

Redaktion

K. Krüger, München
 E. Edelmann, Bad Aibling

K. Krüger¹ · E. Edelmann²

¹ Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius, München

² Rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Bad Aibling

Therapieabbau bei stabil eingestellter rheumatoider Arthritis

Stand des Wissens

Die Entwicklung neuer hochwirksamer Substanzen und stringenter Behandlungsstrategien hat die Aussichten auf einen günstigen Langzeitverlauf der rheumatoiden Arthritis (RA) für den heutigen Patienten dramatisch verbessert. Vor diesem Hintergrund wird intensiv diskutiert, ob nach eingetretenem Therapieerfolg eine Reduzierung der laufenden Therapie möglich ist. Argumente lassen sich sowohl für dieses Vorgehen wie auch dagegen finden (Abb. 1). Im Unterschied zu den per se logischen Pro-Argumenten sind die Kontras bisher kaum mit Daten unterfüttert. Das spricht jedoch nicht notwendigerweise gegen diese Argumente, sondern weist darauf hin, dass die Studiensituation zum Therapieabbau noch dürftig ist. Eine deutliche Zunahme der Publikationen zum Thema ist jedoch in den letzten Jahren zu beobachten. Auch in aktuellen Leitlinien und Empfehlungen wird die Therapiereduktion thematisiert [9, 18]. Die nachfolgende Übersicht liefert zunächst eine Bestandsaufnahme der vorhandenen relevanten Studien. Im zweiten Teil werden offene Fragen zum Therapieabbau sowie mögliche Empfehlungen zum Vorgehen auf der Basis des gegenwärtigen Wissensstandes diskutiert.

Therapieabbau in den aktuellen Therapieempfehlungen

In der aktuell gültigen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wird der Therapieabbau in einer eigenen Kernempfehlung 11 thematisiert: „Bei anhaltender Remission sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die schrittweise Reduktion der DMARD-Therapie erwogen werden.“ [9] Der dazugehörige Text weist auf die zum Zeitpunkt der Literaturrecherche sehr dünne Studienlage hin. Die hieraus resultierende Empfehlung, bei über 6 bis 12 Monate anhaltender Remission zunächst Glukokortikoide (GC) auszuschleichen, dann Biologika zu reduzieren und schließlich bei persistierender Remission auch synthetische DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) abzubauen, war dementsprechend eher experiential als evidenzbasiert.

In der mehr als 1 Jahr später publizierten Neufassung der EULAR-Therapieempfehlungen [18] ist der Therapieabbau in den Empfehlungen 12 und 13 angesprochen. Trotz einiger zusätzlich verfügbarer Studien mit allerdings widersprüchlichen Ergebnissen, wie im Text ausgeführt wird, ist hier eine identische Reihenfolge des Abbaus wie in der deutschen Leitlinie empfohlen. Die Notwendigkeit einer „shared decision“ zwischen Arzt und Patient als Grundvoraussetzung wird eigens hervorgehoben.

Studien zur Reduktion der Therapie mit synthetischen DMARDs

Die Studienevidenz für die Auswirkungen des Absetzens von synthetischen DMARDs (sDMARD) auf den weiteren Krankheitsverlauf wurde in einem systematischen Review mit Metaanalyse beleuchtet [11]. Sechs randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und 3 Fallserien wurden eingeschlossen, alle mit einer Ausnahme hatten ausschließlich Absetzen (und nicht Dosisreduktion) zum Thema – die jüngste der Studien wurde 1996 publiziert, sie war auch die einzige Untersuchung mit mehr als 100 eingeschlossenen Patienten [23]. In allen Studien zeigte sich ein hohes Flare-Risiko nach Absetzen. Die Autoren der Metaanalyse schlussfolgern, dass ein Absetzen oder Reduzieren der sDMARD-Therapie nur sehr vorsichtig erfolgen sollte.

» Ein Absetzen oder Reduzieren der sDMARD-Therapie sollte nur sehr vorsichtig erfolgen

Etwas konkretere Resultate bei ausreichender Patientenzahl sind aus dieser Selektion nur der ten Wolde-Studie [23] zu entnehmen: Bei 285 Patienten mit mehrjährig gut wirksamer sDMARD-Therapie wurde randomisiert die Therapie fortgesetzt oder durch Placebo ersetzt.

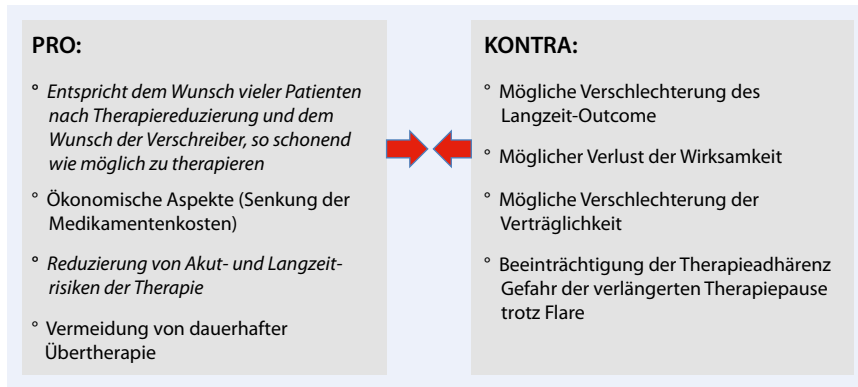


Abb. 1 ▲ Therapieabbau bei rheumatoider Arthritis – Pro und Kontra

Nach 1 Jahr lag die Flare-Rate unter Placebo rund doppelt so hoch wie unter fortgesetzter Therapie (38 vs. 22%). In einer weiteren gepoolten Untersuchung mit über 1300 Patienten aus je einer holländischen und britischen Kohorte erreichten 15 bzw. 9,4% über mindestens 1 Jahr eine DMARD-freie Remission [26]. Als Prädiktoren für erfolgreiches Absetzen erwiesen sich akuter Beginn, kurze Krankheitsdauer bis zur DMARD-Therapie, Nicht-rauchen, Seronegativität, fehlendes Shared-Epitop und niedrige Krankheitsaktivität. Jüngere Evidenz für die Auswirkungen von Therapieabbau liegt ansonsten nur noch für Methotrexat (MTX) vor, das in diversen Biologikastudien als Kontrolle verwendet wurde (s. unten).

Studien zur Reduktion der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren

Unter den Biologika (bDMARD) liegen Erfahrungen zum Therapieabbau vorwiegend mit TNF-Inhibitoren vor. Ein Vergleich dieser Studien fällt aufgrund großer Unterschiede in der Methodik und in Detailfragen wie Patientenzahlen, Therapiedauer, Therapieziel [“low disease activity“ (LDA) vs. Remission, Definition der Remission] oder Begleittherapie ebenso sehr schwer wie die Ableitung von Schlussfolgerungen [29]. Die wichtigsten Eckdaten der randomisiert kontrollierten Studien sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Nach 36 Wochen Standardtherapie mit Etanercept (ETA) 50 mg/Woche und MTX wurden in der PRESERVE-Studie Patienten mit anhaltender LDA randomisiert weiter mit a) Volldosis, b) 25 mg ETA oder c) Placebo (+ MTX) behandelt [16].

In Woche 88 wiesen noch 82,6 vs. 79,1 vs. 42,6% weiter eine LDA auf. Die radiologische Progression lag in der Placebogruppe signifikant höher als unter 50 mg ETA, bei einer Jahresprogredienzrate von 0,60 im modifizierten Total-Sharp-Score (mTSS) ist die praktische Bedeutung dieser Differenz aber zweifelhaft.

In der PRIZE-Studie bei Patienten mit früher RA wurde nach initialer Kombinationstherapie ETA 50 + MTX bei stabiler Remission zwischen Woche 39 und 52 randomisiert mit a) 25 mg ETA + MTX, b) MTX oder c) Placebo weiterbehandelt, nach weiteren 39 Wochen und bei weiterer Remission in allen 3 Gruppen wurde die Therapie abgesetzt [4]. In der ersten randomisierten Phase blieb die Remission bei 79 vs. 54 vs. 38% erhalten, nach der Absetzphase bei 44 vs. 29 vs. 23%. Radiologisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei Patienten mit sehr früher RA wurde innerhalb der OPTIMA-Studie in einer Subgruppe das Weglassen von Adalimumab (ADA) im Status der LDA bei fortgesetzter MTX-Gabe untersucht [17]. Patienten mit initialer ADA + MTX-Therapie, die in den Wochen 22 und 26 eine stabile LDA boten, wurden randomisiert mit der Kombi oder MTX + Placebo weiterbehandelt. In Woche 78 waren mit 70% signifikant mehr Patienten der Kombi im Vergleich zur MTX-mono-Gruppe (58%) in LDA. Funktionsstatus und radiologische Progression (auf sehr niedrigem Niveau) unterschieden sich jedoch nicht.

In der placebokontrollierten CERTAIN-Studie [19] wurde erstmals über einen kontrollierten Absetzversuch unter Certolizumab (CZP) berichtet. In

CDAI (Clinical Disease Activity Index)-Remission nach 20 und 24 Wochen Behandlung wurde bei 17 Patienten unter CZP und 6 unter Placebo die Therapie beendet, in Woche 52 waren 3/17 (18%) bzw. 2/6 (33%) weiter in Remission. Alle Patienten mit erneuter CZP-Therapie nach Flare sprachen gut an. Die Schlussfolgerung der Autoren, CZP könne nicht abgesetzt werden, erscheint aus 2 Gründen problematisch:

1. gelang dies bei 18% sehr wohl und
2. entspricht der Nachweis einer Remission nach 20 und 24 Wochen nicht dem leitlinienentsprechenden Vorgehen, das eine anhaltende Remission über mindestens 6 Monate fordert (dies gilt im Übrigen für viele der kontrollierten Studien).

Der Effekt einer Dosishalbierung von ETA nach Erreichen einer über 1 Jahr stabilen Remission unter 50 mg ETA/Woche (in zwei Drittel begleitet von DMARD) wurde in einer randomisierten italienischen Studie getestet [14]: 81,8% der Patienten mit 25 mg ETA blieben über einen Follow-up von mindestens 1 Jahr im Status der Remission, radiologisch zeigte sich kein Unterschied zwischen halber und voller ETA-Dosis; 75,9% der Patienten mit Flare unter halber Dosis erreichten beim Wechsel auf 50 mg/Woche wieder eine Remission. Der Nutzen der ETA-begleitenden MTX-Therapie wurde in der offenen CAMEO-Studie (bei fortgeschrittener RA) untersucht [12]. Nach 6 Monaten 50 mg ETA + MTX wurden die Patienten randomisiert mit dieser Kombi oder ETA mono weiterbehandelt. Nur bei Patienten mit LDA nach 6 Monaten erwies sich ETA mono im weiteren Verlauf als gleichwertig, bei den übrigen war es signifikant unterlegen.

In der Investigator-initiierten deutschen RETRO-Studie, deren Rekrutierung noch läuft, wurde kürzlich eine Zwischenauswertung publiziert [6]. Prospektiv und randomisiert kontrolliert werden hier die Patienten nach mindestens 6 Monate anhaltender DAS-Remission a) idem weiterbehandelt, b) mit 50% Reduktion der laufenden DMARD-Therapie weiterbehandelt, oder c) es erfolgt nach Halbierung und weiter anhaltender Remission ein komplettes Absetzen. Von den ersten

67 ausgewerteten Patienten erlebten unter a) 15,8%, b) 38,9% und c) 51,9% innerhalb eines Jahres einen Verlust der Remission, ACPA („anti citrullinated peptide antibodies“)-Positivität erwies sich als Prädiktor dafür.

Neben diesen randomisiert kontrollierten Studien gibt es eine Reihe von offenen Therapieabbauerfahrungen aus Studien mit prospektivem Design ohne Randomisation (z. T. einer initialen randomisiert-kontrollierten Studie folgend). In der frühesten dieser Studien [13] wurden 20 Patienten mit früher RA zunächst über 1 Jahr mit Infliximab (IFX) + MTX oder Placebo + MTX behandelt, die initiale IFX-Gruppe dann ohne IFX über 1 Jahr weiterbeobachtet. Bei 70% hatte die Remission nach einem Jahr ohne IFX Bestand. In der BeST-Studie [1] erreichten (ebenfalls bei früher RA) in der initial mit IFX behandelten Gruppe a) 64% eine mehr als 6 Monate anhaltende Remission, bei ihnen konnte IFX abgesetzt werden. Dies traf bei verzögertem IFX-Beginn b) in den anderen 3 Therapiegruppen nur für 25% zu. Bei 59% unter b) und 44% unter a) kam es im Median nach 17 Monaten zu einem Flare. Der erneute Beginn mit IFX danach führte in allen Fällen zum Erfolg, radiologische Progression war nicht festzustellen.

In der Investigator-initiierten HitHard-Studie bei sehr früher RA (Ø Dauer 1,6 bis 1,8 Monate) wurden Patienten primär randomisiert auf MTX + ADA oder MTX + Placebo eingestellt, nach 6 Monaten wurde ADA abgesetzt [3]. Nach 48 Wochen hatte sich durch Absetzen von ADA klinisch kein Nachteil im Vergleich zur primären MTX-Gruppe ergeben. Die radiologische Progression lag in der MTX-Gruppe mit 6,4 vs. 2,6 im TSS signifikant höher. Das Absetzen von IFX nach Erreichen eines LDA-Status über 24 Wochen wurde in der japanischen RRR-Studie untersucht [21]. Nach 1 Jahr Absetzen bestand bei 55% weiter eine LDA, bei 43% eine DAS (Disease Activity Score)-Remission. Bei fast allen Flare-Patienten war der erneute IFX-Einsatz erfolgreich, in 5 Fällen zeigte sich eine minimale Infusionsreaktion. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte in der HONOR-Studie bei 75 Patienten im Status der Glukokortikoid-freien, seit 6 Monaten anhaltenden

Z Rheumatol 2015 · 74:414–420 DOI 10.1007/s00393-014-1534-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

K. Krüger · E. Edelmann

Therapieabbau bei stabil eingestellter rheumatoider Arthritis. Stand des Wissens

Zusammenfassung

Die Qualität heutiger Behandlungsmöglichkeiten für die rheumatoide Arthritis (RA) hat zu hochgesteckten Therapiezielen wie Remission geführt, die in vielen Fällen auch erreicht werden. Patientenwünschen entsprechend, aber auch aus ökonomischen Gründen wird vermehrt die Möglichkeit diskutiert, nach Erreichen des Therapieziels die Behandlung zu reduzieren und letztlich sogar versuchsweise abzusetzen („drug-free remission“). Zunehmend zeigen Studienergebnisse, dass in etwa 30–60% der Fälle ein solches Vorgehen zumindest für einige Zeit erfolgreich ist. Da erneute Therapie im Fall eines Flare fast immer gelingt, ist das Risiko eines solchen Vorgehens gering – sofern eine Überwachung des Patienten nach Reduktion bzw. Absetzen sicher gewährleistet ist. Bisher gibt es keine Belege dafür, dass die Strategie des kontrollierten Therapieabbaus ein Risiko für ungünstige Langzeitfolgen beinhaltet. Als Reihenfolge

für das Vorgehen empfehlen gegenwärtig die Leitlinien, zuerst das Glukokortikoid abzusetzen, anschließend das Biologikum zu reduzieren, ggf. später abzusetzen, schließlich bei anhaltender Remission ähnlich mit dem synthetischen DMARD („disease modifying antirheumatic drug“; in der Regel Methotrexat) zu verfahren. Eine Reihe von Voraussetzungen scheint den Erfolg der Therapiereduktion zu begünstigen wie eher niedrige Krankheitsaktivität zu Beginn, Seronegativität sowie insbesondere kurze Krankheitsdauer bei Therapiebeginn. Die Entscheidung zum Abbau muss von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden, eine stabile Einstellung der RA sollte mindestens seit 6 Monaten bestehen.

Schlüsselwörter

Remission · Disease modifying antirheumatic drugs · Biologika · Behandlung · Flare

Treatment reduction in well-controlled rheumatoid arthritis. State of knowledge

Abstract

Nowadays, the excellent treatment options available for rheumatoid arthritis (RA) result in ambitious therapeutic goals, such as remission, which can actually be achieved for many RA patients. In a state of sustained remission many patients request reduction in drug treatment and this as well as economic reasons makes treatment reduction or even drug-free remission a reasonable target. Increasingly successful reduction of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment has been shown in studies for approximately 30–60% of patients in sustained remission, at least for some period of time. Because flare retreatment is successful in nearly all cases, the risk of treatment de-escalation can be minimized, so long as patients are continuously monitored after reduction or termination of drug treatment. No study has yet shown an elevated risk for unfavorable long-term outcome in cases of con-

trolled treatment reduction. Current treatment recommendations are that glucocorticoids should first be withdrawn followed by reduction and termination of biologics and in cases of sustained remission finally, conventional DMARDs, such as methotrexate should be reduced and possibly terminated to achieve the defined target of drug-free remission. Factors facilitating success of tapering antirheumatic drugs are low disease activity at initiation, negative serological tests and short disease duration after starting DMARD treatment. A joint decision between rheumatologists and patients as well as continuous remission for at least 6 months are prerequisites for drug reduction.

Keywords

Remission · Disease modifying antirheumatic drugs · Biologics · Treatment · Flare

DAS-Remission die Auswirkungen des Absetzens von ADA [22]: 48% mit ADA-Stopp und 83% mit Fortsetzung wiesen nach 1 Jahr noch eine DAS-Remission auf, 62 vs. 91% eine LDA. Sämtliche Patienten mit Flare erreichten nach erneuter ADA-

Gabe wieder eine LDA. Bei Patienten in „tiefer“ Remission (DAS 28 ≤ 1,98) vor Absetzen zeigte sich hingegen kein Outcome-Unterschied zwischen ADA-Absetzen und -Fortsetzen.

Tab. 1 Randomisiert kontrollierte Biologikastudien mit integrierter Abbaustrategie						
	Krankheitsdauer (☉)	Therapieziel	Ausgangspunkt	Randomisierung	Outcome	Radiologie
PRESERVE [16]	6,4 bis 7,3 Jahre	LDA	36 Wochen ETA50 + MTX, LDA Woche 12/36	Fortführung vs. ETA25+ MTX vs. MTX mono	Nach 1 Jahr LDA-Verlust bei 18 vs. 21 vs. 57%	Insgesamt wenig Progress, MTX signifikant >50 mg ETA
PRIZE [4]	6 bis 7 Monate	DAS-Remission	Unter ETA50+ MTX Remission Woche 39–52	a) Für 39 Wochen 25 mg ETA + MTX vs. MTX vs. Placebo	a) 79 vs. 54 vs. 38%	Keine signifikanten Unterschiede
				b) Bei anhaltender Remission Absetzen bis Woche 88	b) 44 vs. 29 vs. 23%	
OPTIMA [17]	Etwa 4 Monate	LDA	LDA in Woche 22/26	a) Weiter ADA + MTX b) Placebo + MTX	In Woche 78 LDA 70 vs. 54%	Keine signifikanten Unterschiede
CERTAIN [19]	Etwa 4,5 Jahre	CDAI-Remission	CDAI-Remission Woche 20+24	Von Anfang an placebo-kontrolliert – in Woche 24 Absetzen	In Woche 52 3/17 CZP-Patienten und 2/6 Placebopatienten in anhaltender Remission	k.A.
RETRO [6]	3 bis 6 Jahre	DAS-Remission	≥6 Monate Remission		Verlust Remission nach 1 Jahr	k.A.
				a) Fortsetzung	a) 15,8	
				b) Halbierung DMARD	b) 38,9	
			c) 6 Monate Halbierung, dann Absetzen	c) 51,9%		
AVERT [5]	6 bis 7 Monate	DAS-Remission	ABC + MTX vs. ABC vs. MTX – LDA Monat 12	Absetzen für weitere 6 Monate	LDA a) 18,5%, b) 12,1%, c) 9,5%	Minimale Progression a) < b) < c)

LDA „low disease activity“, *DAS* Disease Activity Score, *ETA* Etanercept, *MTX* Methotrexat, *ADA* Adalimumab, *CDAI* Clinical Disease Activity Index, *CZP* Certolizumab, *DMARD* „disease modifying antirheumatic drugs“, *ABC* Abatacept, *k.A.* keine Angaben.

In einer offenen prospektiven Untersuchung mit 21 RA-Patienten führte das Absetzen von TNF-Inhibitoren bei mindestens 6 Monate bestehender Remission zu einer Relapse-Rate von 55% nach 6 und 75% nach 12 Monaten [2]. Alle Patienten sprachen nach Relapse wieder auf den TNF-Blocker an.

Dosisabsenkung (25% alle 8 bis 12 Wochen) und Absetzen von IFX wurde in einer offenen holländischen Untersuchung bei 51 Patienten im Status der mindestens 6 Monate anhaltenden LDA getestet [24]. Bei 45% konnte die Dosis reduziert, bei 16% IFX abgesetzt werden. Die mittlere IFX-Dosis sank innerhalb 1 Jahres von 224 auf 130 mg, die mittlere Kostenreduktion lag bei 3474 EUR. Nach 1-jähriger Therapie mit ETA + MTX wurden Patienten mit stabiler Remission seit 6 Monaten in der japanischen ENCOURAGE-Studie randomisiert mit a) Kombi oder b) MTX mono weiterbehandelt [28]. Nach 6/12 Monaten befanden sich unter a) 90,6/87,5%, unter b) 64,3/53,6% weiter in Remission, ohne radiologische Progression blieben 89,7 bzw. 82,6%.

Studien zur Reduktion der Therapie mit Non-TNF-Biologika

In der AVERT-Studie wurden Patienten mit sehr früher RA zunächst über 1 Jahr kontrolliert mit a) Abatacept (ABC) + MTX, b) ABC mono oder c) MTX mono behandelt [5]. Bei LDA in Monat 12 wurden die Medikamente abgesetzt. Die Remissionsrate lag in Monat 12 bei 61,3, 45,7 und 43,1%, nach 6 medikamentenfreien Monaten bei 18,5, 12,1 und 9,5%.

➤ **Als Prädiktoren für anhaltende medikamentenfreie Remission erwiesen sich niedrigere Krankheitsaktivität und kürzere Symptombdauer bei Therapiebeginn.**

In einer weiteren prospektiven, an einen RCT angeschlossenen offenen Untersuchung wurden im Status der DAS-Remission 17 Patienten weiter mit ABC behandelt, 34 Patienten setzten diese Therapie ab [20]. Von diesen blieben nach 1 Jahr 64,7% weiter ABC-frei und wiesen einen mittleren DAS 28 von 2,9 auf, Funktionsstatus und radiologische Befunde unter-

schieden sich nicht von den weiterbehandelten Patienten.

In ACT-RAY, einer über 3 Jahre laufenden Studie mit Tocilizumab (TCZ) in Kombi mit DMARD vs. mono [7], war im dritten Jahr bei anhaltender Remission ein Absetzen von TCZ sowie ggf. der begleitenden sDMARD möglich. Nur bei 5,9% wurde eine anhaltende medikamentenfreie Remission erreicht; 84% der Patienten, die TCZ absetzten, erlitten nach (im Median) 84 bis 113 Tagen einen Flare, bei Wiederansetzen von TCZ erreichten alle Patienten wieder eine gute Einstellung. Die Möglichkeit einer TCZ-Dosisreduktion von 8 auf 4 mg/kg im Status der LDA nach 6 Monaten Therapie wurde in einer retrospektiven holländischen Studie mit 22 Patienten getestet [27]. Nach 3 bzw. 6 Monaten waren noch 77 bzw. 55% mit der niedrigen Dosis gut eingestellt, in allen Fällen einer Verschlechterung wurde die Dosis problemlos und erfolgreich wieder erhöht.

Infobox 1 Empfehlungen zum Vorgehen beim Therapieabbau von „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs)

- Voraussetzung für Therapieabbau ist die gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient, des Weiteren eine zuverlässige weitere Betreuung/Überwachung des Patienten.
- Vor Umsetzung des Therapieabbaus sollte über mindestens 6 Monate eine stabile Remission [unter speziellen Umständen ggf. „low disease activity“ (LDA)] bestehen, bestätigt möglichst nicht nur durch den DAS 28, sondern auch durch Bildgebung.
- Der erste Schritt beim Therapieabbau ist ein Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie.
- Im zweiten Schritt wird in den meisten Empfehlungen aus ökonomischen Gründen die Dosisreduzierung (bzw. bei weiter anhaltender Remission der spätere Abbau) von bDMARD empfohlen.
- In weiter anhaltender Remission kann schließlich auch die sDMARD-Therapie versuchsweise reduziert und schlussendlich abgesetzt werden.
- Im Falle eines Flare sollte die Therapie umgehend in der ursprünglichen Dosierung wieder aufgenommen werden.

Mögliche Prädiktoren für die Auswahl der Patienten

In einer britischen Untersuchung wurde bei 27 Patienten mit sofortigem und 20 mit verzögertem Anti-TNF-Therapiebeginn nach prädiktiven Faktoren für ein erfolgreiches Absetzen gesucht [15]. Eine anhaltende Remission 2 Jahre nach Anti-TNF-Absetzen lag bei 59 vs. 15% vor. Als signifikanter Prädiktor zeigte sich nur eine kurze Symptombdauer vor Therapiebeginn. In einer weiteren britischen Studie wurde bei 70 Patienten mit mindestens halbjähriger DAS- und Ultraschallremission die Anti-TNF-Therapie um ein Drittel reduziert [10]. Eine anhaltende Remission bestand nach 3 Monaten bei 96%, nach 6 Monaten bei 63%, nach 9 Monaten bei 37% und nach 18 Monaten bei 34% – eine LDA boten nach 6 Monaten 88%. Seronegativität und niedrigerer DAS 28 bei Therapiebeginn waren signifikante Prädiktoren.

In einer gepoolten Untersuchung aus der Leiden-Früharthritiskohorte und der

französischen ESPOIR-Kohorte fand sich bei 11,5 bzw. 5,4% der RA-Patienten eine DMARD-freie anhaltende Remission [25]. Es zeigte sich ein nichtlinearer Bezug zwischen Symptombdauer und Persistenz der Erkrankung, der quantifizierbar war: In den beiden Kohorten lag der Zeitraum mit optimaler Diskrimination bei 14,9 bzw. 19,1 Wochen, bei ACPA-positiven Patienten bei 11,4 Wochen. Als ein nützliches Instrument, um Flares nach Absetzen der Biologikatherapie trotz noch vorhandener klinischer Remission vorherzusagen, erwies sich in einer japanischen Studie der Ultraschallstatus [8].

Aus den dargestellten Studien und ergänzend aufgeführten Untersuchungen ergibt sich eine Reihe von möglichen Faktoren, die prädiktiv für erfolgreichen Therapieabbau sein können. Hierzu zählen die verschiedenen Indikatoren einer initial niedrigeren Krankheitsaktivität, Seronegativität, kurze Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn sowie im Fall von Biologikatherapie deren möglichst frühzeitiger Einsatz. Vermutlich wird die Erfolgsaussicht auch erhöht, wenn eine anhaltende Remission vor Abbau nicht nur klinisch, sondern auch sonographisch bestätigt wird.

Mehrheitlich weisen die Studien aus, dass ein erfolgreicher Abbau vor allem bei früher RA möglich ist.

Schlussfolgerungen mit Empfehlungen zum Vorgehen bei Therapieabbau

Trotz großer Heterogenität der Studien lassen sich anhand der zunehmenden Datenlage positive und ermutigende Schlussfolgerungen zur Option des Therapieabbaus ziehen. Gelingt es (als Beispiel) auch nur in einem Drittel der Fälle und nur für ein halbes Jahr, die laufende TNF-Blocker-Therapie um 50% zu reduzieren, so bedeutet bereits dies eine hohe Kosteneinsparung. In der Realität bot die Mehrheit der Studien sogar ein deutlich besseres Ergebnis: Eine Dosisreduzierung bzw. in manchen Studien sogar ein komplettes Absetzen konnte in den meisten Untersuchungen bei 30–60% der Patienten erreicht werden – allein diese Rate spricht schon dafür, es zu versuchen. Die durch ein solches Vorgehen erzielte

Kosteneinsparung könnte optimalerweise weiteren RA-Patienten zugute kommen, die dadurch neu auf diese Behandlung eingestellt werden.

» Im Fall eines Flare kann die Therapie fast immer erfolgreich erneut aufgenommen werden

Ein weiteres Argument für den Versuch, zu reduzieren bzw. abzusetzen, ist die problemlose und fast immer erfolgreiche erneute Therapie im Fall eines Flare. Zu lange Pausen vor erneuter Therapie könnten allerdings das Langzeitoutcome verschlechtern (auch wenn das bisher nicht in Studien gezeigt wurde). Deshalb muss der Patient nach Therapieabbau weiter unter engmaschiger Kontrolle bleiben und bei Verschlechterung in der Tat sofort wieder behandelt werden.

Vor diesem Hintergrund können unter Berücksichtigung der bestehenden Leitlinien/Empfehlungen und der aktuellen Datenlage einige grundsätzliche Eckpunkte zum Vorgehen bei Therapieabbau formuliert werden, die in **Infobox 1** zusammengestellt sind. Unter den hier genannten Voraussetzungen scheint es bereits jetzt sinnvoll, das Konzept des Therapieabbaus in die bestehenden Therapiealgorithmen zu integrieren.

Eine Reihe von Fragen kann anhand der vorliegenden Daten noch nicht eindeutig beantwortet werden. So bleibt unklar, wie lange optimalerweise eine Remission (oder LDA) bestehen sollte, bis der Versuch des Abbaus gestartet wird: Bieten 12 Monate gegenüber den meist empfohlenen 6 Monaten Vorteile? Weiter die Frage, ob das Erreichen einer stringenteren Remission (z. B. Erfüllen der Boolean-Kriterien) die Aussicht auf medikamentenfreie Remission erhöht. Schließlich ist unklar, ob der Therapieabbau substanzbezogen unterschiedlich gut gelingt und ob eine Kombitherapie im Vergleich zur Monotherapie bessere Voraussetzungen bietet. Schließlich fehlen Langzeiterfahrungen nach Abbaueversuchen, die Dauer der zitierten Studien war bisher limitiert. Um alle diese Fragen beantworten zu können, wird noch eine Reihe von weiteren Studien mit längerer Überwachung nötig sein.

Fazit für die Praxis

- Patientenwünschen entsprechend, aber auch aus ökonomischen Gründen wird vermehrt die Möglichkeit diskutiert, nach Erreichen des Therapieziels die Behandlung zu reduzieren und letztlich sogar versuchsweise abzusetzen.
- Zunehmend zeigen Studienergebnisse, dass in etwa 30–60% der Fälle ein solches Vorgehen zumindest für eine Zeit erfolgreich ist.
- Eher niedrige Krankheitsaktivität zu Beginn, Seronegativität sowie insbesondere kurze Krankheitsdauer bei Therapiebeginn scheinen den Erfolg der Therapiereduktion zu begünstigen.
- Die Entscheidung zum Abbau muss von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden, eine stabile Einstellung der RA sollte mindestens seit 6 Monaten bestehen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. K. Krüger
Rheumatologisches
Praxiszentrum St. Bonifatius
St. Bonifatius Str. 5,
81541 München
klaus.krueger@med.uni-
muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Krüger: Vorträge und Beratungstätigkeit für die Firmen Abbvie, BMS, Medac, MSD, Pfizer, Roche, UCB. E. Edelmann: Vorträge und Beratungstätigkeit für die Firmen Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Roche/Chugai, UCB.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TWJ (2013) The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 31(Suppl 78):S14–S18
2. Brocq O, Millaudeau E, Albert C et al (2009) Effect of discontinuing TNFa antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 76:350–355
3. Detert J, Bastian H, Listing J et al (2013) Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 72:844–850
4. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O et al (2014) Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 371:1781–1792
5. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP et al (2015) Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 74:19–26
6. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ et al (2015) Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping anti-rheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* (online first Feb 6, 10.1136/annrheumdis-2014-206439)
7. Huizinga TWJ, Conaghan PG, Martin-Mola E et al (2015) Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 74:35–43
8. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J et al (2014) Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res* 66:1576–1581
9. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al (2012) S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 71:592–603
10. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD et al (2015) Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? *Arthritis Care Res*. doi:10.1002/acr.22552
11. O'Mahony R, Richards A, Deighton C et al (2010) Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 69:1823–1826
12. Pope JE, Haraoui B, Thorne JC et al (2014) The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomised trial of discontinuing versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73:2144–2151
13. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al (2005) Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 52:27–35
14. Raffener B, Botsios C, Ometto F et al (2015) Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose. *Clin Exp Rheumatol* 33:63–68
15. Saleem B, Keen H, Goeb V et al (2010) Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis* 69:1636–1642
16. Smolen JS, Nasch P, Durez P et al (2013) Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 381:918–929
17. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R et al (2014) Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 383:321–332
18. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al (2014) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73:492–509
19. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF et al (2015) Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 74:843–850
20. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S et al (2015) Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology* 54:683–691
21. 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
22. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S et al (2015) Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 74:389–395
23. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J et al (1996) Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 347:347–352
24. Van der Maas A, Kievit W, Bernt JF van den et al (2012) Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 71:1849–1854
25. Van der Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C et al (2015) Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 74:806–812

26. 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
27. Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, Maas A van der et al (2014) Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 32:390–394
28. Yamanaka H, Seto Y, Nagaoka S et al. (2014) Discontinuation of Etanercept in early rheumatoid arthritis patients who have achieved sustained remission: results of the randomized controlled trial in period 2 of the Entourage study. *Ann Rheum Dis* 73(Suppl):THU0169
29. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A et al (2014) Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis* 73:595–599

Vorsorge und Begleitung für das Lebensende

Thomas Sitte

Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2014, 30 Abb., (ISBN 978-3-662-44346-0), 19.00 EUR



Thomas Sitte, Anästhesist und Palliativmediziner, hat ein Buch geschrieben, mit dem er lehren und anregen möchte, sich mit dem Sterben und der Begleitung von Sterbenden auseinanderzusetzen.

Zur Veranschaulichung der in elf Kapitel unterteilten Themenbereiche – von der „Zeit vor der Krankheit“ bis zur „Zeit des Erinnerns“ begleiten den Leser die Geschichten von vier Menschen mit sehr unterschiedlichen Lebenswegen und Krankheiten durch das Buch.

Der Leser erhält eine Fülle von sehr nützlichen und gut verständlichen Informationen, die die komplette oben genannte Zeitspanne abdecken. Es geht um Vorsorgevollmacht/Patienten- und Betreuungsverfügung, um den Umgang mit der Verkündung einer infausten Diagnose, um die Hoffnung, dass diese Diagnose nicht zutrifft, um die Möglichkeiten, Hilfe bei der Betreuung Sterbender zur erhalten und letztlich um Abschiedsrituale sowie die Zeit nach dem Tod. Den größten Raum nimmt das gut geschriebene Kapitel über Symptomkontrolle ein, in dem auch Themen wie die Verkehrstauglichkeit und Reisen unter Opioidmedikation behandelt werden. Die Bedeutung von „Tötung auf Verlangen“, „Beihilfe zum Suizid“ und „passive Sterbehilfe“ werden erklärt und der Autor nimmt klar Stellung: Tötung auf Verlangen ist in seinen Augen keine ärztliche Aufgabe. Um Menschen nicht in Situationen zu bringen, wo sie dies wünschen, braucht es ein breit verankertes Wissen über Palliativmedizin und ihre Möglichkeiten.

Das Buch leistet hierzu einen wertvollen Beitrag, Dass die Deutsche Palliativstiftung, deren Vorsitzender der Autor ist, im Buch wiederholt Erwähnung findet, ist vielleicht nicht notwendig – ein Hinweis am Ende des Buches hätte aus meiner Sicht genügt.

Für die Folgeauflagen bleibt ein Re-Lektorat zu wünschen, um die vorhandenen kleinen Fehler zu entfernen.

Miriam Ahlbor (Braunschweig)

Dr. Michael Busch (Hrsg.) Kompendium Arbeitsmedizin

Ludwigsburg: Busch, Michael 2014, 8. Auflage, 211 S., (ISBN 978-3-00-046696-0), Softcover, 37.00 EUR

Im Oktober 2014 ist die aktuelle Auflage des Kompendiums für Arbeitsmedizin von M. Busch erschienen. Dieses 211 Seiten starke Buch stellt in übersichtlicher Weise die wesentlichen Merkmale der gesamten Breite des Faches Arbeitsmedizin dar. Es bietet sowohl dem Assistenzarzt in der Weiterbildung, als auch dem Facharzt die Möglichkeit sich einen Überblick über die geänderten Gesetze, Verordnungen und Konzepte in dem Fach zu verschaffen. Zahlreiche Kapitel wie das zu der ArbMedVV, DGUV- Vorschrift 1 und Gentechnik-Sicherheitsverordnung sind neu aufgenommen oder angepasst worden. Auch die zur Prüfungsvorbereitung gedachten Fragen sind überarbeitet worden.

Insgesamt die lohnenswerte Neuauflage eines Klassikers.

D. A. Groneberg (Frankfurt/Main)