

Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie

3. Auflage

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Martin Aringer
Priv.-Doz. Dr. Norbert Blank
Prof. Dr. Jürgen Braun
Dr. Adrian Ciurea
Priv.-Doz. Dr. Oliver Distler
Prof. Dr. Wolfgang Emminger
Prof. Dr. Gernot Keyßer
Prof. Dr. Diego Kyburz
Prof. Dr. Uwe Lange
Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Dr. Regina Max
Prof. Dr. Andrea Rubbert



Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Müller-Ladner, Ulf:

Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie/Ulf Müller-Ladner.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2012 (UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6164-0

© 2005, 2012 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen, liebe Leser,

vor 7 Jahren, als die erste Auflage dieses Buches entstand, waren viele der heute verwendeten Medikamente zur Therapie der rheumatoiden Arthritis noch „*in statu nascendi*“. Insbesondere beim Einsatz der Biologika gab es noch viele Unklarheiten bezüglich der Langzeiteffektivität und der potenziellen Langzeitnebenwirkungen.

Heute bewegen wir uns auf wesentlich sichererem Boden und können den betroffenen Patientinnen und Patienten noch qualifiziertere und effizientere Hilfe anbieten, die meist sogar individuell zugeschnitten werden kann. Aus internistisch-rheumatologischer bzw. klinisch-immunologischer Sicht könnte man aufgrund der Spezifität der Therapeutika fast schon von einer plastischen Immunchirurgie sprechen.

Diese Entwicklung bedingt aber auch eine deutlich intensivere Kenntnis der Details einer personalisierten antirheumatischen Therapie, insbesondere der entzündlichen Gelenkerkrankungen des Jugend- und Erwachsenenalters. Die 3. Auflage der „Evidenzbasierten Therapie in der Rheumatologie“ will für Sie zum Erreichen dieser Ziele daher eine tägliche Entscheidungshilfe bereitstellen.

Diese intensive Zuwendung zum Patienten spiegelt sich auch in der Begeisterung des gesamten Teams wieder, die ebenfalls seit 7 Jahren dieses Buch mit ihrem Wissen und ihrer Kenntnis begleiten – eine Konstanz, die in den heutigen schnelllebigen Zeiten besonders wertvoll für diese nicht zu unterschätzende Aufgabe ist.

Nicht zu vergessen ist auch der unermüdliche Fleiß des Teams des UNI-MED Verlags, ohne den dieses langjährige und doch stets aktuelle Werk nicht möglich wäre.

Wir hoffen, dass Ihnen dieses Buch ein Begleiter in der täglichen Praxis sein wird und würden uns über Anregungen und Kommentare freuen.

Bad Nauheim/Gießen, im Mai 2012

*Für die Autoren
Ihr Ulf Müller-Ladner*

Widmung

Für meine Familie

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Kerckhoff-Klinik GmbH
Benekestr. 2-8
61231 Bad Nauheim
Email: rheumatologie@kerckhoff-klinik.de

Autoren

Prof. Dr. Martin Aringer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Email: martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Kap. 4.

Priv.-Doz. Dr. Norbert Blank
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Sektion Rheumatologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Email: norbert.blank@med.uni-heidelberg.de

Kap. 2.

Prof. Dr. Jürgen Braun
Rheumazentrum Ruhrgebiet
St. Josefs-Krankenhaus
Landgrafenstr. 15
Postfach 200453
44652 Herne
Email: braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de

Kap. 5.

Dr. Adrian Ciurea
Universitätsspital Zürich
Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Gloriastr. 25
CH-8091 Zürich
Email: adrian.ciurea@usz.ch

Kap. 3.

Priv.-Doz. Dr. Oliver Distler
Universitätsspital Zürich
Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Gloriastr. 25
CH-8091 Zürich
Email: oliver.distler@usz.ch

Kap. 3.

ao.Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger
Kinderrheumaambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Email: wolfgang.emminger@meduniwien.ac.at

Kap. 4.

Prof. Dr. Gernot Keyßer
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Rheumatologie/klinische Immunologie
Internistische Intensivmedizin
Ernst-Grube-Str. 40
06097 Halle
Email: gernot.keyszer@medizin.uni-halle.de

Kap. 1.

Prof. Dr. Diego Kyburz
Universitätsspital Zürich
Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Gloriastr. 25
CH-8091 Zürich
Email: diego.kyburz@usz.ch

Kap. 3.

Prof. Dr. Uwe Lange
Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Kerckhoff-Klinik GmbH
Benkestr. 2-8
61231 Bad Nauheim
Email: u.lange@kerckhoff-klinik.de

Kap. 7.

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Sektion Rheumatologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Email: hannes.lorenz@med.uni-heidelberg.de

Kap. 2.

Dr. Regina Max
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Sektion Rheumatologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Email: regina.max@med.uni-heidelberg.de

Kap. 2.

Prof. Dr. Andrea Rubbert
Med. Klinik I der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Email: andrea.rubbert@med.uni-koeln.de

Kap. 6.

Inhaltsverzeichnis

1.	Evaluation und Evidenz in der Rheumatologie	14
1.1.	Evidenzbasierte Medizin	14
1.2.	Strategien zur Erfolgsbeurteilung von klinischen Studien	15
1.3.	Evaluationsinstrumente und Response-Kriterien für die Rheumatoide Arthritis	16
1.4.	Response-Kriterien für die Psoriasis arthropathica (PsA)	19
1.5.	Response-Kriterien für seronegative Spondylarthropathien	20
1.6.	Literatur	21
2.	Frühe rheumatoide Arthritis	24
2.1.	DMARD Mono- und Kombinationstherapie	24
2.1.1.	DMARD und radiologische Progression	25
2.1.2.	Methotrexat + Ciclosporin A	25
2.1.3.	Die CIMESTRA-Studie	26
2.1.4.	Die CAMERA-Studie	26
2.1.5.	Die COBRA-Studie	26
2.1.6.	Die FIN-RACo-Studie	28
2.1.7.	Die MASCOT-Studie	29
2.1.8.	Die BeSt-Studie	29
2.1.9.	Leflunomid	30
2.1.10.	Steroide	30
2.1.11.	Doxycyclin	31
2.1.12.	Bisphosphonate	31
2.1.13.	Prädiktoren für anhaltende DMARD-freie Remission nach konventioneller Basistherapie	31
2.2.	Biologika-Monotherapie	31
2.2.1.	Die ERA-Studie	31
2.2.2.	Die ADJUST-Studie	32
2.3.	Kombinationstherapie DMARD/Biologika	33
2.3.1.	Die ASPIRE-Studie	33
2.3.2.	Die ATTRACT-Studie	33
2.3.4.	Die BeSt-Studie	34
2.3.5.	Die DE019-Adalimumab-Studie	35
2.3.6.	Die PREMIER-Studie	35
2.3.7.	Die COMET-Studie	36
2.3.8.	Golimumab bei der frühen RA	36
2.3.9.	Die AGREE-Studie	37
2.3.10.	Die IMAGE-Studie	37
2.3.11.	Aktuell laufende Studien	37
2.4.	Zusammenfassung	38
2.5.	Literatur	39
3.	Rheumatoide Arthritis	46
3.1.	DMARD-Monotherapie	47
3.1.1.	Methotrexat (MTX)	47
3.1.2.	Leflunomid	49
3.1.3.	Sulfasalazin	49
3.1.4.	Hydroxychloroquin	50
3.1.5.	Minocyclin	51
3.1.6.	Parenterales Gold	51
3.1.7.	Ciclosporin A	52

3.1.8.	Tacrolimus	52
3.1.9.	Niedrig dosierte Glukokortikosteroide	52
3.2.	Biologika-Monotherapie	52
3.2.1.	Etanercept-Monotherapie	52
3.2.2.	Infliximab-Monotherapie	54
3.2.3.	Adalimumab-Monotherapie	54
3.2.4.	Certolizumab-Pegol-Monotherapie	55
3.2.5.	Golimumab-Monotherapie	55
3.2.6.	Anakinra-Monotherapie	55
3.2.7.	Rituximab-Monotherapie	56
3.2.8.	Abatacept-Monotherapie	56
3.2.9.	Tocilizumab-Monotherapie	57
3.3.	Kombinationstherapien DMARD/DMARD	57
3.3.1.	Kombinationstherapie Methotrexat + Leflunomid	58
3.3.2.	Kombinationstherapie Methotrexat + Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	58
3.3.3.	Kombinationstherapie Methotrexat + Ciclosporin A	59
3.3.4.	Kombinationstherapie Methotrexat + parenterales Gold	59
3.4.	Kombinationstherapien DMARD/Biologics oder Biologic/Biologic	59
3.4.1.	Etanercept + Methotrexat	59
3.4.2.	Infliximab + Methotrexat	60
3.4.3.	Adalimumab + Methotrexat	62
3.4.4.	Certolizumab Pegol + Methotrexat	64
3.4.5.	Golimumab + Methotrexat	64
3.4.6.	Vergleich zwischen den einzelnen TNF α -Hemmern	64
3.4.7.	Anakinra in Kombinationstherapien	65
3.4.8.	Rituximab in Kombinationstherapien	66
3.4.9.	Abatacept in Kombinationstherapien	67
3.4.10.	Tocilizumab in Kombinationstherapien	69
3.4.11.	Vergleich zwischen TNF-Hemmer und Biologika mit anderem Wirkmechanismus	69
3.4.12.	Kinase-Inhibitoren	69
3.4.13.	Weitere Biologics in frühen Studienphasen	70
3.5.	Zusammenfassung	70
3.6.	Literatur	71

4. Juvenile idiopathische Arthritis 84

4.1.	Einteilung der JIA	84
4.2.	Folgen und Komplikationen der JIA	84
4.3.	Therapie der JIA	86
4.3.1.	Schmerztherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)	86
4.3.2.	Kortikosteroide	86
4.3.3.	DMARDs	87
4.3.4.	Biologika	89
4.4.	Literatur	93

5. Axiale Spondyloarthritis unter besonderer Berücksichtigung der Spondylitis ankylosans 100

5.1.	Einleitung	100
5.2.	Physikalische Therapie und Übungsbehandlungen	101
5.3.	Nicht-steroidale Antirheumatika	102
5.4.	Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente	103
5.5.	Biologika	105

5.6.	Zusammenfassung	106
5.7.	Literatur.....	108
6.	Psoriasisarthritis	116
6.1.	DMARD-Monotherapie	117
6.1.1.	Methotrexat	117
6.1.2.	Leflunomid	118
6.1.3.	Ciclosporin A.....	119
6.1.4.	Sulfasalazin	120
6.1.5.	Chloroquin	121
6.1.6.	Gold.....	121
6.1.7.	Azathioprin	121
6.1.8.	Retinoide, PUVA	121
6.2.	Kombinationstherapien DMARD/DMARD.....	122
6.2.1.	Ciclosporin und Methotrexat	122
6.3.	Biologika-Monotherapie/ Kombinationstherapie mit MTX.....	122
6.3.1.	Etanercept.....	122
6.3.2.	Infliximab.....	124
6.3.3.	Adalimumab.....	126
6.3.4.	Golimumab.....	127
6.3.5.	Anakinra.....	128
6.3.6.	Alefacept	128
6.3.7.	Efalizumab.....	128
6.3.8.	Anti-CD3.....	128
6.3.9.	Abatacept	129
6.3.10.	Ustekinumab	129
6.4.	Kombinationstherapien DMARD/Biologics.....	129
6.4.1.	TNF-Inhibitoren: Notwendigkeit von Methotrexat?	129
6.4.2.	Vergleich der TNF-Blocker bezüglich Effektivität.....	130
6.4.3.	Postulöse Dermatitis und Auftreten einer Psoriasis unter TNF-Blockern	130
6.4.4.	DGRh-Empfehlungen zur anti-TNF-Therapie bei Patienten mit Psoriasisarthritis	131
6.5.	Phänotypisch-spezifische, evidenzbasierte Therapieempfehlungen	131
6.6.	Zusammenfassung	132
6.6.1.	Literatur	132
7.	Kosteneffektivität von Langzeittherapien unter besonderer Berücksichtigung der TNFα-Hemmer	138
7.1.	Hintergrund	138
7.1.1.	Therapieziele bei der RA.....	138
7.1.2.	Derzeitige medikamentöse Therapieoptionen	139
7.1.3.	Kosten und "Kosteneffektivität".....	141
7.1.4.	Zusammenfassung und zu klärende Fragen.....	145
7.2.	Fazit für die Praxis	146
7.3.	Literatur.....	146
8.	Anhang	150
8.1.	Glossar	150
8.2.	Überblick Schlüsselstudien.....	150
	Index	154

Evaluation und Evidenz in der Rheumatologie

1. Evaluation und Evidenz in der Rheumatologie

1.1. Evidenzbasierte Medizin

Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der multiplen Sklerose oder der entzündlichen Darmerkrankungen ist die Mehrheit dieser Leiden auch heute nicht heilbar. Ihre Therapie wird durch immer neue Medikamente ergänzt, von denen nicht jedes einen echten Fortschritt darstellt. Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Präparate sind oft schwer zu erkennen. Diese Situation zwingt den Arzt in Entscheidungsprozesse zwischen immer zahlreicheren Therapieoptionen. Der Ruf nach Objektivität in der Medizin ist daher in den letzten Jahren lauter geworden und hat der "evidenzbasierten Medizin (EBM)" (deren Ursprünge im 19. Jahrhundert liegen) starken Auftrieb gegeben.

"Evidenzbasierte Medizin ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten, externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten" [1].

Für die Beurteilung des Stellenwerts einer Therapie hat sich eine Hierarchie der medizinischen Evidenz durchgesetzt (☞ Tab. 1.1).

Wesentliches Element dieser Hierarchie ist die klinische Studie. Damit ist nicht ausschließlich die randomisierte multizentrische Doppelblindstudie gemeint.

Gerade die Erfahrungen in der Rheumatologie haben die Validität von alltagsnah gestalteten Langzeitbeobachtungen betont. Der EBM-Begriff schließt auch, falls derartige Studien nicht vorliegen, die auf Erfahrung gegründete Expertenmeinung ein (☞ Tab. 1.1).

Basierend auf dem Evidenzbegriff haben sich die sogenannten *Grades of Recommendation* etabliert (☞ Tab. 1.2).

Evidenz-Grad	Validitätskriterien
Ia	Wenigstens ein systematischer Review (SR, Metaanalyse) auf der Basis übereinstimmender methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs)
Ib	Wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT mit engem Konfidenzintervall
IIa	Wenigstens ein SR zu übereinstimmenden Kohortenstudien
IIb	Wenigstens eine Kohortenstudie oder ein RCT niedriger Qualität (z.B. mit weniger als 80 % nachbeobachteter Patienten)
IIc	Langzeitbeobachtungen, Feldstudien
IIIa	SR mit übereinstimmenden Case-Control-Studien
IIIb	Einzelne Case-Control-Studie
IV	Fallbeschreibungen; Case-Control- und Kohortenstudien minderer Qualität
V	Übereinstimmende Expertenmeinungen, Plausibilität aus pathophysiologischen Erwägungen

Tab. 1.1: Hierarchie der Evidenz für Therapie- und Präventionsstudien (Quelle: Oxford Centre for Evidence Based Medicine, http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Grades of Recommendation	
A	Übereinstimmende Studien der Stufe 1
B	Übereinstimmende Studien der Stufe 2 oder 3 oder Extrapolation von Studien der Stufe 1
C	Studien der Stufe 4 oder Extrapolation von Studien der Stufe 2 oder 3
D	Evidenz der Stufe 5 oder uneindeutige oder widersprüchliche Studien jeglicher Stufe

Tab. 1.2: "Grades of Recommendation"- Basierend auf den Evidenzstufen von Tab. 1.1 (Quelle: Oxford Centre for Evidence Based Medicine, http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Diese Empfehlungen für eine Therapie anhand des aktuellen Wissensstandes werden zunehmend für die Erstellung von therapeutischen Leitlinien genutzt. Maßgeblich an der Erarbeitung dieser Empfehlungen ist die *Cochrane Collaboration* beteiligt. Diese Einrichtung ist ein internationales Netzwerk von Individuen und Institutionen, die sich zur Aufgabe gemacht haben, systematische Übersichtsarbeiten zu Therapievergleichen auf der Basis randomisierter Studien zu erstellen, aktuell zu halten und zu verbreiten (www.cochrane.de).

Die EBM ersetzt nicht das Eingehen auf die individuellen Probleme einzelner Kranker. Dennoch werden Ärzte, welche die EBM konsequent berücksichtigen, langfristig die effektivsten Verfahren anwenden und die Lebensqualität ihrer Patienten verbessern können.

1.2. Strategien zur Erfolgsbeurteilung von klinischen Studien

Ziel einer klinischen Studie ist es, die Überlegenheit ("*superiority trial*") oder Gleichwertigkeit ("*non-inferiority trial*") eines Behandlungsverfahrens im Vergleich zu einem bekannten oder etablierten Verfahren zu demonstrieren. Um dieses Ziel zu erreichen, kann man zwischen mehreren Strategien wählen [2]:

■ Multiple Outcome-Parameter

Outcome-Kriterien (Endpunkt-Kriterien) im eigentlichen Sinne sind Parameter, welche die unmittelbaren Konsequenzen der Erkrankung für den Patienten widerspiegeln. Die Kunst der Studienplanung besteht in der Wahl von Kriterien, die Aktivität, Schwere und Folgeerscheinungen der Erkrankung abbilden können, aber auch die Gegebenheiten der getesteten Substanz und der untersuchten Studienpopulation berücksichtigen. So erfordert

- die klinische Erprobung eines NSAR andere Parameter als die Testung eines Basistherapeutikums,
- die Untersuchung von Kindern andere Kriterien als die von Erwachsenen.

Die Wahl mehrerer unterschiedlicher Outcome-Parameter stellt das häufigste Herangehen bei der Planung klinischer Studien dar. Dieser mehrdimensionale Ansatz erfordert vor Studienbeginn

die Auswahl eines primären Outcome-Parameters. Dies ist notwendig, um die Ergebnisse korrekt interpretieren zu können, falls verschiedene Outcome-Parameter sich unter der Therapie uneinheitlich verändern.

■ Signal-Strategie

Diese Art des Studiendesigns beruht auf der Erfassung eines klar definierten Therapieziels; z.B. das Ansprechen eines besonders herausragenden Symptoms wie der Morgensteifigkeit. Durch die Komplexität rheumatologischer Erkrankungen sind derartige Studienabläufe jedoch die Ausnahme.

■ Summenschcore-Methode

Summenschcores werden durch statistische Methoden aus Messgrößen konstruiert, die klinisch relevante Endpunkte abbilden. Dabei gibt es eindimensionale Scores, die nur ein bestimmtes Merkmal repräsentieren. Ein gutes Beispiel dafür sind Röntgenscores wie der Sharp- oder der Ratingen-Score, welche die Progression der rheumatoiden Arthritis erfassen. Summenschcores können jedoch auch mehrere Dimensionen einschließen, wie Schmerzstärke, BSG und Zahl geschwollener Gelenke.

Der in der Rheumatologie am häufigsten verwendete mehrdimensionale Summenschcore ist der *Disease Activity Score* (DAS).

Durch derartige Scores entsteht ein einzelner Wert für eine Kombination mehrerer Parameter. Ein weiterer Vorteil ist die Verbesserung der statistischen Effizienz, da Vergleiche zwischen multiplen Parametern eine Anpassung des Signifikanzniveaus und damit eine größere Stichprobenzahl erfordern als Studien, die mit einem Summenschcore arbeiten.

Allerdings ist der Gehalt an praxisrelevanten Informationen bei der Verwendung von Summenschcores nicht besser – gelegentlich sogar schlechter – als bei der Anwendung multipler Parameter. Obendrein können in diesen Scores Abweichungen einzelner Parameter eine überproportionale Besserung des Gesamtbildes vortäuschen, die dem tatsächlichen Therapieerfolg nicht entspricht. So kann ein Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit von 2 auf 8 mm pro Stunde den DAS28 deutlich erhöhen,

ohne dass ein relevanter Anstieg der Krankheitsaktivität vorliegt [3].

■ Response-Kriterien

Bei diesem Ansatz wird die Verbesserung einer definierten Gruppe von Erfolgskriterien für jeden einzelnen Patienten zu einer Größe zusammengefasst. Im Gegensatz zum Summenscore werden hier keine absoluten Werte gebildet, sondern prozentuale Verbesserungen pro Patient erfasst. Im Vergleich zur Summenscore-Methode wird mit den Response-Kriterien deutlicher, welche Patienten sich klinisch verbessert haben und welche nicht. Bestes Beispiel für diese Strategie ist die Entwicklung der ACR-Kriterien, auf die weiter unten noch eingegangen wird.

1.3. Evaluationsinstrumente und Response-Kriterien für die Rheumatoide Arthritis

Die stürmische Entwicklung in der Basistherapie der RA wäre ohne validierte Instrumente zur Beurteilung des Therapieerfolges unmöglich gewesen. Therapiestudien der sechziger und siebziger Jahre verwendeten eine schwer überschaubare Vielfalt von Parametern der Entzündungsaktivität und der Gelenkfunktion. Einige von ihnen wirken heute fast kurios, wie die "shirt button time", die "shoe tying time" oder der Messung des Umfangs einzelner PIP-Gelenke. Andere Messgrößen wie der in der ehemaligen DDR angewendete Bewegungsfunktionstest nach Keitel [4], haben sich v.a. aufgrund ihrer Zeitaufwendigkeit nicht durchsetzen können.

Die Vielzahl der Outcome-Parameter behinderte die Vergleichbarkeit klinischer Studien. Der Standardisierung dieser Kriterien widmet sich seit 1992 die internationale OMERACT-Conference (*Outcome Measures of Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*, www.omeract.org), in Europa zusätzlich die *European League Against Rheumatism* (EULAR). Als Ergebnis dieser Bemühungen entstanden weltweit anerkannte Instrumente für Therapiestudien rheumatischer Erkrankungen.

■ ACR-Response-Kriterien

Die 1995 von *American College of Rheumatology* verabschiedete "Vorläufige Definition einer Besserung bei rheumatoider Arthritis" [5] ist in der Form der sogenannten ACR-Kriterien mittlerweile Standard in Therapiestudien. Diese Definition ist das Ergebnis der OMERACT-Conference, die aus der Vielzahl rheumatologischer Outcome-Parameter zunächst das sogenannte ACR-Core Set ("Kernbestand") von relevanten Outcome-Parametern zusammengestellt hatte [6]. Durch Expertenbefragung und statistische Methoden wurden aus diesem Set die ACR-Kriterien selektiert. Nach ihnen wird das Ansprechen auf eine Therapie als 20 %ige Verbesserung in einer Reihe von Parametern definiert (Tab. 1.3).

Mindestens 20 %ige Verbesserung in	
Zahl geschwollener Gelenke	Von 28 beurteilten Gelenken. Unterteilung in
Zahl schmerzhafter Gelenke	<ul style="list-style-type: none"> • "Geschwollen/nicht geschwollen" • "Schmerzhaft/Nicht schmerzhaft"
sowie 20%ige Verbesserung in drei der u.g. Parameter	
Globale Einschätzung durch den Patienten	Erfassung durch horizontale visuelle Analogskala
Globale Einschätzung durch den Arzt	
Visuelle Analogskala für Schmerz	
Messinstrument für Gelenkfunktion	Verwendung validierter Parameter wie HAQ, AIMS o.a.
Ein Akute-Phase-Parameter	BSG oder CRP-Spiegel

Tab. 1.3: ACR-Kriterien für das Ansprechen auf eine Therapie in klinischen Studien [5].

Es ist mehrfach kritisiert worden, dass bereits eine 20%ige Verbesserung dieser Kriterien einen Patienten als "ACR-Responder" kennzeichnet und zahlreiche Medikamente nur aufgrund des Erreichens einer ACR20-Response zugelassen wurden: Die klinische Relevanz einer derartigen Verbesserung sei zweifelhaft. Allerdings scheint dieses Konstrukt aus Sicht des Statistikers Vorteile zu bieten, weil es sicherer zwischen Placebo-Response und aktiver Behandlung unterscheidet als stringenter Kriterien [7]. In den modernen klinischen Studien werden jedoch in der Regel auch die Patienten mit einem 50- oder 70 %igen Ansprechen gemäß der ACR-Kriterien ausgewiesen (ACR50 bzw. ACR70), weil dies einer in praxi deutlich sichtbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität entspricht.

In Analogie zum ACR-Instrument existieren für die juvenile idiopathische Arthritis eigene Response-Kriterien (ACR-Pedi-Response). Diese sehen eine mindestens 30%ige Verbesserung in drei von sechs Variablen als Therapieerfolg an:

- Globale Einschätzung jeweils durch Arzt und Patient (bzw. Eltern)
- Zahl aktiv entzündeter Gelenke
- Gelenkfunktion
- Zahl der Gelenke mit Bewegungseinschränkungen und
- Blutsenkungsgeschwindigkeit [8].

■ Disease Activity Score (DAS)

Der in Europa entwickelte DAS ist ein mehrdimensionaler Summationsscore (☞ oben) [9]. Ursprünglich basierte dieser Score auf dem Ritchie-Index (RAI), einem semiquantitativen Index für insgesamt 53 schmerzhafte Gelenke. Der DAS errechnet sich aus folgender Formel [3]:

$$\text{DAS} = 0,54\sqrt{\text{RAI}} + 0,065\sqrt{\text{SJC}} + 0,33[\ln(\text{BSG})] + 0,007(\text{Patient Global})$$

Dabei bedeuten

- SJC: Zahl geschwollener Gelenke (*swollen joint count*) von 44 Gelenken
- BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit und
- Patient Global: Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Der DAS erlaubt die Definition eines klinisch relevanten Therapieansprechens. Dieses wird definiert als die Abnahme des DAS um mehr als 1,2 auf einen Wert, der unter 2,4 liegt. Als Therapieversagen wird eine Abnahme des DAS um höchstens 0,6 bzw. die Abnahme um höchstens 1,2 auf einen Wert größer als 3,7 betrachtet [10].

Mittlerweile gibt es mehrere Modifikationen des DAS mit einer reduzierten Anzahl zu beurteilender Gelenke sowie des CRP statt der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Eine heute verbreitet verwendete Version ist der DAS28, der sich auf 28 Gelenke bezieht und wie folgt errechnet wird [11]:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{TJC}} + 0,28\sqrt{\text{SJC}} + 0,70[\ln(\text{BSG})] + 0,014(\text{Patient Global})$$

Dabei bedeuten

- TJC: Zahl geschwollener Gelenke (*tender joint count*)
- andere Abkürzungen entsprechen der o.g. DAS-Formel

DAS und DAS28 lassen sich näherungsweise ineinander umrechnen (zit. in [12]):

$$\text{DAS28} = 0,938 + 1,072(\text{DAS})$$

Die vergleichbare Qualität der ACR-Kriterien und des DAS28 für klinische Studien wird durch statistische Analysen nahegelegt [13]. Auch im Praxisalltag ist die Bestimmung des DAS28 mittlerweile üblich. Patienten mit permanent erhöhten DAS-Werten entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit neue Erosionen als Patienten mit gut kontrollierter Erkrankung [12]. Allerdings erfasst der DAS28 nicht die Zehengelenke. Dies vereinfacht zwar die Erhebung des Gelenkstatus in klinischen Studien, für die Praxis ist dieser Aspekt jedoch nachteilig [3].

■ SDAI und CDAI

In der internationalen Literatur werden neben dem DAS auch der *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) und der *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) als Summenscores aufgeführt. Der SDAI beurteilt die Krankheitsaktivität der RA anhand der Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, der globalen Arzt- und Patienteneinschätzung (VAS-Skala) sowie des CRP. Der CDAI verzichtet auf den Akute-Phase-Parameter (<http://www.excellence-in-rheumatology.org/sites/default/files/presentations/KAY.pdf>). Beide Scores werden in