28), um auch gegenüber den Kostenträgern eine Qualitätssicherung zu dokumentieren.

Unter den konventionellen DMARDs als erster einzusetzender Basistherapie ist auch unter „modernen“ Aspekten Methotrexat (MTX) die erste Wahl. Dosen von mehr als 30 mg/Woche werden aber in der Regel nicht gut vertragen; dagegen hat die s.c. Gabe mehrere Vorteile gegenüber der oralen Gaben. Die aktuelle Herausforderung besteht darin, dass in jüngerer Zeit auch gegenläufige Studienergebnisse zu einer niedrigeren (< 15 mg/Woche) und ebenso effektiven Initialdosis von MTX publiziert wurden, sodass die optimale Dosisfindung ein wissenschaftliches Ziel der Zukunft darstellt.

Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden. Auch die Kombination von MTX mit Leflunomid oder Sulfasalazin ist als Intensivierung der Therapie regelhaft möglich, wirksam und empfohlen. Antimalariapräparate (Chloroquin und Hydroxychloroquin) sind als Monotherapie klinisch ebenfalls effektiv, eine hemmende Wirkung auf die Knochendestruktion ist jedoch nicht nachgewiesen. Sie sind aber als Kombinationspartner mit MTX und Sulfasalazin in einigen Studien sogar den Biologikakombinationen mit MTX formal äquivalent. Die „goldene“ Dreierkombination MTX, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin (O'Dell Schema) wird ebenfalls von der transatlantischen Seite immer wieder propagiert und mit Studien unterlegt, aufgrund der hohen Zahl an einzunehmenden Tabletten und den Biologikaalternativen stellt das „Durchhalten“ dieser Kombination für Patienten und Arzt zumindest in Deutschland eine Herausforderung dar.

Nicht zu vergessen ist, dass auch Glukokorticoide (GC) eine echte krankheitsmodifizierende Wirksamkeit besitzen, welche sich nicht nur bei der Kombination mit DMARDs positiv auf den entzündlichen und destruktiven Krankheitsverlauf auswirkt. Einen interessanten Zusatzerfolg erzielte die „moderne“, da an den zirkadianen Rhythmus der natürlichen Corticosteroidproduktion angepasste, Variante der Gabe von Prednison in einer speziellen Galenik zur Nacht mit Freisetzung des Wirkstoffs in den frühen Morgenstunden; weitere Herausforderungen bestehen in der Zulassung von direkt den Glukocorticoidrezeptor stimulierenden neuen Substanzen.

Aufbauend auf dem Erfolg der inzwischen bei vielen Millionen Patienten eingesetzten Biologika (Synonym für in der Regel auf Antikörper-Protein-Struktur basierenden, gentechnologisch hergestellten Immunmodulatoren) kann und soll bei ungenügendem Ansprechen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der konventionellen DMARDs und aktiver Erkrankung bereits nach 3 Monaten mit einem Biologikum – in der Regel in Kombination mit MTX – begonnen werden. Hierfür stehen inzwischen 5 zum Teil mehr als 10 Jahre im Einsatz befindliche TNF-Hemmer (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab und Golimumab) (Tab. 1), ein gegen den Interleukin-6 Rezeptor gerichteter An-

Tab. 1 Aktuelle Biologika der TNF-Hemmer-Klasse.

	Adalimumab	Certolizumab Pegol	Etanercept	Golimumab	Infliximab, Infliximab Biosimilar
Molekülstruktur	Humaner monoklonaler Antikörper	Humanisiertes Pegyliertes Fab'-Fragment	Humanes Fusionsprotein	Humaner monoklonaler Antikörper	Chimärer monoklonaler Antikörper
FC-Komponente	Vorhanden	Nicht vorhanden, Fc frei	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden
Standarddosierung	40 mg s. c. alle 2 Wochen	Induktion: 400 mg s. c. in Woche 0/2/4; Erhaltungsdosis: 200 mg alle 2 Wochen	2 × 25 mg s. c./Woche oder 1 × 50 mg s. c./Woche	50 mg monatlich	Induktion: 3 mg/kg i. v. in Woche 0/2/6 Erhaltungsdosis: 3 mg/kg i. v. alle 8 Wochen Bei unzureichendem Ansprechen Steigerung bis 7 mg/kg möglich
Mittlere Halbwertszeit (ca.)	14 Tage	14 Tage	3 Tage	12 Tage	9 Tage
Darreichung	Subkutan (Fertigspritze/Pen)	Subkutan (Fertigspritze)	Subkutan (Fertigspritze/Pen)	Subkutan (Fertigspritze/Pen)	Intravenös (60–120 Min. Infusion)
In label Monotherapie bei Unverträglichkeit von MTX	✓	✓	✓	–	–
Zugelassen seit	2003	2009	2000	2009	1999, 2013 (Biosimilar)

Tab. 2 Nicht-TNF-hemmende Biologika.

	Abatacept	Rituximab	Tocilizumab
Moleküle	Humanes Fusionsprotein	Chimärer monoklonaler Antikörper	Humanisierter monoklonaler Antikörper
Target	T-Zelle	B-Zelle	IL-6R
FC-Komponente	Vorhanden	Vorhanden	Vorhanden
Standarddosierung	i. v. Induktion: 10 mg/kg in Woche 0/2/4; i. v. Erhaltungsdosis: 10 mg/kg alle 4 Wochen; alternativ: 125 mg s. c./Wo, bei einmaliger i. v.-Induktion die ersten 125 mg s. c. innerhalb eines Tages nach i. v.-Infusion	2 Infusionen à 1000 mg im Abstand von 2 Wochen; Nachfolgeinfusion bei Bedarf	i. v.: 8 mg/kg monatlich s. c.: 162 mg/Woche
Mittlere Halbwertszeit (ca.)	14 Tage	21 Tage	18 Tage
Darreichung	Subkutan (Fertigspritzen) intravenös (30 Min. Infusion) Pen	Intravenös (Infusion, i. d. R. min. 3 h)	Subkutan (Fertigspritze) Intravenös (60 Min. Infusion)
In label Monotherapie bei Unverträglichkeit von MTX	–	–	✓
Zugelassen seit	2007	2006	2009

tikörper (Tocilizumab), ein Hemmer der T-Zellstimulation (Abatacept) und ein Anti-B-Zell-Antikörper (Rituximab) zur Verfügung (Tab. 2). Im Zulassungsprozess befinden sich derzeit als Antizytokinbiologika weitere Interleukin-6 und Interleukin-17 Hemmer sowie Antikörper gegen den Granulozyten-Wachstumsfaktor und dessen Rezeptor.

Im Wesentlichen unterscheiden sich alle Biologika nicht in ihrer Effektivität, auch nicht im direkten Vergleich der i. v. gegenüber der s. c. Gabe (bei Tocilizumab und Abatacept). Dennoch setzt der differenzialtherapeutische Einsatz von Biologika eine mehrjährige Erfahrung voraus, um die Patienten nicht vermeidbaren und vorhandenen Risiken auszusetzen.

Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste Biologikum ein TNF-Hemmer ist, können nach moderner Lesart bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten TNF-Hemmer als auch auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln. Gleiches gilt inzwischen auch umgekehrt. Bislang gibt es allerdings nur einzelne Studien, in denen die Umstellung auf verschiedene Biologika direkt verglichen worden ist, sodass in diesem Punkt noch keine Empfehlung für ein spezielles Vorgehen ausgesprochen werden kann. Dabei ist zu beachten, dass die Anwendung von Rituximab offiziell bislang

nur nach Versagen mindestens eines TNF-Hemmers zugelassen ist.

Trotz der selbstverständlichen Wachsamkeit gegenüber auch nach mehr als 10 Jahren auftretenden „neuen“ Nebenwirkungen von Biologika (alleine oder in Kombination mit DMARDs) kann für die meisten der bei Ersteinführung der TNF-Hemmer 1999 befürchteten Komplikationen, wie z. B. die Entwicklung von Neoplasien, Entwarnung bezüglich eines deutlich erhöhten Risikos gegeben werden. Voraussetzung ist allerdings eine Berücksichtigung der spezifischen Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen gemäß Empfehlung der Fachgesellschaften, z. B. ein Test auf versteckte Tuberkulose. Die aktuellen Herausforderungen betreffen den Einsatz bei Schwangerschaft, die Vorbelastung mit Hepatitis B/C oder den Einsatz nach „geheilten“ Tumoren wie Mamma-, Kolon-, und Prostatakarzinomen.

Die aktuelle Herausforderung auf dem Gebiet der Biologika ist deren klinischer Erfolg. Bedingt durch diesen und der Kostenintensität stehen seit 2015 auch aufgrund des wie bei allen anderen Medikamenten naturgemäß ablaufenden Patentschutzes inzwischen mehrere „Biologika-Generika“, Infliximab-Biosimilars, auch in Deutschland zur Verfügung. Da das wichtige Merkmal der „Austauschbarkeit“, die bereits

durch klinische Studien belegt werden konnte, verbunden mit den niedrigeren Arzneimittelkosten für die Kostenträger sehr interessant ist, besteht aktuell die Herausforderung für die Rheumatologen, trotz der Attraktivität der Biosimilars die patientenangepasste Rezeptierung nicht aus der Hand des Arztes geben zu müssen.

Trotz vieler Bedenken: Biosimilars müssen für eine Zulassung in den wesentlichen Parametern (Effektivität wie UAW) in einem Korridor liegen, der innerhalb der Bandbreite des Originators liegt. Hierbei waren z.B. die Ansprechraten für das erste TNF-Hemmer-Biosimilar CT-P13 gegenüber dem Original-Präparat Infliximab nicht unterschiedlich. Die Immunogenität der Substanzen war im Vergleich ebenfalls identisch. Noch sind nur i.v.-Biosimilars zugelassen, in Kürze dürften aber auch die ersten s.c.-Biosimilars erhältlich sein, dann dürfte die tägliche Herausforderung der individuellen Einstellung noch bedeutend intensiver werden.

Da immer noch ein signifikanter Anteil der Patienten nicht in Remission zu bringen ist, werden neue wirksame Medikamente auf jeden Fall ihren Platz im Therapiealgorithmus der RA finden. Dies betrifft vor allem die Kinasehemmer wie Tofacitinib und Baricitinib, die ja z.T. im nicht-EMA-Bereich bereits zugelassen sind, aber auch innovative Strategien wie Biologika, die mit einem Antikörperkombinationsmolekül gleich zwei Zielmoleküle (z.B. TNF und IL-17) binden können. Stets involviert ist aber die Frage, ob auch die Langzeitsicherheit für die Patienten gewährleistet ist – bisher konnte diese Herausforderung in der Regel stets mit ja beantwortet werden – und klinische Studien, die eine vorhersagbare Beendigung der erfolgreichen RA-Therapie ermöglichen.

**Interessenkonflikt:** Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit (mit Bezug zum Vortrag): AbbVie, Chugai, Bristol-Myers Squibb, Janssen, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, UCB

## Literatur

- 1 Furst DE, Keystone EC, So AK et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 2): ii2–ii34
- 2 Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis: adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592–603
- 3 Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 529–535
- 4 Schreiber S, Luger T, Mittendorf T et al. Evolution der Biologika in der Entzündungsmedizin – Biosimilars in Gastroenterologie, Rheumatologie und Dermatologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1–6
- 5 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509
- 6 Visser K, Katchamart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086–1093
- 7 Wollenhaupt J, Albrecht K, Krüger K et al. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis: differences compared to the European standpoint. *Z Rheumatol* 2013; 72: 6–9

## Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558060>

*Drug Res* 2015; 65, Suppl. 1: S5–S7

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 2194-9379

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner**

Abt. Rheumatologie und  
Klinische Immunologie/Kerckhoff-Klinik  
Justus-Liebig Universität Gießen  
Benekestr. 2–8  
61231 Bad Nauheim  
u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

