

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

Seminar: Leitliniengerechte Pharmakotherapie

Köln, 24. März 2011

Priv. Doz. Dr. med. H.E. Langer
Schwerpunkt für Rheumatologie,
Klinische Immunologie und Osteologie
am Evangelischen Krankenhaus Düsseldorf

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Gliederung
 - Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis
 - Verlauf, Prognose, ökonomische Bedeutung
 - Therapiegrundsätze: EULAR 2010
 - European League Against Rheumatism recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs
 - Düsseldorfer Modell
 - Integrierte Versorgung der frühen Arthritis

Rheumatoide Arthritis: Epidemiologie

- Häufigste und zugleich folgenschwerste entzündlich-rheumatische Erkrankung
- Punktprävalenz 1- 2 % in der erwachsenen Bevölkerung, d.h. 500.000 – 800.000 Menschen in Deutschland betroffen
- 50 % der Fälle in einer spezialisierten rheumatologischen Einrichtung
- Verhältnis Frauen : Männer von 3:1
- Mittleres Alter bei Erkrankungsbeginn 40 Jahre

rheumatoide Arthritis: Das Krankheitsbild

- Die Erkrankung erscheint zu Beginn oft harmlos



rheumatoide Arthritis im Krankheitsverlauf



- Im Verlauf führt sie zu einer fortschreitenden Zerstörung von Knochen und Gelenken

Rheumatoide Arthritis – Bedeutung der frühen Diagnostik und Therapie

Die erosive Gelenkzerstörung von Knorpel und Knochen beginnt früh: Bei

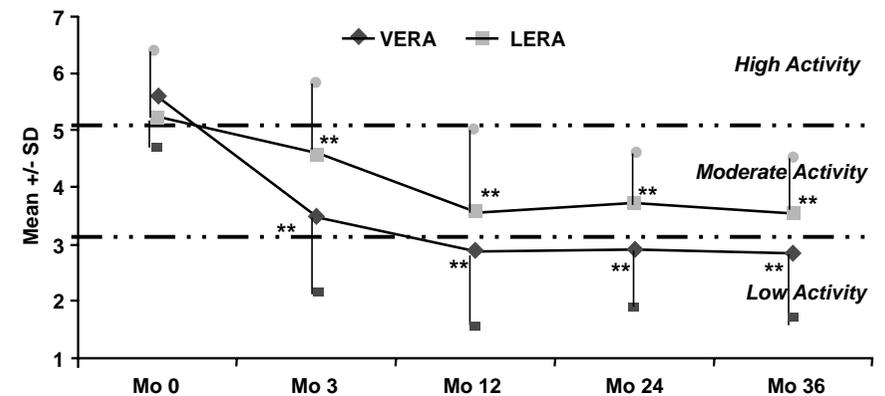
- ~ 40 % der Patienten innerhalb von 6 Monaten
- ~ 60 % der Patienten innerhalb von 1 Jahr
- > 70 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren

Van der Heijde DMFM, Br J Rheumatol 1995;34(suppl 2):74-78

Gelenkzerstörung bei rheumatoider Arthritis



VERA vs LERA: Disease Activity Score (DAS 28)

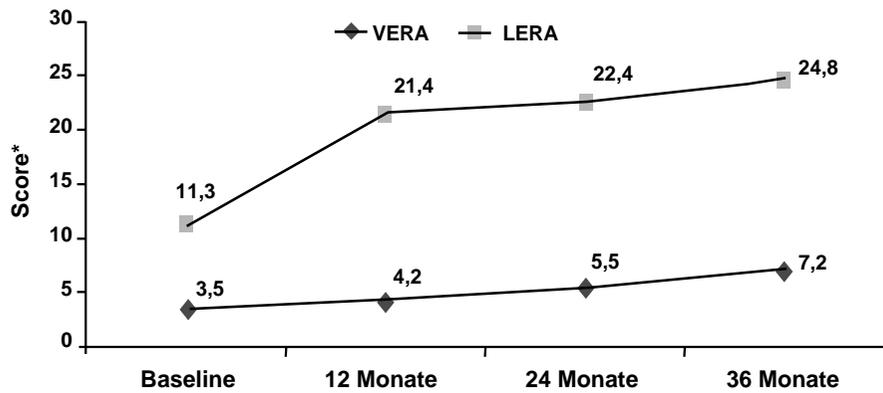


Months of DMARD therapy $p < 0.05$ between groups p of change from baseline within groups: ** $p < 0,05$

(0-1 yr: n=20, 2yr: n=18, 3yr: n=16; LOCF-ITT)

Neill VPK, et al. Ann Rheum Dis 2002(Suppl.). EULAR Abstract.

VERA vs LERA: Radiologische Progression



*Larsen Score (divided by n=20 patients maximum score/pat=210)

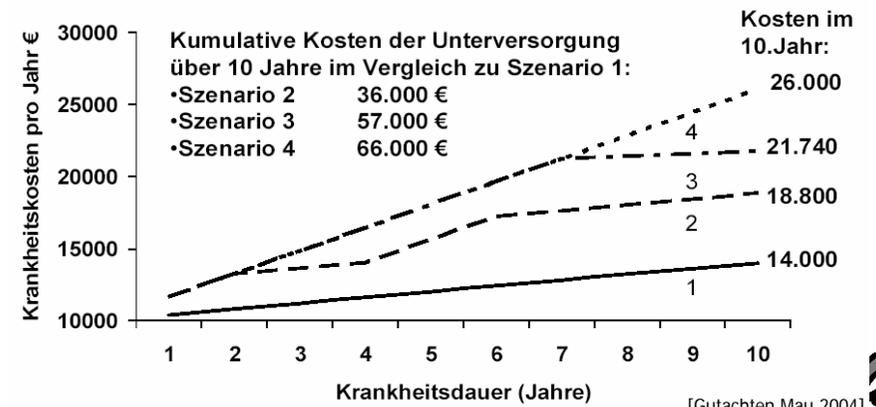
Neill VPK, et al. Ann Rheum Dis 2002(Suppl.). EULAR Abstract.



2011

Frühe rheumatoide Arthritis: Sofortige rheumatologische vs. verspätete rheumatologische oder rein hausärztliche Behandlung

- Szenario 1: rheumatologische Behandlung nach 6 Wochen
- Szenario 2: rheumatologische Behandlung nach 2 Jahren
- Szenario 3: sporadischer DMARD-Therapie durch den HA, Erstvorstellung beim Rheumatologen nach 7 Jahren
- Szenario 4: rein hausärztlicher Behandlung



[Gutachten Mau 2004]



2011

Rheumatoide Arthritis: Medikamentöse Therapie

■ Substanzklassen

- Analgetika (reine Schmerzmittel)
- NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika, cortisonfreie Entzündungshemmer)
- Steroide (Cortison)
- Langwirksame Antirheumatika („Basistherapeutika“, krankheitsmodifizierende Substanzen, DMARDs = disease modifying antirheumatic drugs, RIDs = Remission inducing drugs)
- Krankheitskontrollierende Substanzen (DCARDs = disease controlling antirheumatic drugs)



2011

Differentielle Wirkungen der Antirheumatika

Substanzgruppe	Schmerz	Lokale Aktivität (z.B. Gelenkschwellung)	Systemische Aktivität (z.B. BSG, CRP)	Radiologische Veränderungen, Erosivität
Reine Schmerzmittel (Analgetika)	+	-	-	-
Cortisonfreie Entzündungshemmer	+	+	-	-
Cortison	+	+	+	+/-
Langwirksame Antirheumatika, "Basistherapie"	+	+	+	+
Krankheitskontrollierende Medikamente	+	++	++	+++

Langer 1990 / 2003 / 2011



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Therapiegrundsätze: EULAR 2010
 - Frühe Therapie („hit hard and early“)
 - Zielgerichtete Therapie („treat to target“)
 - Target: Remission
 - DAS28 <2.6 (niedrige Krankheitsaktivität: DAS28 ≤3.2)
 - Stop der Röntgenprogression
 - Engmaschige Verlaufskontrolle und Therapieanpassung („tight control“)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

1. Eine Behandlung mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Substanzen (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs, langwirksame Antirheumatika, früher sogenannte „Basistherapie“) sollte nach der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis so schnell wie möglich begonnen werden.
2. Die Behandlung sollte bei jedem Patienten darauf ausgerichtet sein, so schnell wie möglich eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Solange dieses Ziel nicht erreicht ist, sollte die Therapie unter einem engmaschigen, konsequenten Monitoring (Verlaufskontrollen alle 1-3 Monate) angepasst werden.

Smolen J S et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-975



2011

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

3. Methotrexat (MTX) sollte bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis ein Bestandteil der initialen Therapiestrategie sein („First-Line-Therapie“).
4. Wenn Methotrexat wegen Kontraindikationen (Gegenanzeigen) oder Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden kann, sollten Leflunomid, Sulfasalazin oder injizierbares Gold als Bestandteil der initialen Therapiestrategie („First-Line-Therapie“) in Erwägung gezogen werden.



2011

Smolen J S et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-975

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

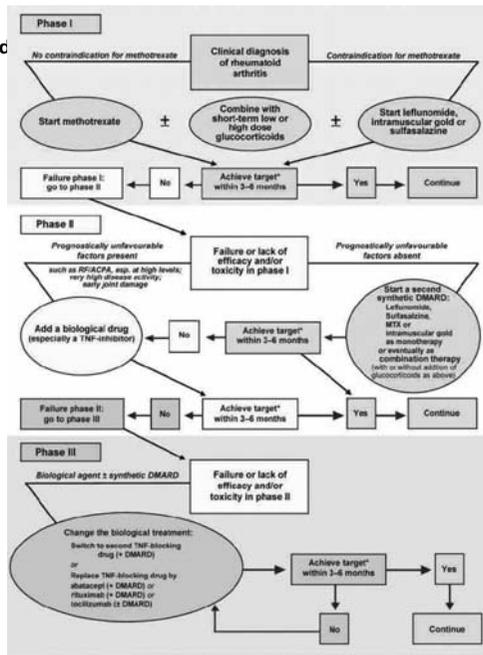
5. Bei DMARD-naïven Patienten (Patienten, die bislang noch kein DMARD erhalten haben) sollte, unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Glukokortikoiden, eine Monotherapie mit einem konventionellen DMARD einer Kombinationstherapie mit konventionellen DMARDs vorgezogen werden.
6. Cortison in niedriger bis mittelhoher Dosierung als zusätzliche Maßnahme zu einer Monotherapie (oder Kombinationstherapie) mit konventionellen DMARDs bietet einen Nutzen als initiale Kurzzeittherapie, sollte aber so schnell wie möglich in der Dosis angepaßt (d.h. reduziert oder ausgeschlichen) werden, wenn dies klinisch möglich ist.



2011

Smolen J S et al. Ann Rheum Dis 2010;69:964-975

Algorithm based



recommendations on

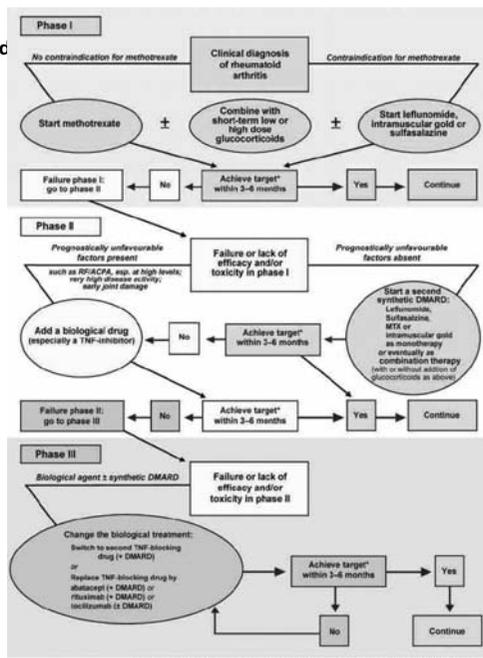


EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

- Wenn das Therapieziel mit der ersten DMARD-Strategie (mit dem „First-Line-DMARD“) nicht erreicht wird und ungünstige Prognosefaktoren vorliegen, sollte eine Erweiterung der Behandlung mit einem Biologikum erwogen werden. Wenn ungünstige prognostische Faktoren nicht vorliegen, sollte der Wechsel auf ein anderes konventionelles DMARD in Betracht gezogen werden.
- Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat oder andere konventionelle DMARDs mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden, sollte die Therapie mit einem Biologikum begonnen werden; gängige Praxis ist in der Regel der Beginn mit einem TNF-Hemmer, wobei dieser mit Methotrexat (MTX) kombiniert werden sollte.



Algorithm based



recommendations on



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

- Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen der erste TNF-alpha-Hemmer nicht ausreichend wirksam war oder nicht vertragen wurde, sollten entweder mit einem anderen TNF-Hemmer oder mit einem anderen biologischen Therapiekonstrukt (Abatacept, Rituximab, Tocilizumab) behandelt werden.
- DMARD-naïve Patienten mit ungünstigen Prognosemarkern können für eine Kombinationstherapie mit MTX plus einem Biologikum in Frage kommen.
- Bei einer Therapie-Anpassung sollten neben der Krankheitsaktivität auch Faktoren wie das Fortschreiten von strukturellen Schäden, Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) und Sicherheitsaspekte abgewogen werden.



Integrierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

Das Düsseldorfer Modell



Start am 01.07.2005

Das Düsseldorfer Modell

- Entwicklung 2004-2005 gemeinsam mit den Kassen (DAK und HMK)
- Einbindung der KV
- Start der Modellphase am 1.7.2005
- Übergang in die Regelversorgung am 1.1.2008
- Auszeichnung durch die DGRh 2009
- Erfolgreichstes IV-Modell in der Rheumatologie



2011

Visser-Score: Erosivitäts-Risiko

Diagnostische Kriterien (Modell 1, erosive vs. nicht-erosive Arthritis) unter der Vorgabe einer persistierenden Arthritis

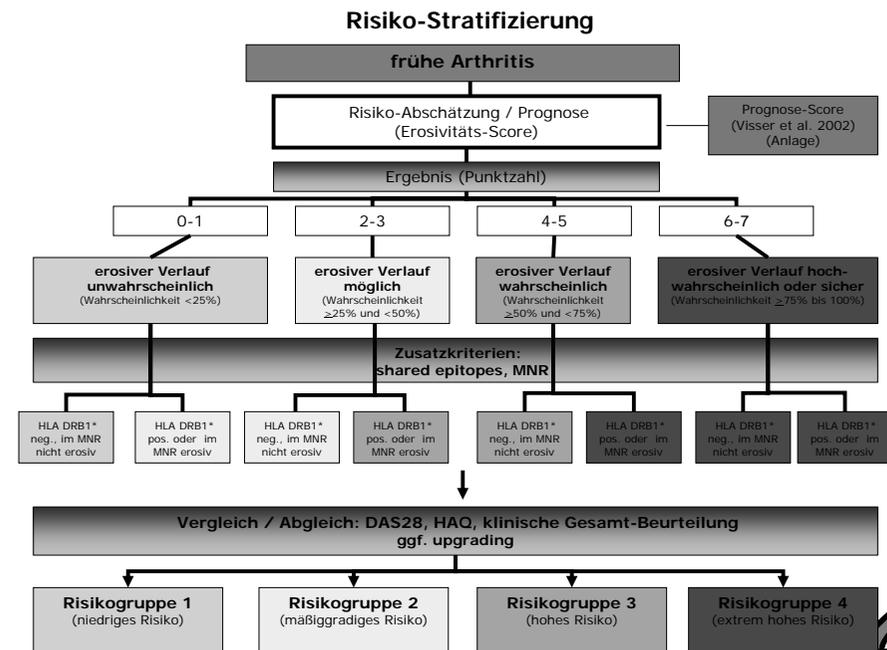
	Odds ratio	Score
Symptombdauer ≥ 6 Wochen, aber < 6 Monate	0.96	0
≥ 6 Monate	1.44	0
Morgensteifigkeit ≥ 1 Stunde	1.96	1
Arthritis in ≥ 3 Gelenkgruppen	1.73	1
Bilateraler Kompressionsschmerz der Zehengrundgelenke	3.78	2
IgM-Rheumafaktor ≥ 5 IU	2.99	2
Anti-CCP ≥ 92 IU	4.58	3
Erosionen in Röntgenbildern von Händen oder Füßen	7	7
Ergebnis		
Ergebnis unter Einschluß RF-ELISA (IgG-, IgA, IgA-RF)		

Score-Ergebnis (Punkte)	Wahrscheinlichkeit für Erosivität
0-1	$\leq 25\%$
2-3	$\leq 50\%$
4-5	$\leq 75\%$
6-7	$> 75\text{-}100\%$

Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW: How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 46 (2002), pp 357-365



2011

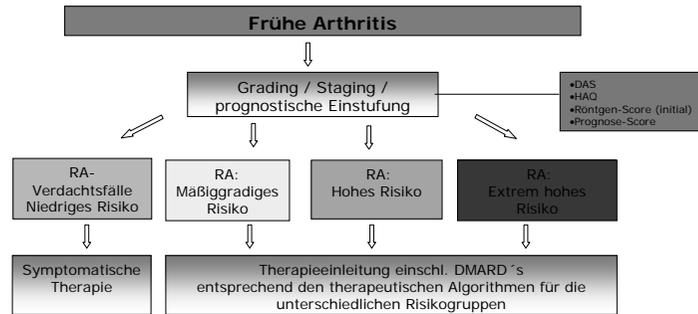


*) Nachweis von shared epitopes: HLA DRB1*0404 oder 0401



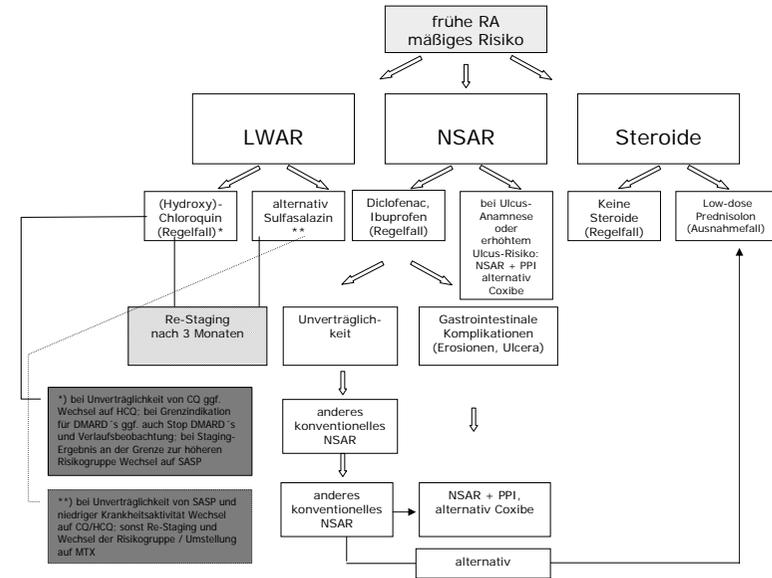
2011

Risiko-adaptiertes integriertes Versorgungsmanagement der rheumatoiden Arthritis



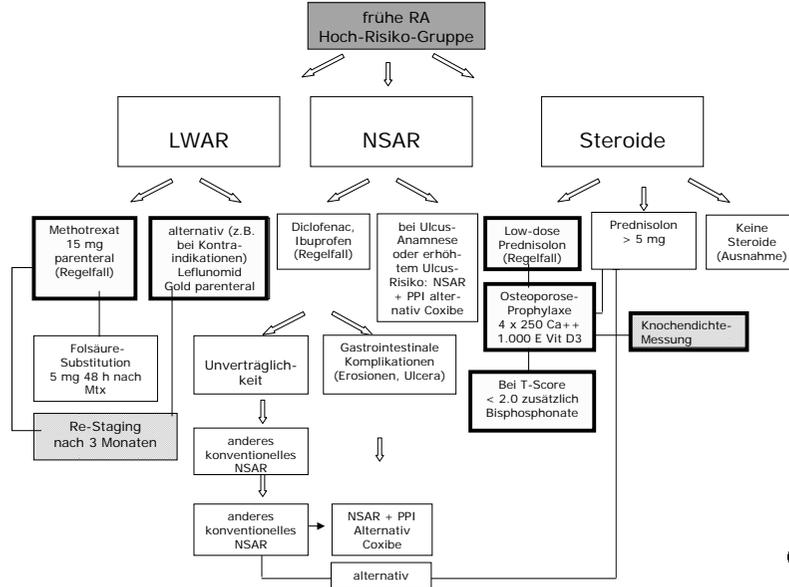
Therapeutischer Algorithmus bei rheumatoider Arthritis Medikamentöse Therapie

- Patientengruppe mit mäßigem Risiko -



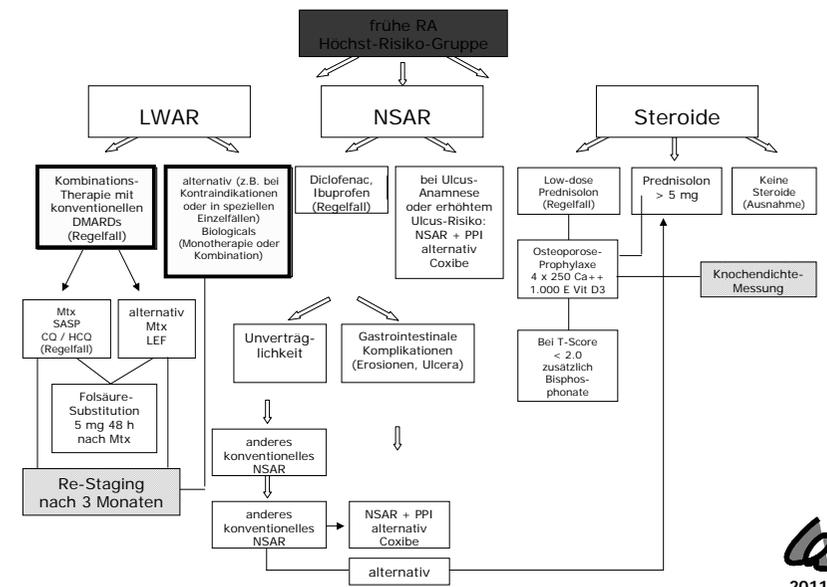
Therapeutischer Algorithmus bei rheumatoider Arthritis Medikamentöse Therapie

- Patientengruppe mit hohem Risiko -

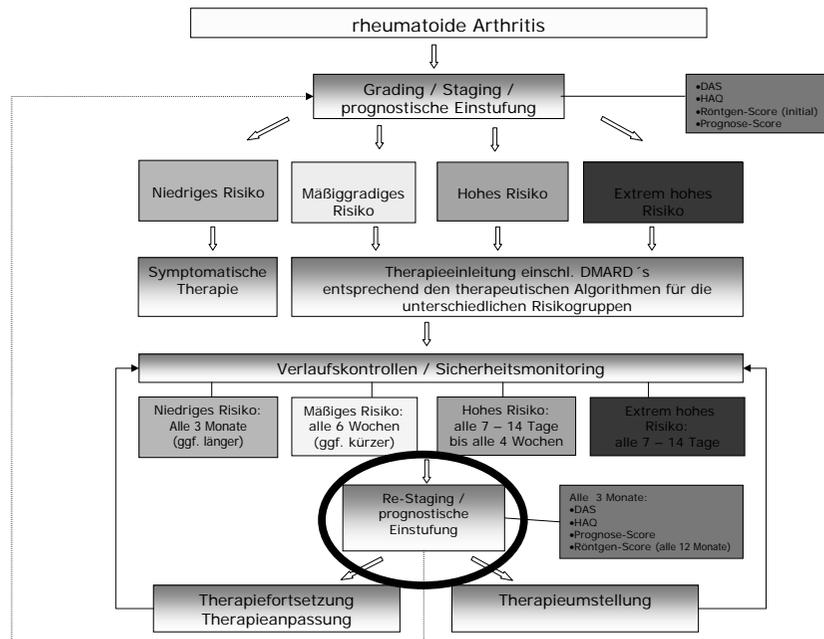


Therapeutischer Algorithmus bei rheumatoider Arthritis Medikamentöse Therapie

- Patientengruppe mit extrem hohem Risiko -



Risiko-adaptiertes integriertes Versorgungsmanagement der RA (Modul 1)



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Beginn mit Schmerzen in den MTP rechts
 - zunächst auf die berufliche Tätigkeit zurückgeführt
 - orthopädischerseits mit Einlagen behandelt.

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Hausarzt:
 - Nachweis von erhöhten systemischen Entzündungsparametern (BSG, CRP)
 - Therapie mit Diclofenac (2x50 mg pro Tag)
 - Darunter keine ausreichende Wirkung
 - Im weiteren Verlauf Ausweitung des Krankheitsbildes auf weitere Gelenke (linker Vorfuß, rechtes Knie)
 - Zunahme der Schmerzen

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Ein Jahr nach Krankheitsbeginn:
 - Auf Empfehlung der Krankenkasse rheumatologische Erstvorstellung im Rahmen der Integrierten Versorgung
 - Schwellung und Druckschmerz in mehreren Fingergrund- und –mittelgelenken bds., Schwellung des rechten Knies, Druckschmerz der Zehengrundgelenke I-V bds
 - Querdruckschmerz der Zehengrundgelenke bds.



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Schmerzen auf einer Skala von 0-10 (0=kein Schmerz, 10=maximaler Schmerz) 5
 - Krankheitsaktivität 5
 - Morgensteifigkeit 15 Minuten



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Laborbefunde:
 - BSG 40/78 mm/h n.W.
 - CRP 1,8 mg/dl
 - Rheumafaktor im Serum negativ
 - CCP-Antikörper negativ
 - HLA-DR4 negativ, shared epitopes nicht nachweisbar



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 1: 23-jährige junge Frau
 - Röntgenbefunde:
 - radiologisch keine Erosionen im Bereich von Händen und Füßen
 - Diagnose: Seronegative rheumatoide Arthritis
 - DAS28 4,8



Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 2: 24-jährige junge Frau.
 - Bekannte seropositive rheumatoide Arthritis
 - Krankheitsbeginn vor etwa 18 Monaten
 - Therapie mit Methotrexat (15 mg/Woche s.c.) über 6 Monate
 - Darunter keine ausreichende Krankheitskontrolle



2011

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 2: 24-jährige junge Frau.
 - Erweiterung um Leflunomid (Arava 20 mg pro Tag)
 - Zusätzlich 5 mg Prednisolon pro Tag
 - Gute Verträglichkeit der Medikation
 - Klinische Besserung der Symptome, rückläufige Zahl schmerzender und geschwollener Gelenke



2011

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 2: 24-jährige junge Frau.
 - Anhaltende systemische entzündliche Aktivität
 - BSG 78/92 mm n.W.
 - Mäßiggradige lokale Entzündungsaktivität
 - Druckschmerz, leichte Schwellung re Handgelenk, leichte Schwellung re Knie, Druckschmerz MTP III und IV re, II li, Querdruckschmerz MTP bds.
 - DAS28 4,1



2011

Leitliniengerechte strukturierte Versorgung der frühen rheumatoiden Arthritis

- Kasuistik 2: 24-jährige junge Frau.
 - Röntgenbefunde:
 - Radiologisch gegenüber dem Befund vor 12 Monaten neu aufgetretene Usuren im Bereich beider Vorfüße



2011

**Therapievorschläge?
Begründung?**

