

H. Zeidler
J. Wollenhaupt

Kombination von Basistherapeutika Von der individuellen Hoffnung zum gezielten Einsatz

Combination of DMARD's – From individual hope to targed use

■ **Zusammenfassung** Klinische Studien haben belegt, dass die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) mit zwei oder mehr langwirksamen Antirheumatika (sog. Basistherapeutika) effektiver als eine Monotherapie dieser Substanzgruppe ist. Randomisierte und kontrollierte Studien wiesen die Wirksamkeit verschiedener Basistherapeutika-Kombinationen nach, so u.a. Methotrexat plus Sulfasalazine plus Hydro-

xychloroquin, Methotrexat plus Ciclosporin oder Methotrexat plus Infliximab. Allerdings wird die Kombinationsbasistherapie von deutschen Rheumatologen trotz dieser positiven Studiendaten nur bei einer Minderheit der Patienten mit aktiver RA eingesetzt. Daher erscheint die Erarbeitung von Konsensuskriterien sinnvoll, wann und mit welchen Substanzen eine Kombinations-therapie der RA in der Behandlungsstrategie eingesetzt werden soll. Wir plädieren für eine Kombinationsbasistherapie, wenn eine dreimonatige Behandlung mit einem Standardbasistherapeutikum, meist Methotrexat, plus niedrigdosierte Steroide keine Remission induzieren konnte und sehen die Kombinationstherapie als erfolgversprechenden Behandlungsansatz bevor TNF-blockierende Substanzen eingesetzt werden.

■ **Summary** Accumulating evidence suggests that treatment of rheumatoid arthritis (RA) with two or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is more efficient than single agent therapy. Randomized clinical trials demonstrated the efficacy of var-

ious combinations such as methotrexate plus sulfasalazine plus hydroxychloroquine, methotrexate plus ciclosporine or methotrexate plus infliximab, respectively. In contrast to these data, however, most German rheumatologists use combination therapy in a small percentage of patients with active RA. Thus, consensus criteria should be defined when and how to use combination therapy in the treatment of active disease. We suggest that combination therapy should be started if active disease is still present after three months of treatment with a single standard DMARD, mostly methotrexate, plus low dose prednisolone and that combination DMARD therapy should be used before TNF blocking agents.

■ **Schlüsselwörter** Basistherapie – Rheumatoide Arthritis – chronische Polyarthritis – Kombinationstherapie

■ **Key words** DMARD – combination therapy – rheumatoid arthritis – treatment

Prof. Dr. med. H. Zeidler (✉)
Direktor der Abteilung Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover, Germany
E-Mail: Zeidler.Henning@mh-hannover.de

PD Dr. med. J. Wollenhaupt
Leiter der Abteilung Rheumatologie
und klinische Immunologie
Allg. Krankenhaus Eilbeck
Friedrichsberger Str. 60
22081 Hamburg-Eilbeck, Germany
E-Mail: juergen.wollenhaupt@hamburg.de

Die zunehmende Bedeutung der Kombinationstherapie mit langwirksamen Antirheumatika (LWAR) in der Behandlung der chronischen Polyarthritiden spiegelt sich in einer wachsenden Zahl von kontrollierten Studien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema wieder (c.f. 7, 10, 11). Ihre rationale Begründung ergibt sich aus der unbefriedigenden therapeutischen Situation, dass eine Monotherapie mit LWAR häufig unzureichend oder gar nicht wirksam ist, gleichzeitig aber eine frühzeitige effektive kontinuierlichere remissionsinduzierende Therapie gefordert wird, um die deletären Folgen der Erkrankung zu verhindern. Erfreulicherweise konnte durch verschiedene kontrollierte placebokontrollierte Studien in den letzten Jahren in zunehmendem Maße gezeigt werden, dass durch Kombination von LWAR nicht nur ein zusätzlicher Therapieeffekt erzielt werden kann, sondern dass die Röntgenprogression aufgehalten und im besten Fall eine Remission erzielt wird. Zudem gelang durch Kombination von Methotrexat und TNF-Blockade erstmals einen kompletten Stillstand der Röntgenprogression zu erzielen (4).

Die durch Placebo kontrollierte doppelblinde Studien eindeutig als wirksam nachgewiesenen LWAR-Kombinationen sind in Tabelle 1 zusammengestellt (10). Die Dreifachkombination Methotrexat plus Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin konnte mittlerweile durch mehrere voneinander unabhängige Studien in ihrer auch langfristigen Überlegenheit gegenüber der Monotherapie bestätigt werden (2–7). Besonders hervorzuheben ist, dass bei kaum höheren Nebenwirkungsrisiko bei früher chronischer Polyarthritiden die Zahl von Remissionen gegenüber der Monotherapie von ca. 20% auf bis zu 60% gesteigert wird und ein röntgenologischer Stillstand in bis zu 70% erzielt werden kann (2). Durch die 3-fach-Kombination lässt sich außerdem gegenüber der Monotherapie mit Sulfasalazin die Häufigkeit atlanto-axialer Subluxationen und basilärer Impressionen bei Patienten mit früher chronischer Polyarthritiden unter zwei Jahren auf 0% senken im Verlaufe einer Beobachtungsdauer von 2 Jahren (5). Hingegen konnte durch die 2-fach-Kombination von Methotrexat mit Cyclospo-

rin A im Vergleich zu Sulfasalazin nur innerhalb der ersten 24 Wochen ein besseres klinisches Ergebnis erzielt werden (6). Nach einem Jahr war die Remissionsrate unter beiden Behandlungen gleich und es bestand kein signifikanter Unterschied in der Beeinflussung der Röntgenprogression. Einschränkend für die Generalisierbarkeit dieser Studie ist die Tatsache, dass es sich um Patienten mit schlechter Prognose handelte und dass die Abbruchrate unter Sulfasalazin mit 25% gegenüber der Kombinationstherapie mit 2,5% sehr hoch ausfiel. Besonders erfolversprechend sind die jüngsten Daten zur Kombinationstherapie von TNF-Blockern mit Methotrexat. Die Kombination von MTX mit Infliximab zeigt eine hohe klinische Effektivität und erstmals einen bisher nie beobachteten Stillstand der Röntgenprogression sowohl bei Frühfällen als auch bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien (4).

Aufgrund der dargestellten Datenlage erhebt sich die Frage, in wie weit die Kombinationstherapie bereits Eingang in die rheumatologische Versorgungspraxis gefunden hat. Die Daten der Kerndokumentation aus 1998 (3) belegen, dass zwar die Häufigkeit der Kombinationstherapien bei seropositiver chronischer Polyarthritiden von 8% in 1995 auf 16% in 1998 angestiegen ist, der eigentliche Bedarf damit aber sicher nicht abgedeckt ist. So haben nur knapp 50% aller bereits längerfristig in den Rheumazentren betreuten Patienten ein normales C-reaktives Protein. Der durchschnittliche Disease Activity Score (DAS) bei diesen Patienten liegt zwischen 4,3 und 4,9, was einer mittleren Entzündungsaktivität entspricht. Auch eine Analyse der ersten Auswertungen des rheumatologischen Qualitätsmanagementprojektes in Hannover zeigt, dass die Ende 2000 rekrutierten Patienten mit chronischer Polyarthritiden nur in 24% eine Kombinationstherapie erhielten, obwohl 2/3 noch einen Aktivitätsindex im mittleren oder hohen Bereich aufwiesen. Nur ein Drittel der Patienten hatten eine geringe Aktivität mit einem DAS von 0–3,2, lediglich 2% der Patienten wiesen eine komplette Remission auf. Damit wird ganz deutlich, dass auch in der rheumatologischen Fachbetreuung noch eine große Lücke klafft zwischen den therapeutischen Möglichkeiten und dem Bedarf einerseits und dem tatsächlichen Einsatz dieser neuen therapeutischen Optionen in der alltäglichen Anwendung.

Hinzu kommt eine hohe Variabilität der Dosis, Dauer und Therapiestrategie (Step-up? Step-down?) der in Studien getesteten Kombinationstherapien. Ferner bestehen auch Unklarheiten des praktischen Vorgehens bei Nebenwirkungen, Remissionen und Therapieversagern. Schließlich gibt es so gut wie keine systematischen Untersuchungen zur Kombination mit low-dose Kortikoiden mit Ausnahme der kürzlich veröffentlichten LDPT-Studie (9).

Tab. 1 LWAR: Kombinationstherapie. Verhoeven et al., Brit J Rheumatol 1998; 32:612

	Effekt
■ Kombination von <i>Methotrexat</i> mit	
– Hydroxychloroquin (Quensyl®)	(+)
– Hydroxychloroquin plus Sulfasalazin	++
– Cyclosporin (Optoral®)	++
– orales Gold (Auranofin®)	(+)
■ Kombination von <i>oralem Gold</i> mit	
– Hydroxychloroquin	(+)

Abb. 1 Rheumatoide Arthritis: LWAR-Therapie. Wollenhaupt u. Zeidler 2001 Deutsches Ärzteblatt

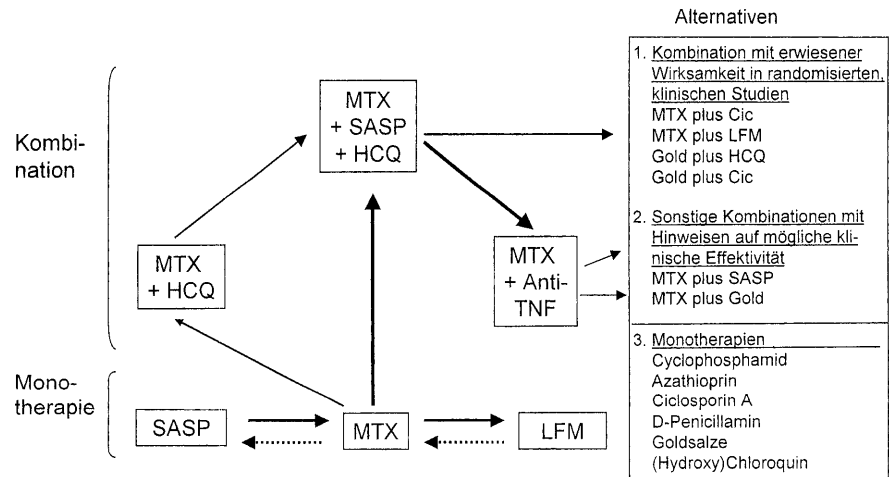
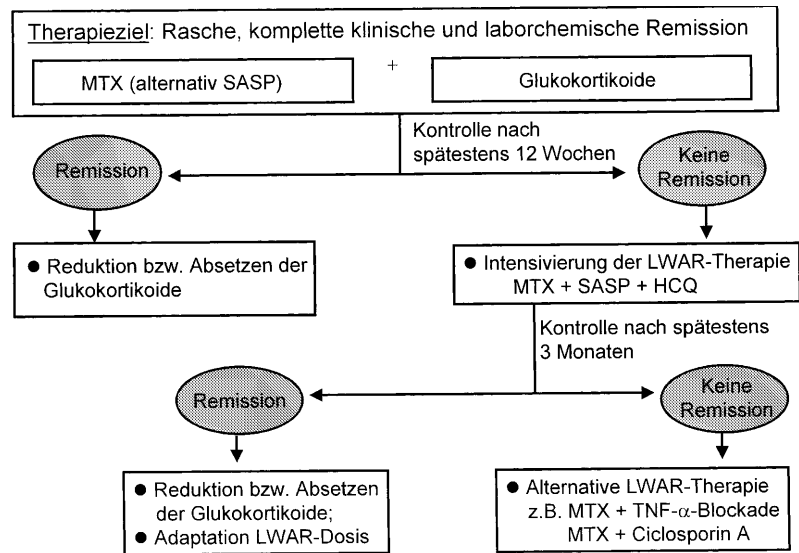


Abb. 2 Rheumatoide Arthritis: Initiale, effektive LWAR-Therapie der aktiven cP



Wie lässt sich vor dem dargestellten Hintergrund der vorhandenen Evidenzen nun ein gezielter Einsatz der Kombinationstherapie der chronischen Polyarthritiden formulieren? Nach unserer Meinung werden an diesem Beispiel die Grenzen der Evidence Based Medicine deutlich. Gefragt sind klinische Erfahrungen und Expertenmeinung. In diesem Sinne gibt es in der vorhandenen Literatur bisher nur einen Vorschlag von englischen Autoren (1) und ein eigener von uns vorgestellter Algorithmus (Abb. 1) (11), der die wichtigsten Schritte von der Monotherapie zur Kombinationstherapie und die verfügbaren Alternativen in einem Schema vereinigt. Damit bleiben aber viele Fragen des praktischen Einsatzes offen. Es wurde deshalb ein weiterführender Vorschlag erarbeitet (Abb. 2), von dem wir uns wünschen, dass er durch Diskussion innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der Regionalen

Kooperativen Rheumazentren und mit den Mitgliedern der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft Rheumatologie zu einer für die rheumatologische Öffentlichkeit konsensfähigen Empfehlung führt. Das vorgeschlagene stufenweise Vorgehen von der Monotherapie über Kombinationstherapie zu alternativen Kombinationen sollte für die Mehrzahl der Patienten anwendbar sein, dem Rheumatologen aber im Einzelfall alle Freiheiten lassen in Anbetracht der individuellen Situation des Patienten, eventueller Kontraindikationen und eintretender Nebenwirkungen alternative Therapiewege einzuschlagen, wie sie in Abbildung 1 aufgezeigt wurden.

Literatur

1. Bingham S, Emery P (2000) Resistant rheumatoid arthritis clinics - a necessary development? *Rheumatology* 39:2-5
2. Çalgüneri M, Pay S, Çalişkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, Çobankara V (1999) Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 17:699-704
3. Huscher D, Listing J, Ziemer S, Zink A (2000) Rheumatologische Kerndokumentation in den BMG-geförderten Rheumazentren im Jahr 1998 - Epi-Report 13. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
4. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW et al (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343:1594-1602
5. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H, Luukkainen et al (2000) Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations. *Arthr Rheum* 43:2397-2401
6. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et al (1999) Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 353:1568-1573
7. O'Dell JR (1999) Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. *Exp Rheumatol* 17(Suppl 18):S53-S58
8. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C et al (2000) Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 43:1809-1819
9. Rau R, Wassenberg S, Zeidler H for the LDPT-Study Group (2000) Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis - Preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z Rheumatol* 59(Suppl 2):90-96
10. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P (1998) Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 37:612-619
11. Wollenhaupt J, Zeidler H (2001) Behandlung der Rheumatoiden Arthritis mit Basitherapeutika-Kombinationen. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A1196-1200