

# Rheumatoide Arthritis: aktuelle Therapie

Die rheumatoide Arthritis führt nicht nur zu deformierten Gelenken, sondern auch zu einer höheren Rate an Myokardinfarkten und Lungenfibrosen. Bei der Therapie bleibt das Paradigma der Dauerbehandlung mit Immunmodulatoren weiterhin gültig. Neue Medikamentenklassen und die Umsetzung des „treat-to-target“-Prinzips verbessern die Prognose.

Winfried Graninger\*

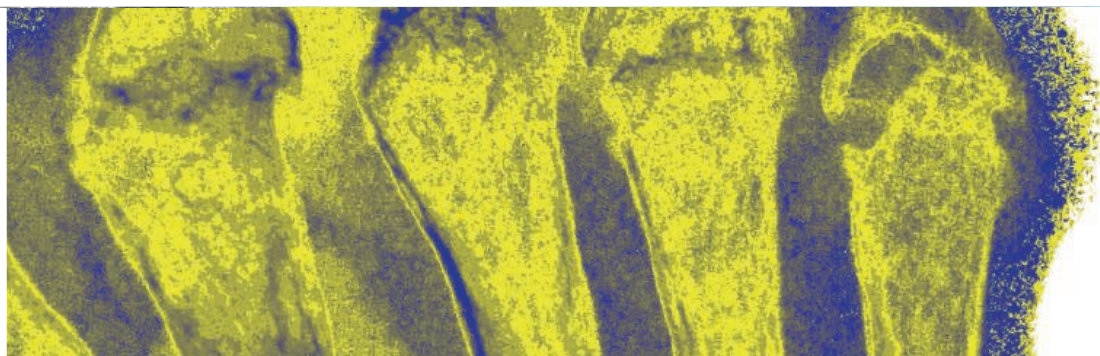
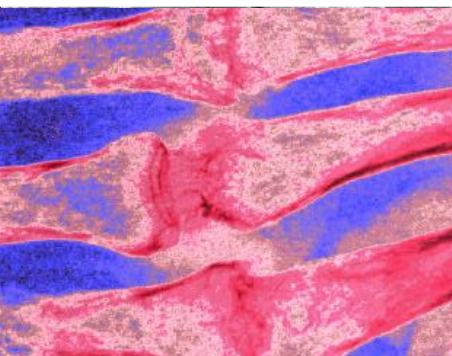
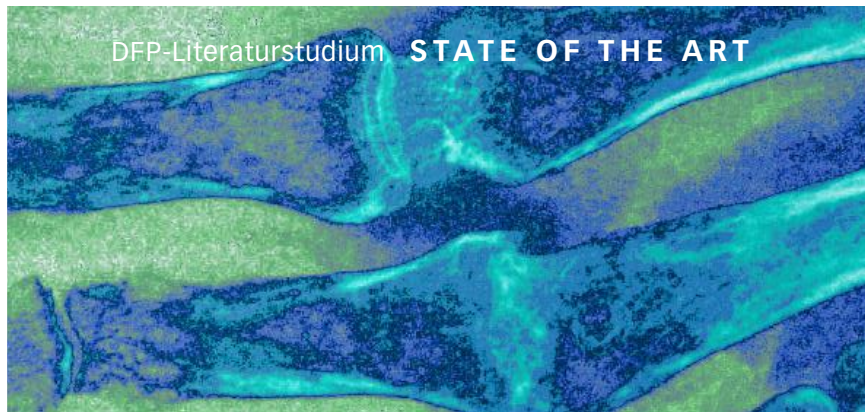
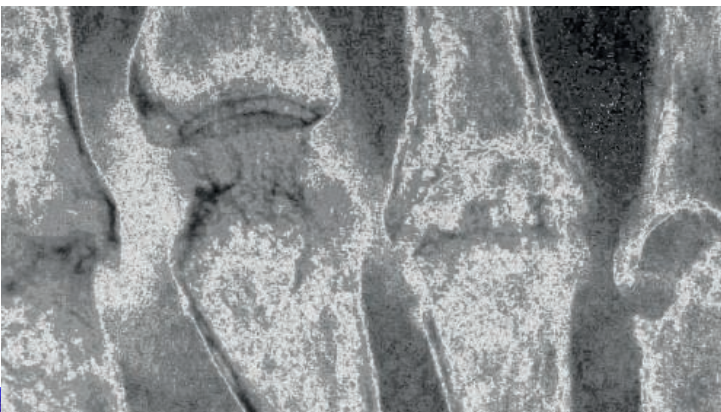
## Aktuelle Entwicklungen

Das Paradigma der immunmodulatorischen Dauerbehandlung von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen mit Basistherapeutika (DMARD) bleibt gültig. Neue Medikamentenklassen und die Berücksichtigung von Lebensqualität und Funktionalität auf der Liste der Behandlungsziele („treat-to-target“) verbessern die Chance auf eine gute Bewältigung der Krankheit. Immunbiologische und molekularbiologische Kenntnisse der Rheumatologen sind Voraussetzung für die ärztliche Betreuung von den frühen Stadien bis zur Krankheitsremission. Die stringente und dokumentierte Kontrolle der entzündlichen Krank-

heitsaktivität mit Zahlenwerten („tight control“) und das konsequent verfolgte Ziel einer (nahezu) Remission sind sehr effektive Strategien. Idealerweise sollte die Diagnose und Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) frühestmöglich und durch einen Spezialisten festgelegt werden, um eine optimale Prognose zu erzielen.

## Pathogenese

Aus unbekanntem Gründen findet in der Gelenksinnenhaut mehrerer Gelenke eine Entzündung statt, die mit der Endothelaktivierung und Einwanderung von Lymphozyten und Makro-



phagen einhergeht. Im Rahmen einer Energie-aufwändigen chronischen Entzündung in schlecht oxygeniertem Gewebe bilden synoviale Fibroblasten und Gewebsmakrophagen den sogenannten Pannus, der sich destruktiv in den Knorpel und Knochen erstreckt. Die transformierten Synoviozyten produzieren eine Fülle von entzündungsfördernden Zytokinen und degradativen Enzymen. Die daraufhin immigrierenden Lymphozyten werden zum autoimmunartigen Angriff stimuliert und tragen zur Perpetuation des Entzündungsgeschehens bei. Die Produktion von Rheumafaktor und/oder Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA) ist ein Teil der oft jahrelang vorbestehenden „prä-rheumatoiden Arthritis“ (prä-RA).

Die bekannte Assoziation von rheumatoider Arthritis mit einer Reihe von Genloci hat ebenso wie die statistisch gehäufte Isolation von bestimmten Bakterien (*Prevotella*, *Porphyromonas*) oder Viren bis dato nicht zu einer klinisch nutzbaren Konsequenz geführt. Ein vermeidbarer umweltbedingter Prädispositionsfaktor ist die Umspülung der Mundschleimhaut mit Tabakrauch, der durch die Citrullinierung von Peptiden eine Immunaktivierung an Gelenken und in der Lunge bewirkt.

### Krankheitsbild

Bei typischer Ausprägung ist eine destruktive rheumatoide Arthritis durch die sichtbaren symmetrischen polyarthritischen Gelenkschwellungen und beginnenden Deformationen leicht zu erkennen. Noch deutlicher sind unbehandelte Langzeitverläufe. Die Untersuchungstechnik ist inzwischen Teil der universitären Curricula. Die druckschmerzhafte, weiche Schwellung der verdickten Synovia ist typisch für ein entzündetes Gelenk. Das Verteilungsmuster betrifft beide Hände und Vor-

füße; eine rheumatoide Arthritis ist aber prinzipiell in allen Gelenken möglich. Die Intensität der Schmerzen beim Betasten, bei aktiven oder passiven Bewegungen ist bei langem Verlauf nicht einmal longitudinal vergleichbar und schwierig zu bewerten. Zeitlich variiert der Schmerz mit Entzündungsschüben und ruhigeren Phasen. Tückisch dabei ist der hohe Prozentsatz an Strukturschäden, die von nicht schmerzhaften Nativröntgen-Zeichen (zum Beispiel „Usur“) bis zum bleibenden Funktionsverlust der Gelenke reichen können. Wird die Erkrankung systemisch, ist eine verringerte Lebensdauer die Folge.

Die rheumatoide Arthritis befällt nicht nur die Synovialis und andere Gelenksstrukturen. Auch die oft aggressive Tenosynovitis besteht aus Pannus-artigem Entzündungsgewebe, das eine orthopädische Früh-Synovektomie zur Reduktion der „Tumorlast“ erfordern kann. Die extraartikulären Organmanifestationen wie zum Beispiel Rheumaknoten an Haut oder Lunge können das Bild einer systemischen Erkrankung annehmen.

### Diagnose

Patienten mit rheumatoider Arthritis geben in der Anamnese oft frühmorgendliche Unbeweglichkeit, Sehnenscheidenentzündungen, Schmerzen oft in nur wenigen Gelenken und allgemeines Krankheitsgefühl an. Diesen Angaben folgt die klinisch-palpatorische, idealerweise heutzutage auch sonographische Feststellung der Gelenksschwellung. Der Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis wird durch eine symmetrische Verteilung der betroffenen, weich tastbar geschwollenen Gelenke bestärkt. Zwar besteht meist eine Erhöhung der sogenannten Akute-Phase-Reaktion (BSG, CRP, Fibrinogen etc.), ist aber »



» ebenso wie der Nachweis von Rheumafaktor oder von ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide) nicht obligat. Zeigt das Nativröntgen klassische Zeichen der rheumatoiden Arthritis wie zum Beispiel Erosionen, ist die Krankheit etabliert und bedarf intensiver Behandlung. Sonografie und MR-Untersuchung sind diagnostisch sehr hilfreich.

Bei bestehender Diagnose ist es State of the Art, einen Summenscore für die Krankheitsaktivität wie etwa den sogenannten CDAI-Wert (Clinical Disease Activity Index) zu erheben. Dieser ergibt sich aus der Zahl der druckschmerzhaften Gelenke plus der Zahl der geschwollenen Gelenke plus der globalen Einschätzung der Aktivität durch den Patienten und durch den Arzt. Ein möglichst niedriger Wert ist das biometrische Ziel der Therapie. Eine Hilfestellung zur Einordnung der Diagnose bieten die 2010-ACR/EULAR-Kriterien zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis (Tab. 1).

Bei der Befundung werden vier Kategorien abgedeckt:

- die Gelenkbeteiligung (je nach Art und Zahl der betroffenen Gelenke bis zu fünf Punkte);
- serologische Parameter (neben den Rheumafaktoren auch ACPA – je nach Antikörper-Titerhöhe bis zu drei Punkte);
- die Akute-Phase-Reaktion (ein Punkt für erhöhte BSG- oder CRP-Werte);

- die bisherige Dauer der Symptome (ein Punkt für Beschwerden, die sechs Wochen oder länger bestehen).

Aus den Kriterien ergibt sich ein Punktwert zwischen 0 und 10. Ab einem Punktwert von 6 wird eine Person als Patient rheumatoider Arthritis klassifiziert.

## Differentialdiagnosen

Eine chronische Entzündung von mehreren Gelenken kann bei folgenden zusätzlichen Symptomen zu einer anderen Diagnose gehören:

- Kutane Psoriasis, typische Nagelveränderungen, Enthesiopathien: **Psoriasis-Arthritis**
- Raynaud, Photosensibilität, Schmetterlingsexanthem, digitale Ulzera: **Kollagenosen**
- Kutane Vaskulitis, Proteinurie/Erythrozyturie, Hepatitis B/C-Infektion: **Kryoglobulinämische Vaskulitis**
- Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie: **Virale Arthritiden**
- Bihiläre Lymphadenopathie, Erythema nodosum: **Sarkoidose**
- Fehlende Erfahrung des Untersuchers. Derbe Verdickungen: **Fingerpolyarthrose**

## Therapie

Vordringlich ist zunächst die Schmerztherapie. Aus der großen Zahl der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR oder non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) einen verträglichen Prostaglandinsynthese-Hemmer auszusuchen und bei Patienten mit Herz- oder Nierenkrankheiten besonders auf diese Organe zu achten, gehört zur Notfallbetreuung. Bei der Gabe von Ibuprofen, Diclofenac, Acemetacin oder Celecoxib handelt es sich um eine Bedarfsmedikation; eine Dauereinnahme hat keine heilende Wirkung. Metamizol und Paracetamol sind bei rheumatoider Arthritis vergleichsweise wirkungsarm und nicht ausreichend antiphlogistisch.

Glucocorticoide bremsen die Entzündung rasch. Daher soll ihre gleich anfängliche Gabe nach der Diagnosestellung einen pathogenetischen Teufelskreislauf durchbrechen und nachhaltig zu einem mildereren Verlauf führen. Die lokale Injektion ins Gelenk ist an Effizienz schwer zu übertreffen. Glucocorticoide sind für Schubsituationen, die anders nicht beherrschbar sind, unerlässlich. Wegen der Langzeitnebenwirkungen sind sie aber keine Lösung. Die erhöhte Infektneigung bei chronischem Kortisonismus im Alter und ein eventuell vorhandener Diabetes mellitus limitieren den Einsatz.

Die Dauertherapie („Basistherapie“) mit Immunmodulatoren dient der Unterdrückung der Krankheitsaktivität. Ziel ist es, in den ersten drei Monaten eine Halbierung der Aktivitäts-Scores zu erreichen; nach sechs Monaten eine niedrige Aktivität (CDAI kleiner 5) und schließlich eine Remission. Das Dogma der zerstörerischen Folgen langdauernder Entzündungen ist in »

Quelle: „Arthritis & Rheumatology“ Vol. 62, Issue 9, Page 13; D. Alaraja, T. Neogi, A. J. Silman, et al.; 2010 „Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative“

**Tab. 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis**

Wer sollte getestet werden?

Patienten, 1) die mindestens ein Gelenk mit einer klin. Synovitis (Schwellung) aufweisen

2) deren Synovitis mit keiner anderen Erkrankung erklärt werden kann (Ausschlussdiagnose)

**Klassifikationskriterien für eine RA**

Addieren Sie die Bewertungspunkte der Kategorien A-D; eine Bewertung von  $\geq 6/10$  Punkten bedeutet, dass der Patient eine RA hat.

**A. Gelenkbeteiligung**

1	großes Gelenk	0
2-10	großes Gelenk	1
1-3	kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2
4-10	kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3
> 10	Gelenke (mit mindestens einem kleinen Gelenk)	5

**B. Serologie\***

negativer RF und negative ACPA	0
niedrig positiver RF oder niedrig positive ACPA	2
hoch positiver RF oder hoch positive ACPA	3

**C. Akute-Phase-Proteine\***

normales CRP und normale ESR	0
abnormales CRP oder abnormales ESR	1

**D. Dauer der Symptome**

< 6 Wochen	0
$\geq 6$ Wochen	1

ACAP = Antikörper gegen citrullinierte Proteine, CRP = C-reaktives Protein, ESR = Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG)

\* mindestens ein Testergebnis ist für eine Klassifikation notwendig.

» der Rheumatologie empirisch begründet und belegt. Die rheumatoide Arthritis führt nicht nur zu deformierten Gelenken, sondern auch zu einer höheren Rate an Herzinfarkt und Lungenfibrose.

Bei den disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) unterscheidet man heute verschiedene Substanzklassen. Zu den konventionellen synthetischen Substanzen (csDMARD) zählen etwa Methotrexat, Sulfasalazin oder Leflunomid. Die biologisch rekombinant hergestellten bDMARD umfassen hochmolekulare gezielte Hemmstoffe von Zytokinen (TNF $\alpha$ : Infliximab u.a., IL-6R: Tocilizumab), Costimulatormolekülen (CD80: Abatacept) oder B-Lymphozytendepletoren (CD20: Rituximab). Darüber hinaus werden die oral zu verabreichenden Signaltransduktionshemmer Baricitinib und Tofacitinib verordnet. Diese bilden die Klasse der gezielten synthetischen DMARDs, tsDMARD. Die Auswahl des ACR 70-Wertes (American College of Rheumatology; 70 Prozent Verbesserung der geschwollenen

und druckschmerzhaften Gelenke plus Patientenangaben über Schmerz, Krankheitsaktivität und C-reaktives Protein) entspricht einer deutlichen Verbesserung und vermittelt einen realistischen Eindruck von der Effektstärke der Pharmaka.

Viele pharmazeutische Unternehmen bieten Biosimilars (= Nachahmer-Produkte von Biologika) an. Damit soll eine allgemeine Preissenkung dieser Substanzen bewirkt werden. Bescheide von Behörden wie etwa der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der Food and Drug Administration (FDA) bestätigen die Reinheit und Wirksamkeit der parenteral zu verabreichenden Präparate. Pharmakologen fordern eine Diskussion über die langfristige Austauschbarkeit von Originator-Biologicum und Biosimilar bei den entzündlichen Erkrankungen von Haut, Darm und Gelenken.

Methotrexat wird heute in einer Dosis von 20 bis 25mg einmal wöchentlich oral verordnet; ein bis zwei Tage später 5mg

Folsäure zur Verbesserung der Verträglichkeit. Die subcutane Gabe ist möglich. Methotrexat ist kostengünstig und wirksam; eine Unverträglichkeit tritt bei einem von 20 Patienten ein. Mit der Gabe von Methotrexat plus Kortison kann bei der Hälfte der Patienten mit früher Arthritis ein gutes Ansprechen der Krankheitsaktivität nach sechs Monaten erreicht werden. Außerdem verstärkt Methotrexat die Wirkung der neuen DMARDs in klinischer und osteologischer Sicht. Wenn möglich sollte es in Kombination mit Biologika oder Transduktionshemmer verwendet werden.

### **1. Strategieempfehlungen der Fachgesellschaften**

Erreicht man mit einer Methotrexat-Monotherapie (bis 25mg/Woche) das Ziel einer 50-prozentigen Verbesserung nach drei Monaten und einer niedrigen Aktivität der rheumatoiden Arthritis nach sechs Monaten nicht (First-Line), empfiehlt die European League Against Rheumatism (EULAR), Risikofaktoren für rasche Progredienz wie etwa hohe RF- oder ACPA-Werte, hohe Krankheitsaktivität, radiologische Gelenkschäden oder wenn bereits zwei cDMARD unzureichend waren zu berücksichtigen.

Bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren können bDMARD (intravenöse oder subcutane „Biologika“) der verschiedenen Substanzklassen als Second-Line gegeben werden. Auch die oral einzunehmenden tsDMARD Tofacitinib oder Baricitinib kommen bei der Second-Line-Therapie in Frage. In Europa wird die weiterführende Kombination mit Methotrexat noch strenger gefordert als in den USA, wo Biologika auch als Monotherapie indiziert sind. Sollte es nach jeweils drei bis sechs Monaten zum Versagen des ersten bDMARD – derzeit zumeist ein TNF-Antagonist – kommen, soll so lange konsequent ein anderes Biologikum oder ein tsDMARD verwendet werden, bis das Langzeitziel einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission erreicht ist. Mit einer weiteren Modifikation der Kombinationspräparate wird das Erreichen des Ziels angestrebt.

Bei jedem Patienten sind individuell zusätzlich zum Aktivitätsscore auch andere Ziele wie etwa der Verlauf der funktionellen Fähigkeiten zu beachten. Diagnose und Management müssen im Gespräch zwischen Patient und Arzt festgelegt werden. Eine detaillierte Anregung dazu wurde in der „treat-to-target“-Initiative umgesetzt.

### **2. Erfolge und Limitationen der modernen Therapieformen**

Auch die modernen Medikamente wirken nicht bei jedem Patienten gleich. Aufgrund der Datenlage hat man oft den Eindruck, alle Biologika wirkten ähnlich stark bei der Orientierung nach der Gruppe. Bei klinischen Prüfungen wird pro Präparat jeweils bei bis zu 20 Prozent tatsächlich eine Remission und bei 40 Prozent eine niedrigere Krankheitsaktivität erreicht. Bei Patienten in längerer Remission sind in der Folge bereits Strategien zum

langsamen Ausschleichen der Immunmodulantien untersucht worden. Die Gruppe der Patienten mit refraktärem Verlauf hingegen hat besondere Bedeutung für das biologische Verständnis und die Entwicklung von Medikamenten. In der täglichen Praxis ist aufgrund der hohen Kosten von modernen Medikamenten eine aufwändige Dokumentation der biometrischen Daten notwendig.

Das Management von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist eine umfassende Aufgabe; für die Schulung und Betreuung ist ein Team von Experten erforderlich. Wegen der hohen Erfolgsraten der Behandlung ist der Prozentsatz der stationär konservativ zu rehabilitierenden Patienten stark gesunken.

### **3. Infektion, Toxizität**

Neue Arzneimittel werden sehr genau auf Unverträglichkeiten geprüft. Zu den Nebenwirkungen der alten konventionellen DMARD gehören etwa Übelkeit, Stomatitis, Leberenzymanstieg, Knochenmarkssuppression, Pneumonitis (Methotrexat), Teratogenität, Diarrhoe, Azoospermie (Leflunomid). Bei der Gabe von Biologika sind die Risiken für Infektionen, Tuberkuloseaktivierung, Hautausschläge, Verschlechterung einer demyelinisierenden Krankheit, Neutropenie und Lymphopenie erhöht. Nebenwirkungen der Transduktionshemmer sind erhöhte Risiken für Infektionen und Herpes zoster, wobei die bestehende immunologische Grundkrankheit und das Glucocorticoid zur Risikoerhöhung beitragen. Ein auffälliges „Signal“ bei klinischen Prüfungen oder bei chronischer „real life“-Anwendung der zielgerichteten Immunmodulation im Hinblick auf Immunschwäche, Infektionen oder Neoplasien ist aus den Studien bis Dezember 2018 nicht erwachsen und erfordert eine lange Überwachung von großen Patientenregistern nach Markteinführung. Daher sollte vor allem der Hausarzt auf Infektionen achten. Insgesamt ist das Nutzen-/Schaden-Verhältnis bei der modernen Polyarthritis -Therapie sehr günstig. ☉

#### *Literatur beim Verfasser*

*\*) Univ. Prof. Dr. Winfried Graninger,  
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie,  
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität  
Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Tel.: 0316/385/17779,  
E-Mail: winfried.graninger@klinikum-graz.at*

#### *Lecture Board*

*Univ. Prof. Dr. Hans-Peter Brezinsek,  
Priv. Doz. Dr. Josef Hermann,  
beide: Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie,  
Medizinische Universität Graz*

#### *Ärztlicher Fortbildungsanbieter*

*Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere  
Medizin/Klinische Abteilung für Rheumatologie*

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 12. April 2019 an:  
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy  
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,

**Achtung: neue Faxnummer: 01/376 44 86**

E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name: .....

ÖÄK-Arztnummer: | | | | | - | | | | |

Adresse: .....

E-Mail-Adresse: .....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.  
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30    31-40    41-50    51-60    > 60

<b>1) Welche ist die häufigste nachhaltige Folgeerscheinung einer nicht ausreichend therapierten Rheumatoiden Arthritis? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	Höheres Schlaganfallrisiko
b)	Amyloidose
c)	Invalidität durch Strukturzerstörung
d)	Thorakale Rheumaknoten
e)	Gehäufte Osteoporose
<b>2) Welche Laboruntersuchungen helfen derzeit bei der Diagnose der Rheumatoiden Arthritis? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	HLA-B27
b)	Shared epitope
c)	Anti-CCP Antikörper (ACPA)
d)	P-ANCA
e)	Mikrobiom-Analyse
<b>3) Welches der folgenden DMARDs ist kein Biologikum? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	Etanercept (z.B. Enbrel®)
b)	Certolizumab (z.B. Cimzia®)
c)	Apremilast (z.B. Otezla®)
d)	Golimumab (z.B. Simponi®)
e)	Adalimumab (z.B. Humira®)
<b>4) Eine 54-jährige Blumenbinderin hat bei der Arbeit Schmerzen in den Fingern. Einige ihrer Fußnägel sind brüchig und trüb. Der Rheumafaktor ist mit 20 E (normal bis 10) erhöht. Bei der Untersuchung bestehen symmetrische derbe Verdickungen über den distalen Zwischenfingerelken des dritten und vierten Fingers beidseits. In der Türkei hat der Arzt die Diagnose chronische Osteoarthritis gestellt und Verboril® (Diacerein) empfohlen. Wann wäre „seropositive rheumatoide Arthritis“ die korrekte Diagnose gewesen? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	Wenn der Rheumafaktor höher wäre.
b)	Wenn die Fingernägel eine Psoriasis wären.
c)	Wenn harte Fingerknoten in der Familie erhebbbar wären.
d)	Wenn klinisch eine Rhizarthrose sichtbar wäre.
e)	Wenn synovitische Schwellungen anderer Gelenke getastet würden.
<b>5) Welches Risiko für die Patienten, die an Rheumatoider Arthritis leiden, wird nach derzeitigem Wissensstand durch die Pharmakotherapie (NSAR, DMARD) nicht erhöht? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	Myokardinfarkte
b)	Infektionen
c)	GI-Blutungen
d)	Arbeitslosigkeit
e)	Herpes zoster
<b>6) Was ist der Sinn der Krankheitsaktivitätsmessgrößen (CDAI, SDAI) bei Rheumatoider Arthritis? (eine Antwort richtig)</b>	
a)	Direkte Kontrolle für Arzt und Patient, ob die Behandlung ausreichend ist.
b)	Verlangen der Sozialversicherungen nach Statistik
c)	Hilfe bei der Auswahl zwischen Originator-Biologicum und Biosimilar
d)	Beurteilung des Funktionszustandes
e)	Messung der Lebensqualität

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0