

Rheumatoide Arthritis (RA)

„unmet need“ bei RA-Patienten unterschätzt?

Das „Treat-to-Target“-Konzept ist im RA-Management seit Langem etabliert: Idealerweise sollte die Erkrankung möglichst frühzeitig diagnostiziert und durch Einsatz von DMARDs innerhalb von drei bis sechs Monaten kontrolliert werden (Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität). In der Praxis wird dieses Ziel aber häufig nicht erreicht, verdeutlichen Real-World-Daten aus dem DMARD-Register in Norwegen (1). Ein Drittel bis zu 47 Prozent der Behandelten sprachen auf konventionelle und/oder biologische DMARDs im Verlauf von zwölf Monaten nicht ausreichend an. Häufig wurde die Therapie trotzdem nicht angepasst.

Studiendesign

Ausgewertet wurden 2.778 Behandlungszyklen bei RA-Patienten in Norwegen im Zeitraum Januar 2007 bis Juli 2016. 714 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Methotrexat (MTX), die übrigen Biologika, meistens in Kombination mit MTX oder anderen konventionellen DMARDs. Wie Dr. Inge Christoffer Olsen aus Oslo und ihre Kollegen berichten, waren Krankheitsverläufe mit ungenügendem Ansprechen in allen Patientengruppen gleichermaßen häufig, d. h. weitgehend unabhängig von der eingesetzten Substanzklasse.

Ansprechraten

Von Patienten mit einer neu begonnenen MTX-Monotherapie hatten 42 Prozent nach sechs Monaten und 31 Prozent nach zwölf Monaten nicht ausreichend angesprochen, der DAS28-4(ESR) lag > 3,2. Auch von Patienten mit einer Biologikatherapie waren nach 12 Monaten nur rund ein Drittel bis 45 Prozent in Remission (DAS28-4(ESR) < 2,6). 39 bis 47 Prozent der Behandelten waren auf ihrer aktuellen Medikation geblieben, obwohl sie ungenügend angesprochen hatten. Die Ansprechraten auf unterschiedliche Biologika variierten nur gering. Am besten waren

die Therapieergebnisse bei Patienten, die kombiniert mit Biologika und MTX behandelt wurden.

Warum Therapien trotz ungenügender Wirksamkeit häufig nicht geändert wurden, ist in der Registerstudie nicht untersucht worden. Als mögliche Gründe, für die es auch aus anderen Untersuchungen Hinweise gebe, nennen die Autoren irreversible Gelenkschäden, Patientenpräferenzen (zufrieden mit der aktuellen Krankheitsaktivität, lieber orale als parenterale Therapie, Angst vor Toxizität) und Untertherapie seitens des Rheumatologen.

Abbruchraten

Insgesamt brachen von den Registerpatienten mit einer MTX-Monotherapie 38 Prozent die Behandlung im Verlauf von 24 Monaten und 63 Prozent im Verlauf von 60 Monaten ab. Bei Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, lagen die Abbruchraten bei 42 bis 53 Prozent (24 Monate) bzw. 53 bis 63 Prozent (60 Monate).

Merke

Der häufigste Grund war nach Angaben der Autoren mangelhafte Effektivität der Therapie.

Bis zu zehn Prozent der RA-Patienten sind schwierig zu behandeln

Unterschätzt wird möglicherweise der Anteil von Patienten mit schwierig zu behandelnder RA. „Es gibt immer noch viele RA-Patienten, die trotz Behandlung mit synthetischen und Einsatz von mindestens zwei biologischen DMARDs Zeichen und Symptome haben, die auf eine entzündliche Krankheitsaktivität hinweisen“, schreiben Dr. Maria de Hair und ihre Kollegen von der rheumatologischen Universitätsklinik in Utrecht in den Niederlanden (2). Nach den Erfahrungen in der eigenen Rheumaambulanz zählten rund drei bis zehn Prozent der RA-Patienten zu dieser Gruppe. Das Feld der „schwierig zu behandelnden RA“ werde auch in der wissenschaftlichen Literatur vernachlässigt, so die niederländischen Rheumatologen. Zu Unrecht: Denn die Patienten verursachten hohe Kosten und belasteten die Klinikbudgets. Die Chance, dass Patienten nach ungenügendem Ansprechen auf mehrere DMARDs noch eine Remission erreichten, seien gering.

Selten sei Medikamentenresistenz der alleinige Grund für ausbleibenden Therapieerfolg. Meistens lägen mehrere Gründe vor, die individuell variieren könnten. Als begünstigende Faktoren für mangelnde Effektivität von DMARDs nennen de Hair und Kollegen u. a. Rauchen, das mit dem Nachweis von Rheumafaktor und ACPA (Autoantikörpern gegen citrullinierte Antigene) assoziiert worden ist. Zudem kann Rauchen die Produktion proinflammatorischer Zytokine und zirkulierender T-Zellen fördern und dadurch die systemische Entzündungsreaktion unterstüt-

zen. Rauchende RA-Patienten brauchen i. d. R. höhere DMARD-Dosierungen als nicht rauchende Patienten. Ein Rauchstopp hatte allerdings in Studien bei RA-Patienten bisher nur geringen Einfluss auf Ansprechraten und Krankheitsverlauf. Auch übergewichtige RA-Patienten sprechen häufig schlechter auf die Therapie an als Normalgewichtige. Laut einer Meta-Analyse ist die Wahrscheinlichkeit einer Remission um 43 Prozent und einer anhaltenden Remission um 51 Prozent verringert.

Bekanntlich können bei einer Biologika-Therapie gegen die Medikamente gerichtete Antikörper (ADAs) das längerfristige Ansprechen beeinträchtigen. Belegt ist dies v. a. bei TNF-Blockern. Allerdings werden ADAs in der klinischen Routine bisher nicht gemessen. Erwogen werden sollte bei nachlassender Wirksamkeit von Biologika die Umstellung z. B. auf small molecules wie Tofacitinib, bei denen ADAs keine Rolle spielten, so die Rheumatologen weiter.

Zu hinterfragen seien bei nicht ausreichender Wirksamkeit verschiedener RA-Medikamente auch immer die Therapieadhärenz und – bei Biologika-Einsatz – die Lagerung der Medikamente. Große Hoffnungen ruhen darauf, über Biomarker das Ansprechen auf bestimmte Medikamente voraussagen zu können. Bei RA-Patienten liegt dies aber noch in weiter Ferne. Auch genetische Polymorphismen, die mit dem Ansprechen korrelieren, wurden bisher noch nicht gefunden.

☛ QUELLEN

- (1) Olsen IC, et al.: Assessments of the unmet need in the management of patients with rheumatoid arthritis: analyses from the NOR-DMARD registry. *Rheumatology* 2018, epub November 30; doi: 10.1093/rheumatology/key338
- (2) de Hair MJH, et al.: Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology* 2018; 57(7): 1135-1144

Gefahr der Unterversorgung

RA: Krankenkassendaten bestätigen hohes Risiko für Komorbiditäten

Krankenkassendaten aus Deutschland bestätigen das deutlich erhöhte Risiko von Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) für eine Reihe von Komorbiditäten wie Bluthochdruck, Arthrose oder Depressionen. Mit zunehmender Zahl von Komorbiditäten verschlechterte sich der RA-Status der Patienten und waren Rheumatologen seltener an der Versorgung beteiligt.

Für die Studie der Universität Oldenburg und des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin (DRFZ) wurden Krankenkassendaten von knapp 97.000 RA-Patienten (im Mittel 63 Jahre alt, 80 Prozent Frauen) und 485.000 Kontrollpersonen ähnlichen Alters und Geschlechts ausgewertet. Bei RA-Patienten wurden neben einer Häufung von kardiovaskulären Risikofaktoren (62,5 Prozent Bluthochdruck, 40 Prozent Hypercholesterinämie) auch vermehrt Erkrankungen des Bewegungsapparats, der Lunge oder der Psyche nachgewiesen. Deutliche Unterschiede zwischen RA- und Kontrollgruppe gab es u. a. bei Arthrose (44 vs. 21 Prozent), Depressionen (32 vs. 20 Prozent) und Osteoporose (26 vs. 9 Prozent).

In einer zufällig ausgewählten Stichprobe von rund 2.500 RA-Patienten wurden zudem per Fragebogen Korrelationen von Komorbidität und RA-Befunden untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit zunehmender Zahl von Komorbiditäten auch die Zahl berührungsempfindlicher und geschwollener Gelenke anstieg und sich körperliche Funktion sowie Wohlbefinden verschlechterten. Von den Befragten mit mindestens acht Komorbiditäten wurden nur 77 Prozent vom Rheumatologen behandelt, von Teilnehmern mit höchstens einer Komorbidität waren es 87 Prozent. Die Deutsche Gesellschaft für Rheuma-

tologie äußert sich in einer Pressemitteilung kritisch dazu: Gerade multimorbide Patienten sollten besonders intensiv rheumatologisch betreut werden.

☛ QUELLEN

- Ramos AL et al.: Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol* 2019, epub January 15, doi: 10.3899/jrheum.180668
- Pressemitteilung der Dt. Gesellschaft für Rheumatologie vom 16.01.2019

Meta-Analyse

Erfolgreiche RA-Therapie hat nur wenig Einfluss auf mentale Gesundheit

Eine Pharmakotherapie bei RA-Patienten, die Schmerzen und Steifheit verringert, sollte auch mit einem verbesserten Wohlbefinden und höherer Lebensqualität der Patienten einhergehen. Allerdings: Auf die mentale Gesundheit hat die Therapie laut Daten von 71 Studien mit insgesamt fast 35.000 Teilnehmern keinen nachhaltigen Effekt. Bewertet wurde in der Meta-Analyse die Wirksamkeit von konventionellen und biologischen DMARDs auf die subjektiv empfundene mentale und körperliche Gesundheit der Patienten. Dabei wurden deutliche Therapieeffekte auf körperliche, aber nur geringe auf mentale Parameter dokumentiert. Dies zeigte sich bei allen eingesetzten DMARDs, zum großen Teil unabhängig von ihrem Wirkmechanismus. Die britischen Autoren betonen, dass integrative Maßnahmen zur Verbesserung der mentalen Gesundheit zum routinemäßigen RA-Management gehören sollten.

☛ QUELLE

- Matcham F, Galloway J, Hotopf M, et al.: The Impact of Targeted Rheumatoid Arthritis Pharmacologic Treatment on Mental Health. A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(9): 1377-91

Schwangerschaft

Bei Schwangeren mit gut kontrollierter RA ist Absetzen von TNF α -Blockern problemlos möglich

TNF α -Blocker können auch in der Schwangerschaft nach Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Wird die Therapie bei schwangeren Frauen mit gut kontrollierter Rheumatoider Arthritis (RA) bzw. juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) abgesetzt, bleibt die Krankheitsaktivität im weiteren Schwangerschaftsverlauf häufig auf niedrigem Niveau. Das ist in einer prospektiven Kohortenstudie bei insgesamt 490 schwangeren Patientinnen aus den USA und Kanada belegt worden.

Bei 73 Prozent der Studienteilnehmerinnen war die Krankheitsaktivität bei Einschluss in die Studie (vor der 20. SSW) niedrig und rund zwei Drittel wurden mit einem TNF α -Blocker behandelt. Die meisten dieser Patientinnen, nämlich insgesamt 41 Prozent, setzten die Therapie über die 20. SSW hinaus fort, während etwa ein Viertel die Behandlung vor der 20. SSW abbrach. Von den Patientinnen, die die Behandlung fortsetzten, wurde mehr als die Hälfte bis Schwangerschaftsende mit einem TNF α -Blocker behandelt. Daten zur Krankheitsaktivität und zum Therapie-regime wurden zweimal dokumentiert (vor der 20. und vor der 32. SSW).

Wie die Rheumatologen berichten, korrelierte das Absetzen einer Anti-TNF α -Blockade nicht mit einer signifikanten Verschlechterung des Krankheitsverlaufs im dritten Trimester. Allerdings gab es auch Hinweise dafür, dass bei fortgesetzter Biologikatherapie über die 20. SSW hinaus die Krankheitsaktivität im dritten Trimester etwas niedriger war.

Die Autoren empfehlen, die Vorgehensweise in der Praxis vom Krankheitszu-

stand der Patientinnen bei Schwangerschaftsbeginn abhängig zu machen. Ist die Erkrankung gut kontrolliert, spreche nichts gegen ein Absetzen von TNF α -Blockern vor der 20. SSW. Bei Schwangeren mit aktiver Erkrankung sollte die Therapie aber besser über die 20. SSW hinaus fortgesetzt werden; denn eine niedrige Krankheitsaktivität fördere einen günstigen Schwangerschaftsverlauf.

QUELLE

- Förger F et al.: Discontinuing TNF-inhibitors before gestational week 20 in well-controlled rheumatoid arthritis and juvenile arthritis is not associated with a disease worsening in late pregnancy. *Arthritis Rheumatol* 2019, epub January 21, doi: 10.1002/art.40821

Kontrazeption

Gebärfähige Frauen mit Psoriasis-Arthritis vernachlässigen Verhütung

Sowohl eine Rheumatoide Arthritis (RA) als auch eine Psoriasis-Arthritis (PsA) betrifft nicht selten Frauen im gebärfähigen Alter und wird häufig mit teratogenen Medikamenten behandelt. Bei einigen konventionellen und biologischen DMARDs (u. a. Methotrexat, Leflunomid, Tofacitinib, Apremilast, Rituximab) wird beim Einsatz bei Frauen eine strikte Empfängnisverhütung und ein Absetzen der Medikation ein bis vier Monate vor einer geplanten Schwangerschaft empfohlen (1). In der Praxis werden diese Empfehlungen aber laut Daten aus den USA vor allem von PsA-Patientinnen nicht so strikt befolgt.

Ausgewertet wurden aus drei Erhebungen – zwei in Kliniken, eine unter Teilnehmerinnen eines Onlineforums für Patienten mit entzündlichen Arthritiden – Daten von 138 Patientinnen mit RA und 26 mit PsA im Alter unter 40 Jahren (2). Nach der gepoolten Analyse nutzten fast drei Viertel sowohl der RA- als auch der PsA-Patientinnen sehr ef-

fektive Methoden der Verhütung (RA: 31,9 Prozent, PsA: 34,6 Prozent) oder effektive Methoden der Kontrazeption (RA: 31,2 Prozent, PsA: 11,5 Prozent). Große Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen zeigten sich aber beim Anteil der Frauen, die gar nicht verhüteten: nur 1,5 Prozent in der RA-Gruppe, aber 23,1 Prozent in der PsA-Gruppe ($p=0,0002$). Ineffiziente Methoden der Verhütung wurden nach Einschätzung der US-Autoren von 35,5 Prozent der RA- und 11,5 Prozent der PsA-Patientinnen eingesetzt. Die Ergebnisse waren weitgehend unabhängig davon, ob die Patientinnen mit Methotrexat, TNF α -Blockern oder mit neuen DMARDs behandelt wurden.

QUELLEN

- (1) Götestam Skorpén C et al.: The EULAR points to consider for use of anti-rheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016 ;75:795–810
- (2) Leverenz DL et al.: Contraception methods used by women with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2019, epub January 16, doi: 10.1007/s10067-018-04420-1

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: info@rheumaguide.de

Redaktion

Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dipl.-Kffr. Kerstin Dahlhaus (Redakteurin, 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.