

EULAR

Erstmals Konsensus-Empfehlungen zum Management einer schwer behandelbaren rheumatoiden Arthritis

Patient*innen mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten konsequent behandelt werden, bis eine anhaltende Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht wird. Dies wird in nationalen und internationalen Empfehlungen betont. Für zahlreiche Betroffene ist es aber eine große Herausforderung dieses Therapieziel zu erreichen – sie bleiben symptomatisch nach mehreren Zyklen konventioneller (cs), zielgerichteter (ts) oder biologischer (b) Basistherapeutika (DMARDs). Tipps zur Vorgehensweise in dieser Situation finden sich in neuen Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) zum Management einer schwer zu behandelnden („difficult-to-treat“) RA (D2T-RA).

Eine 34-köpfige Task-Force (u. a.: 26 Rheumatolog*innen) hat die Empfehlungen erarbeitet, die aus zwei übergeordneten Therapieprinzipien und elf Einzelpunkten („Points to consider“, PtCs) bestehen. Initial am wichtigsten (Therapieprinzip A) ist, dass alle drei Kriterien der neuen EULAR-Definition einer D2T-RA erfüllt sein sollten:

1. RA-Therapie gemäß EULAR-Empfehlungen mit Versagen von mindestens zwei b/tsDMARDs (mit unterschiedlichen Wirkmechanismen) nach inadäquater csDMARD-Therapie.
2. Mindestens ein Hinweis für eine aktive/progressive Erkrankung.
 - a) Zumindest moderate Krankheitsaktivität laut validierten Scores (z. B. *Disease Activity Score 28 [DAS28-ESR]* > 3,2 oder *Clinical Disease Activity Index [CDAI]* > 10).
 - b) Zeichen (inkl. Akut-Phase-Reaktionen und Bildgebungsbefunde) oder Verdachtssymptome (z. B. gelenkbezogene) einer aktiven Erkrankung.
 - c) Scheitern des Ausschleichens einer systemischen Glukokortikoid-Therapie unter den Wert von 7,5 mg Prednison-Äquivalent täglich.

- d) Rasche radiologische Progression (mit oder ohne Zeichen einer aktiven Erkrankung).
 - e) Trotz gemäß üblichen Standards gut kontrollierter Erkrankung Symptome, die die Lebensqualität der Patient*innen einschränken.
3. Ärzt*in oder Patient*in stuft das Management der Erkrankung als problematisch ein.

Alle weiteren medikamentösen und nicht medikamentösen Interventionen sollten sich nach dem Vorliegen oder Fehlen einer Entzündungskomponente richten (Therapieprinzip B). Gibt es keine Hinweise für eine entzündliche Aktivität, sollte laut Expertenkonsens die DMARD-Therapie nicht eskaliert, sondern ein vorsichtiges Ausschleichen von Medikamenten erwogen werden. Es folgen elf PtCs der EULAR, die beim Management von Patient*innen mit therapierefraktärer RA berücksichtigt werden sollten:

- Als erster Schritt sollte an die Möglichkeit einer Fehldiagnose oder das Vorliegen einer Begleiterkrankung mit RA-ähnlichen Symptomen gedacht werden (z. B. reaktive Arthri-

tis, Psoriasis-Arthritis, Spondyloarthritis oder Polymyalgia rheumatica).

- Bestehen laut klinischer Untersuchung und zusammengesetzter Scores Zweifel am Vorliegen einer entzündlichen Aktivität, sollte eine Beurteilung mittels Ultraschall erwogen werden.
- Bei Vorliegen von Komorbiditäten, die die Entzündungsaktivität steigern können (z. B. Übergewicht, Fibromyalgie), sollten die Ergebnisse von Untersuchung und Scores mit Vorsicht interpretiert werden.
- Therapieadhärenz sollte im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit den Patient*innen angesprochen und ggf. optimiert werden.
- Nach Versagen eines zweiten oder weiteren b/tsDMARDs, insbesondere nach zwei Fehlversuchen mit TNF-alpha-Inhibitoren, sollte ein b/tsDMARD mit anderem Wirkmechanismus erwogen werden.
- Erwägungen eines dritten oder weiteren b/tsDMARDs sollten maximal wirksame Dosierungen sowie Sicherheitsaspekte berücksichtigen.
- Komorbiditäten der Patient*innen sollten sorgfältig behandelt werden.
- Bei Patient*innen mit begleitender HBV-/HCV-Infektion können b/tsDMARDs eingesetzt werden. Eine begleitende antivirale Prophylaxe bzw. Therapie sollte in Absprache mit einem/einer Hepatolog*in erfolgen.
- Nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Aktivität, psychologische Unterstützung, Aufklärung, Selbstmanagement-Strategien) sollten erwogen werden, insbesondere zur Optimierung des Managements funktioneller Beeinträchtigungen, von Schmerzen und Fatigue.
- Bei Selbstmanagement-Programmen sollten die individuellen Fähigkeiten

der Patient*innen berücksichtigt und ggf. gezielt trainiert werden.

- Die Behandlungsziele bei D2T-RA sollten individuell gewählt und mit den Patienten besprochen werden.

Die Autor*innen stufen die PtC als eine Strategie ein, die D2T-RA klinisch und ganzheitlich zu behandeln.

↘ QUELLE

- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2021. doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973

DGRh

Rheuma: positiver Effekt durch ausgewogene ballaststoffreiche Ernährung

Zwischen dem Darm und den Gelenken gibt es eine Verbindung, die auch therapeutisch genutzt werden könnte. Eine entscheidende Rolle spielen Darmbakterien: Sie können sowohl die Entwicklung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen fördern als auch – bei faserreicher Ernährung – antiinflammatorische Wirkstoffe freisetzen und die Gelenkentzündung verringern. Eine ausgewogene Ernährung sei für Rheumapatient*innen wichtig, betonte Prof. Dr. Georg Schett, Erlangen, bei einer virtuellen Pressekonferenz während des DGRh-Kongresses 2021.

Aktuelle Untersuchungen bei 29 Rheumapatient*innen unterstreichen die potenziell positiven Wirkungen einer ballaststoffreichen Kost. Bei den Studienteilnehmer*innen, die über 30 Tage einen ballaststoffreichen Riegel täglich verzehrten, wurde im Blut ein Anstieg kurzkettiger Fettsäuren wie Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure gemessen. Diese Fettsäuren hätten antiinflammatorische Eigenschaften und könnten Gelenkentzündungen lindern, berichtete Schett. In den Stuhlpro-

ben der Patient*innen wurden zudem vermehrt Darmbakterien nachgewiesen, die die kurzkettigen Fettsäuren produzieren, aber nur, wenn genügend Pflanzenfasern in der Nahrung enthalten sind (1). „Wir gehen davon aus, dass die Ernährung über die Darmbakterien einen substanzialen Einfluss auf die Entwicklung von Arthritis ausüben kann“, so der Rheumatologe. Ballaststoffe seien grundsätzlich gut und sollten mindestens einmal pro Woche verzehrt werden, rotes Fleisch sei eher ungünstig. In klinischen Studien muss dies allerdings noch belegt werden.

Doch Darmbakterien können bei Rheumapatient*innen mit Barriere-Störung im Darm auch ungünstige Wirkungen entfalten. Sie stimulieren das Immunsystem, Immunzellen wandern aus dem Darm ins Gelenk und fördern die rheumatische Entzündung. Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben nicht selten auch Gelenksbeschwerden. Schleimhautzellen im Darm sind normalerweise durch sog. tight junctions fest miteinander verbunden. Diese Verbindung über tight junctions kann durch die Darmbakterien-induzierte Aktivierung des Proteins Zonulin gelöst werden. Schett und Kolleg*innen konnten zeigen, dass bei Rheumapatient*innen vermehrt Zonulin im Darm gebildet wird. Mit Larazotid, einem Wirkstoff, der Zonulin blockiert, konnten im Mausmodell rheumatische Gelenksbeschwerden gelindert werden (2). Klinisch wird Larazotid derzeit bei Patient*innen mit Zöliakie erprobt.

↘ QUELLEN

- [1] Kerstin Dürholz et al. Dietary Short-Term Fiber Interventions in Arthritis Patients Increase Systemic SCFA Levels and Regulate Inflammation. Nutrients 2020; 12 (10): 3207. doi.org/10.3390/nu12103207
- [2] Narges Tajik et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. Nature Communications 2020; 11 (1): 1995. doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7

Anti-SARS-CoV-2-Impfung

RA-Patient*innen ohne Immunantwort: Boosterimpfung unter DMARD-Pause

Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie zeigen geringere Serokonversionsraten nach einer Anti-SARS-CoV-2-Impfung als Gesunde. Schweizer Forscher*innen berichten über den Effekt einer Boosterimpfung bei RA-Patient*innen, die nach zwei mRNA-Impfungen nur niedrige Antikörpertiter hatten. Bei diesen RA-Patient*innen wurde die DMARD-Therapie pausiert: Methotrexat und JAK-Hemmer wurden eine Woche, Biologika zwei Wochen vor der Impfung abgesetzt. Die Therapie wurde zwei Wochen nach der Boosterimpfung fortgesetzt.

Zwölf der 17 Teilnehmer*innen erreichten zwei Wochen nach der dritten Impfung maximale Antikörpertiter (2.500 U/ml), drei weitere moderate Antikörpertiter. Bei zwei weiteren, bei denen eine Prednisontherapie fortgesetzt worden war, wurde der Antikörper-Schwellenwert von 133 U/ml nicht überschritten.

Das vorübergehende Absetzen der DMARD-Therapie barg allerdings auch das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitskontrolle. Acht Patient*innen entwickelten vor der dritten Impfung eine zumindest niedrige Krankheitsaktivität, zwei davon mit zuvor niedriger Krankheitsaktivität hatten einen Schub. Neun Patient*innen blieben in der Therapiepause in Remission oder hatten eine niedrige Krankheitsaktivität. Weitere Studien sind geplant.

↘ QUELLE

- Schmiedeberg K et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatoid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. The Lancet Rheumatol 2021, epub October 26. doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00328-3

Rheumatoide Arthritis

Metaanalyse bestätigt schmerzlindernden Effekt systemischer Glukokortikoide

Bei Patient*innen mit aktiver rheumatoider Arthritis (RA) wird zur Unterdrückung der Entzündungsreaktion ein zeitlich begrenzter Einsatz von Glukokortikoiden (GC) empfohlen. In einer Metaanalyse ist der schmerzlindernde Effekt einer systemischen GC-Therapie bestätigt worden. Insbesondere in den ersten drei Monaten wurde eine signifikante Schmerzlinderung belegt. Moderate GC-Dosierungen erwiesen sich dabei als ausreichend.

Grundlage sind 33 Studien mit knapp 2.700 Patient*innen

Britische Wissenschaftler*innen werteten für ihre Metaanalyse die Daten von 33 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 2.658 RA-Patient*innen aus (im Mittel 55 Jahre alt, rund zwei Drittel Frauen), bei denen zur Entzündungskontrolle in den Verumgruppen GC eingesetzt worden waren. In 22 Studien erfolgte die Therapie oral, in vier Studien intramuskulär, in sechs Studien intravenös und in einer Studie mittels Iontophorese.

Der schmerzlindernde Effekt der applizierten GC im Vergleich zu einer Behandlung ohne den Einsatz von GC, jeweils unter Beibehaltung der bestehenden DMARD-Therapie, wurde in der Regel per visueller Analogskala (VAS) erfasst.

Dauer der GC-Therapie relevant für Ausmaß der Schmerzlinderung

In den meisten Untersuchungen konnten mit der GC-Therapie sowohl die Intensität spontaner Schmerzen, z. B. Gelenkschmerzen unter Bewegung, als auch die Intensität provozierten Schmerzen, z. B. bei Druck auf die Gelenke, gelindert werden.

Die Schmerzlinderung variierte allerdings von Studie zu Studie deutlich – nach Angaben der Autor*innen war sie vor allem von der Dauer und weni-

ger von der Dosis oder der Applikationsform der GC abhängig.

Schmerzlindernde Effekte in den ersten Monaten

Besonders deutlich war der schmerzlindernde Effekt laut Subgruppenanalysen in den ersten drei Monaten der Behandlung. Mit oralen GC wurden spontane Schmerzen (untersucht in 15 Studien) in den ersten drei Monaten um -15 mm VAS reduziert; in den Monaten 3–6 betrug die schmerzlindernde Wirkung nur noch -8 mm VAS und nach sechs Monaten -7 mm VAS.

Merke

Eine Schmerzreduktion um -10 bis -20 mm auf der VAS wird laut Definition der Studie als klinisch relevant eingestuft.

Wirkung bereits bei moderaten GC-Dosierungen

Moderate GC-Dosierungen waren für die schmerzlindernde Wirkung ausreichend. Bei einer oralen Therapie mit Tagesdosierungen bis 15 mg Prednisonäquivalent wird nach Einschätzung der Autor*innen vermutlich eine maximale Schmerzlinderung erreicht. Die Abnahme von Schmerzen unter GC-Therapie ging mit einer Reduktion von Entzündungsmarkern wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit einher. Ein Absetzen der GC-Therapie korrelierte

mit einer Zunahme von Schmerzen. In drei von fünf Studien, in denen dies untersucht wurde, zeigte sich zudem ein günstiger Effekt der GC-Therapie auf die Fatigue.

Schlussfolgerungen für die Therapie

Mit systemischen GC können bei Patient*innen mit aktiver RA Schmerzen gelindert werden, resümieren die Autor*innen. Der Nutzen sei aber zeitlich begrenzt auf die ersten drei Monate, langfristig überwiegen die Risiken einer systemischen GC-Therapie. Deshalb sollten andere Therapien berücksichtigt werden, um auch die langwierigen Schmerzen der RA-Patient*innen zu behandeln

QUELLE

- McWilliams D F, Thankaraj D, Jones-Diette J, et al. The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology* 2021. doi.org/10.1093/rheumatology/keab503

Impressum



Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: rheumaguide@iww.de

Redaktion

Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dipl.-Vw. Bernd Kleinmanns (Stellv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugswise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.