

Reduzieren und Absetzen von
Medikamenten – wann und wie?

Rheumatoide Arthritis

und

Polymyalgia

rheumatica

Prof. Dr. Andreas Krause
Immanuel Krankenhaus Berlin
Klinik für Innere Medizin
Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie
www.immanuel.de
Wiesbaden, 06.04.2013

Was ist eine rheumatoide Arthritis?



↓ Progression ↓



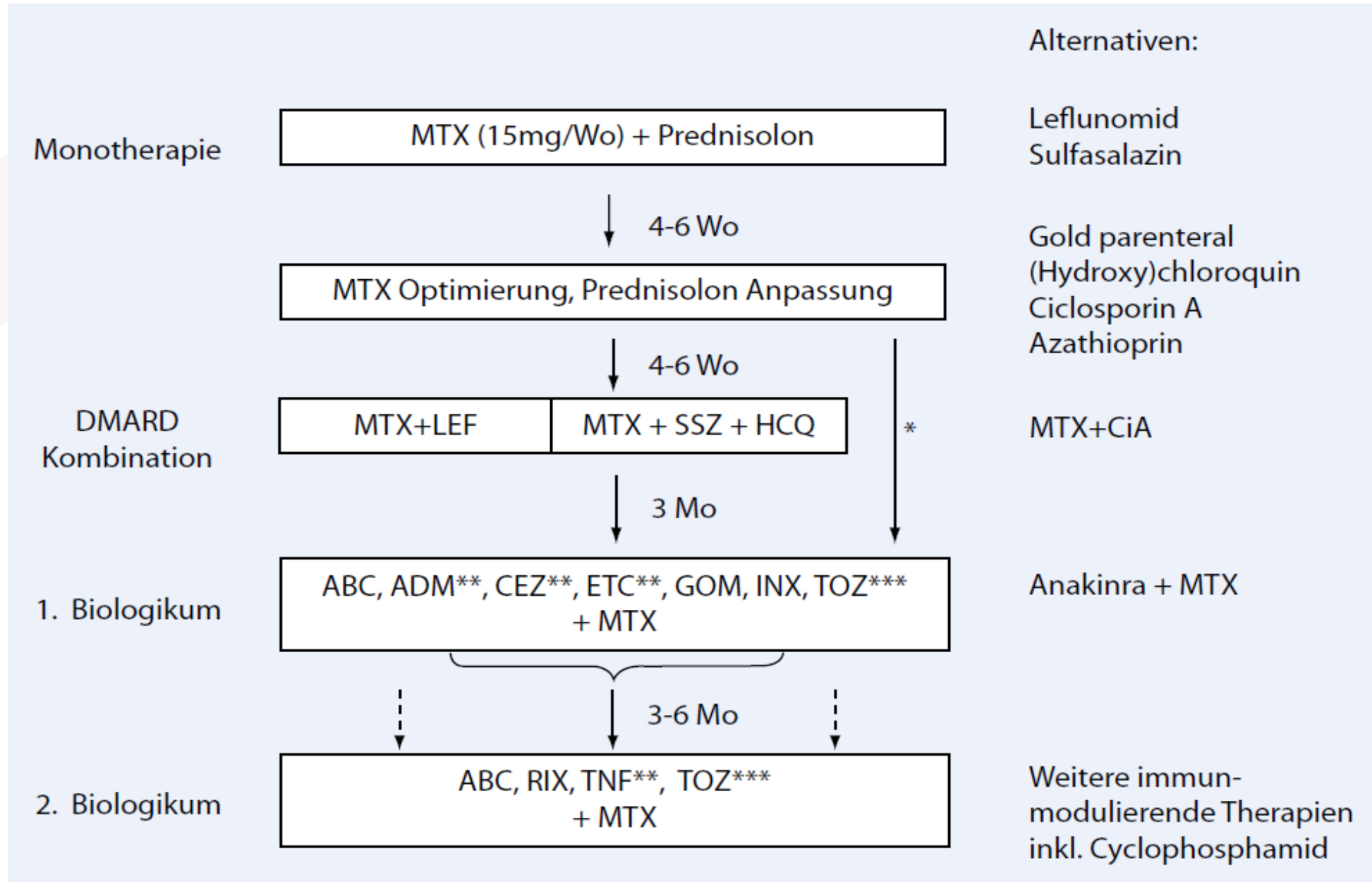
- **entzündlich-rheumatische Erkrankung unklarer Ursache**
- **entscheidend für die Diagnose ist die Prognose:**
 - die RA verläuft
 - chronisch
 - progredient
 - destruierend
 - mit extra-artikulären Manifestationen
 - und hoher Komorbidität

S1-Leitlinie der DGRh zur Therapie der RA



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)

S1-Leitlinie der DGRh zur Therapie der RA



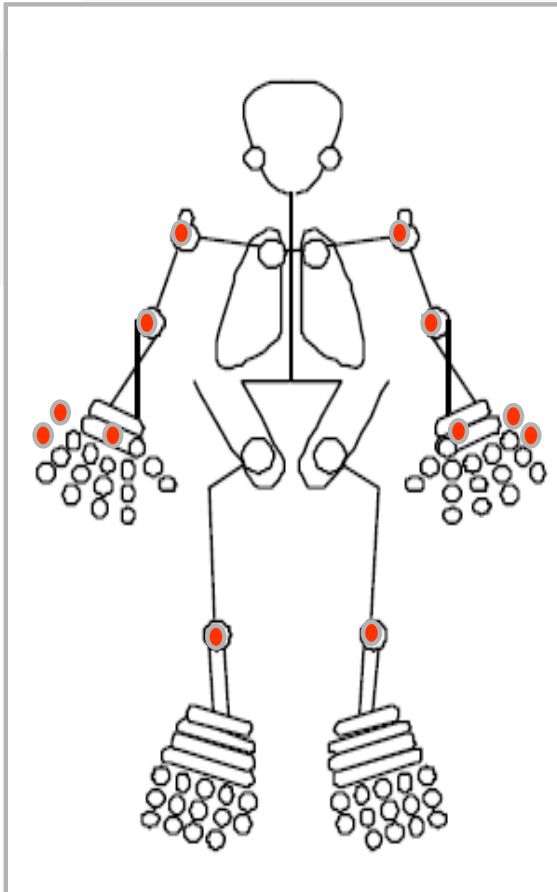
S1-Leitlinie der DGRh zur Therapie der RA



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 2 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)

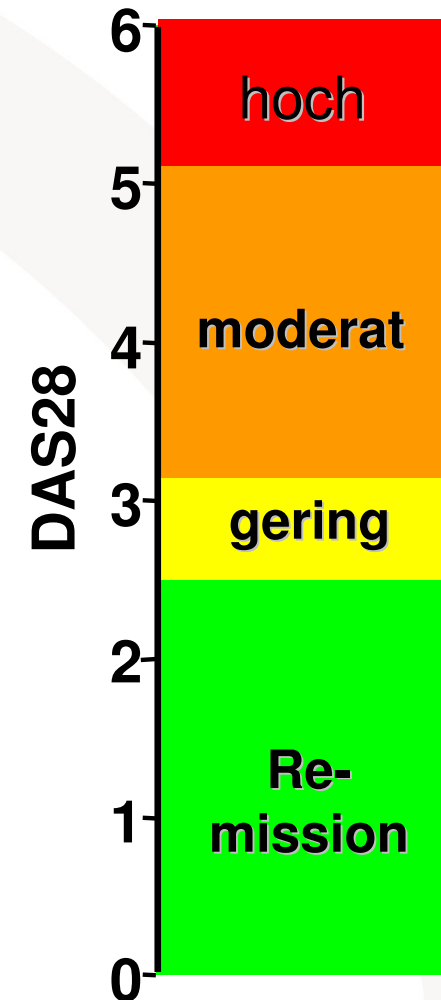
Was bedeutet „RA-Remission?“

Disease activity score DAS 28



- schmerzhafte Gelenke (TJC)
- geschwollene Gelenke (SJC)
- Patienten- und
- Arzteinschätzung
- BSG

Krankheitsaktivität



Prevoo MLL, et al. Arthritis Rheum 1995, 38: 44-48
Felson D, Ann Rheum Dis 2012, Suppl2: i86-i88

Was bedeutet „RA-Remission?“

Table 2 ACR/EULAR provisional definitions of remission for clinical trials

Boolean-based definition

At any time point, a patient must satisfy all of the following:

TJC ≤ 1

SJC ≤ 1

CRP ≤ 1 mg/dl

Patient Global Assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale) ('all the ways your arthritis affects you')

Index-based definition

At any time point, a patient must have SDAI ≤ 3.3

Prevoo MLL, et al. Arthritis Rheum 1995, 38: 44-48

Felson D, Ann Rheum Dis 2012, Suppl2: i86-i88

Auswirkung unterschiedlicher Therapieziele auf Lebensqualität, Funktion, Arbeitsfähigkeit

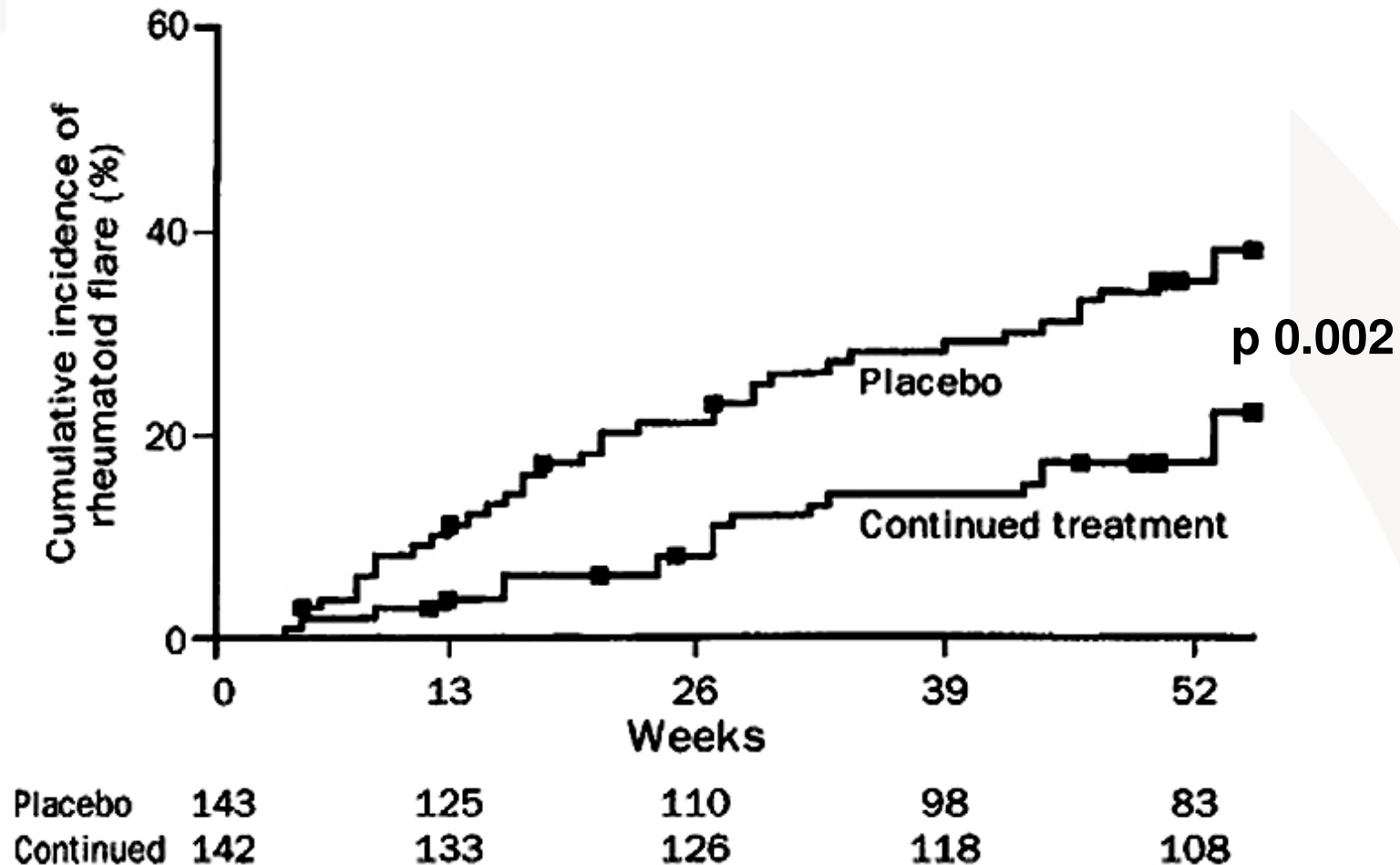
Auswertung bei 726 Patienten aus dem RACER-Register

	DAS - LDA	DAS 28- Remission	ACR-EULAR- Remission	P
SF 12 – physisch	34.4 ± 8.9	38.4 ± 9.1	45.8 ± 9.4	< 0.0001
SF 12 – mental	47.0 ± 9.4	48.8 ± 10.0	52.4 ± 8.1	0.005
WPAI Activ. Impact	42.6 ± 24.2	29.4 ± 26.3	13.7 ± 20.7	< 0.0001
Working Impact	29.3 ± 25.2	20.0 ± 21.9	9.4 ± 18.5	< 0.0001

ACR/EULAR Remission bedeutet Funktion altersgleicher Gesunder.
DAS28 Remission bringt weniger, Low disease activity noch weniger Funktion.

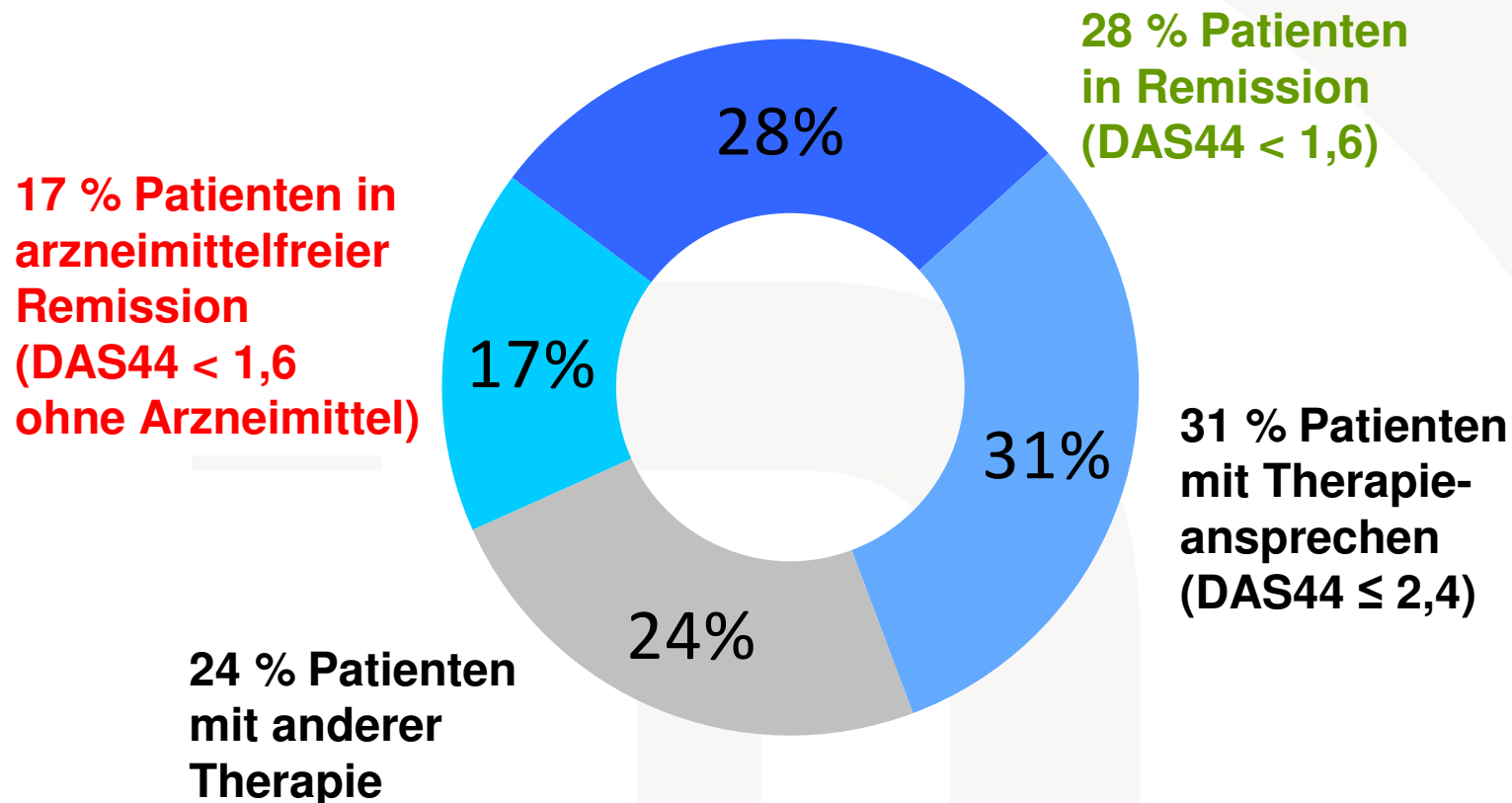
Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis

Einjähriger RCT mit DMARD-Fortsetz. vs. Placebo (142/143 Pat.)



Behandelstrategiën (BeSt) bei Früh-RA: 7 Jahres-Ergebnisse

- Früh-RA (<6 Monate)
- 7-Jahres Ergebnisse Gruppe 4 (initial Infliximab und Methotrexat)
- schrittweises Absetzen, erst IFX, dann MTX
- 17% nach 7 Jahren in arzneimittelfreier Remission, mittlere Dauer 31 Mo.



Dirven L et al. ACR2010, Abstr. 334; van den Broek M et al.
Ann Rheum Dis 2011;70:1389–1394

OPTIMA: Adalimumab+Mtx; ADA-Absetzen vs. ADA -Fortsetzung bei Patienten mit LDA

Früh-RA < 1Jahr (<5 Monate) Ergebnisse in Woche 78

	ACR20/50/70 (%)	DAS28 <3.2 (%)	DAS28 <2.6 (%)	SDAI ≤11 (%)	SDAI ≤3.3 (%)	ΔmTSS ≤0.5 (%)*
ADA+MTX(R)→ PBO+MTX (n=102)	94/80/65	81	66	84	51	89
ADA+MTX(R)→ ADA+MTX (n=105)	95/89/77	91	86	92	62	81
P-value	0.72/0.11/0.05	0.04	0.001	0.07	0.1	0.06

viele Pat. halten Remission oder LDA auch ohne Adalimumab
bessere Krankheitskontrolle aber bei Fortsetzung von Adalimumab

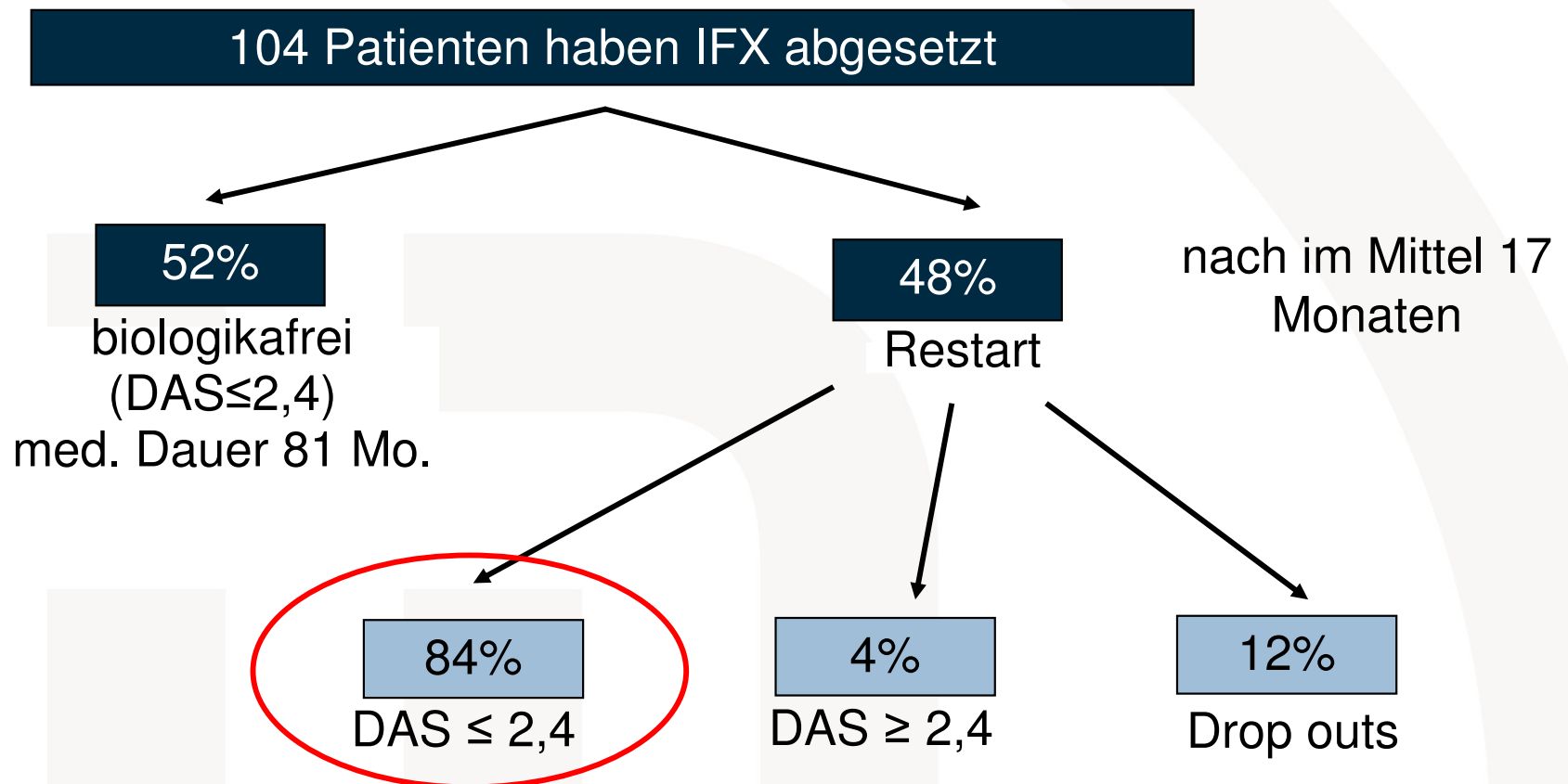
Prädiktoren für eine Medikamentenfreie Remission

- ✓ Kurze Symptombdauer
- ✓ Seronegativität (RF / Anti-CCP)
- ✓ eher niedriges CRP/BSG zu Beginn
- ✓ Negativität für das „shared epitope“
- ✓ höherer HAQ zu Beginn
- ✓ Nichtraucher

Van der Woude D et al., Arthritis Rheum 2009; 60: 2262 – 2271
Klarenbeek NB et al., Ann Rheum Dis 2011; 70: 315 – 319

Und wenn es nach Absetzen zum Rezidiv kommt?

- ❖ BeSt-Studie
- ❖ 104 Pat. mit LDA (DAS44 <2,4) unter Infliximab
- ❖ Nicht-Raucher ohne SE und einer Therapiedauer <18 Monate hatten nur ein 6%iges Rezidivrisiko

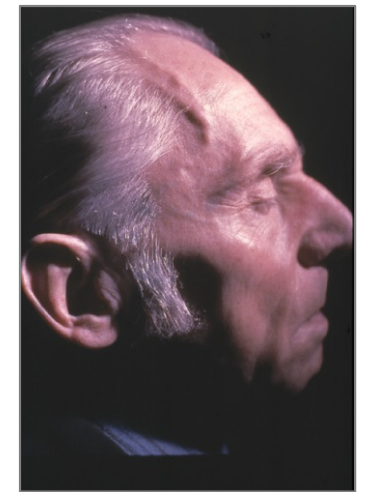


- ✓ Therapieziele sind Remission oder niedrige Krankheitsaktivität (**nicht:** möglichst wenige Medikamente)
- ✓ bei stabiler Remission (6 Monate) sollte eine schrittweise Reduktion der Medikation versucht werden
- ✓ Reihenfolge: Glukokortikoide, Biologika, klassische DMARDs
- ✓ je früher die RA behandelt und in Remission gebracht wird, umso größer die Chance,
 - eine Remission zu erreichen
 - einer anhaltenden Remission unter kl-DMARD oder
 - ohne Therapie (17% in der BeSt-Studie)
- ✓ bei einem Rezidiv erreichen die meisten (nicht alle!) Patienten wieder eine Remission unter der ursprünglichen Therapie

Polymyalgia rheumatica (PMR)

- entzündlich-rheumatische Erkrankung unklarer Genese
- Schulter- und Beckengürtelschmerz, Arthritis und Bursitis im Bereich der Schulter- und Hüftgelenke
- fast nie vor dem 50. Lebensjahr, meist zwischen 70. und 75. Lebensjahr
- Frauen 3x so häufig wie Männer betroffen
- 0,3%-0,7% der über 50-jährigen
- meistens Ausheilung innerhalb von (6-) 12-24 Monaten, aber auch jahrelange Verläufe und Rezidive sind möglich
- ca. 20% assoziiert mit Riesenzellarteriitis

Riesenzellarteriitis (RZA)



- in Kombination mit PMR (50%) oder isoliert auftretend
- Arteriitis temporalis resp. cranialis (60%) nur ein Teil der möglichen Gefäßmanifestationen
- oft Befall der A. axillaris
- Gefahr irreversibler Ischämien, insbesondere der Erblindung
- Rheumatologischer Notfall!

- Glukokortikoide unersetzbar, keine Therapieversager, Dosisteilung 2/3 morgens, 1/3 abends erwägen
- **Augenbefall**
i.v. Methylprednisolon 300 - 1000 mg/d für 3 Tage
- **RZA ohne Augenbefall**
Initialdosis 70 mg/d (oder 1mg/kgKG) Pred. oral
- **PMR ohne RZA**
Initialdosis 25 (-30)mg Prednisolon oral
- ASS bei RZA
- Osteoporosediagnostik/-prophylaxe/-therapie

- bei Augenbefall Reduktion in ca. 2 Wochen auf 75 mg-100 mg
- ohne Augenbefall ausgehend von 70 mg/die:
10 mg ↓ wöchentlich bis 20 mg
- alternativ: bis 40 mg, dann 5 mg ↓ bis 20 mg
- 2,5 mg ↓ wöchentlich bis 10 mg
- 1 mg ↓ monatlich
- Verlaufskontrolle: Klinik, Sonographie, CrP

PMR: Prednisolon-Reduktionsschema

tägliche Prednisolondosis

25 mg
2,5 mg ↓ / 1 Wo.

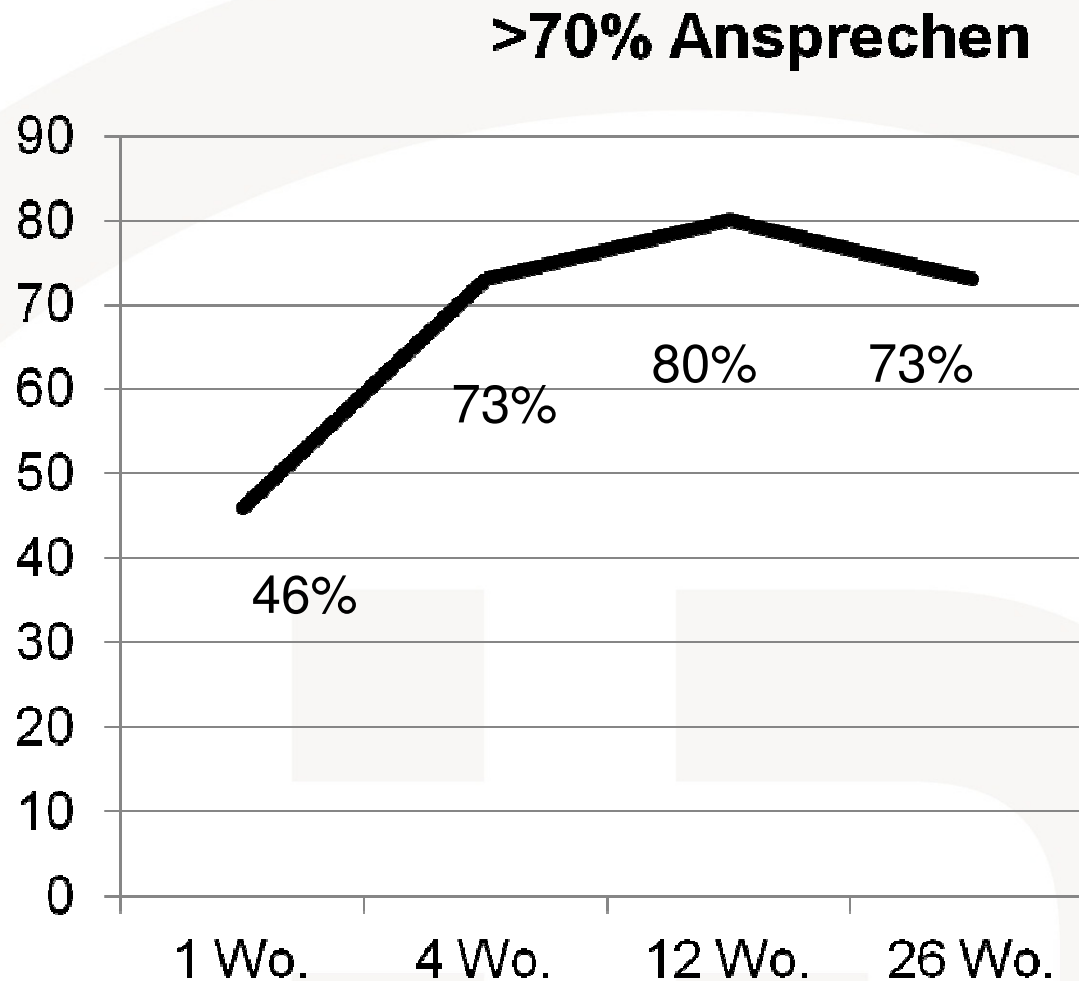
bis 10 mg
1 mg ↓ 1 Mo.

15 mg
1 mg ↓ / 1 Wo.

bis 10 mg
1 mg ↓ 1 Mo.

keine kontrollierten Studien, kein nationale Leitlinie zur optimalen Therapie von PMR oder RZA

Therapie der Polymyalgia rheumatica



Woche	Prednisolon
1-2	15 mg
3-5	12,5 mg
6-11	10 mg
12-15	10 mg / 7,5 mg
16-25	7,5 mg

— >70%
Ansprechen

n=74

- Steigerung der Prednisolon-Dosis um 2 Dosierungsstufen,
- also z. B. von 10mg auf 15mg oder von 4mg auf 6mg pro Tag
- MTX, falls Prednisolonreduktion $<10\text{mg/d}$ nicht gelingt
- spart ca. 25% Prednisolon-Dosis
- keine sicheren Daten für Azathioprin o.a. Immunsuppressiva,
- in sehr seltenen Fällen aber erforderlich (insbesondere bei RZA, bis hin zu Cyclophosphamid)

Zusammenfassung: Therapie-Deeskalation bei PMR/RZA

- ✓ Patienten auf 1-2 Jahre Prednisolontherapie vorbereiten
- ✓ keine Prednisolonversager; notwendige Dosis individuell sehr unterschiedlich, bei RZA > PMR
- ✓ Therapiemonitoring: Klinik, CrP, Sonographie
- ✓ Prednisolonreduktion zunächst wöchentlich, dann in 1mg-Schritten monatlich
- ✓ bei Rezidiv Dosissteigerung des Prednisolons um 2 Dosierungsschritte
- ✓ MTX, wenn Reduktion der Prednisolondosis unter 10mg/die nicht gelingt