

# Rheumatoide Arthritis – Meilensteine für Klassifikation und Therapie

## Was ist neu?

- ▶ **Neue Klassifikationskriterien:** Eine neue Klassifikation der rheumatoiden Arthritis (RA) des „American College of Rheumatology“ (ACR) und der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) ermöglicht eine frühere Diagnose und Therapie der RA.
- ▶ **EULAR-Empfehlungen zur Therapie:** Erstmals wird von der EULAR der Stellenwert der Biologika im Therapiealgorithmus mit umfangreicher wissenschaftlicher Evidenz und unter Berücksichtigung der Kosteneffizienz festgelegt.
- ▶ **Epidemiologische Trends:** Moderne Therapiestrategien und neue Medikamente zeigen Wirkung.

## Neue Klassifikationskriterien

Die Klassifikationskriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR) für die Rheumatoide Arthritis (RA) von 1987 waren bis zum Jahr 2010 der weltweite Standard für die Klassifikation dieser Erkrankung [3]. Diese Kriterien hatten erheblichen Einfluss auf die Diagnose der RA in der Praxis, auch außerhalb von Studien. In die ACR-Kriterien von 1987 gingen klinische (polyartikuläre, symmetrische Arthritis, Morgensteifigkeit der Gelenke, Rheumaknoten), laborchemische (Rheumafaktor) und radiologische Kriterien (gelenknahe Osteopenie oder Erosionen) ein. Sie wurden entwickelt, um sicher und untersucherunabhängig die RA von anderen rheumatischen Erkrankungen abzugrenzen, und haben sich dafür über viele Jahre bewährt. Die alten ACR-Kriterien hatten jedoch einen entscheidenden Nachteil: sie hatten nur eine geringe Sensitivität für die frühe Erkrankung [4]. Da aber zunehmend die entscheidende Bedeutung einer frühen Diagnose und Therapie der RA erkannt wurde und mit der Etablierung der Antikörpertests gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP und MCV-Antikörper) neue spezifischere Tests zur Frühdiagnose der RA zur Verfügung stehen, war es notwendig neue Klassifikationskriterien für die RA zu entwickeln.

Dieses Ziel hatte sich eine Arbeitsgruppe gesetzt, welche gemeinschaftlich aus Mitgliedern des ACR wie auch der Organisation der Europäischen Rheumatologen (European League Against Rheumatism, EULAR) zusammengesetzt war. Durch die neuen Klassifikationskriterien sollte ein Werkzeug entwickelt werden, welches Patienten mit früher Synovitis und einem hohen Risiko für persistierende und/oder erosive Arthritis identifiziert und damit die Basis für die Initiierung einer Therapie mit einem

krankheitsmodifizierenden Medikament wie z.B. Methotrexat (MTX) bildet. Gleichzeitig sollten aber auch fortgeschrittene Stadien der RA mit erkannt werden. Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass klinischen Charakteristika jeweils eine Punktzahl zugeordnet wird (Tab. 1). Die Punkte werden addiert, eine Klassifikation als „definitive RA“ basiert danach auf dem Vorhandensein einer Synovitis in mindestens 1 Gelenk, dem Ausschluss einer anderen Diagnose, welche die Synovitis besser erklären würde und dem Erreichen eines Scores von  $\geq 6$  von möglichen 10 Punkten in 4 Domänen. In die Bewertung gehen auf der einen Seite klinische Kriterien ein (Domänen A und D), wobei die Beteiligung von kleinen Gelenken (z.B. die typischen Fingergrund- und Mittelgelenke), eine große Anzahl von betroffenen Gelenken und die Dauer  $> 6$  Wochen eine höhere Punktzahl ergibt [1,2]. Auf der anderen Seite werden laborchemische Ergebnisse bewertet (Domänen B und C). Dabei werden der Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA) und/oder Rheumafaktor (RF) mit niedrigen ( $\leq 3$ -Faches der Norm) oder hohen Titern sowie der Nachweis von erhöhtem C-reaktivem Protein bzw. einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit jeweils Punkte zugeordnet.

Methoden der Bildgebung sind dagegen nicht mehr Teil der Klassifikationskriterien. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das konventionelle Röntgenbild erst im späteren Verlauf der Erkrankung Veränderungen zeigt und Methoden wie Magnetresonanztomographie oder Sonographie, welche eine höhere Sensitivität in der frühen Erkrankungen haben, nicht überall ausreichend zur Verfügung stehen, damit die Klassifikationskriterien international angewendet werden können. Voraussetzung dafür, dass die Kriterien gültig sind ist, dass in mindestens einem Gelenk eine Synovitis sicher nachgewiesen wird. Gleichzeitig kann bei Patienten mit typischen Erosionen im Röntgen die Klassifikation als RA erfolgen, ohne dass die Kriterien erfüllt sein müssen. Die Möglichkeit der früheren Erkennung der RA durch die neuen Kriterien bedeutet aber, dass im Gegensatz zu den alten Kriterien die Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen mit Arthritiden wie z.B. einer polyartikuläre Gicht oder einer Psoriasisarthritis schwieriger ist. Diese soll der Rheumatologe daher ausschließen, bevor die Kriterien angewendet werden. Somit stärken die neuen Klassifikationskriterien die Rolle des Experten, d.h. i.d.R. des Rheumatologen, da sie ohne dessen Kompetenz nicht sinnvoll angewendet werden können.

Die neuen Kriterien sind weiterhin Klassifikations- und keine Diagnosekriterien. Dies bedeutet, dass es

## C. Fiehn

### Rheumatologie

#### Schlüsselwörter

- 🔍 rheumatoide Arthritis
- 🔍 Klassifikation
- 🔍 Basistherapeutika
- 🔍 DMARDS
- 🔍 Biologika

#### Keywords

- 🔍 rheumatoid arthritis
- 🔍 classification
- 🔍 disease-modifying anti-rheumatic drugs
- 🔍 DMARDS
- 🔍 biologicals

#### Institut

ACURA Rheumazentrum  
Baden-Baden

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0031-1272510  
Dtsch Med Wochenschr 2011;  
136: 203–205 · © Georg  
Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
New York · ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

**Prof. Dr. med. Christoph Fiehn**  
ACURA Rheumazentrum  
Baden-Baden  
Rotenbachtalstr. 5  
76530 Baden-Baden  
Tel. 07221/352-401  
Fax 07221/352-490  
eMail c.fiehn@  
acura-kliniken.com

auch in Zukunft möglich sein wird, die Diagnose der RA zu stellen, ohne dass die Kriterien erfüllt sein müssen. Dabei ist wiederum die Erfahrung und Kompetenz des Arztes von Nöten, die zur Verfügung stehenden Befunde und die Notwendigkeit der Therapie richtig zu bewerten, um die richtigen Schlüsse daraus zu ziehen. Die neuen Kriterien haben sich in ersten Evaluationsschritten für die Praxis bereits gut bewährt. In drei Kohorten erfüllten 87–97% der Patienten, bei denen der Beginn einer Therapie mit MTX indiziert wurde, die Klassifikationskriterien für die RA [1, 2].

### Klinische Relevanz

**Die neuen Klassifikationskriterien ermöglichen die frühere Einordnung von Arthritiden als RA und damit den früheren Beginn einer Therapie. Sie sind ein wichtiger Schritt in Richtung der frühen Diagnose und Therapie. Umso mehr bleibt aber der Verstand und die Erfahrung des Arztes wichtig, damit dieser Fortschritt dem Patienten zu Gute kommt.**

### EULAR-Empfehlungen zur Therapie

Therapiestrategien zur Behandlung der RA waren Gegenstand einer Vielzahl großer, prospektiver Untersucher-initiiierter Studien wie der BeSt-Studie [6], der TICORA-Studie [7] oder der erst kürzlich publizierten Swefot-Studie [11]. Als Quintessenz dieser Studien kann gelten, dass eine möglichst frühe Therapie mit einem zielgesteuerten therapeutischen Procedere notwendig ist, um die radiologische Progression und parallel dazu die allmähliche Invalidisierung der Patienten zu verhindern. Im Fokus der Untersuchungen stand dabei vor allem der Stellenwert der TNF $\alpha$ -Hemmer im Therapiealgorithmus. Die niederländische BeSt-Studie [6] hat besonders ausführlich verschiedene Therapiestrategien verglichen. Dabei fand sich unter Beachtung des Therapieziels Remission in den verschiedenen Gruppen bei 6–20% der Patienten die Notwendigkeit, eine Therapie mit dem TNF $\alpha$ -Hemmer Infliximab einzuleiten. Letztendlich blieb der optimale Zeitpunkt im Krankheitsverlauf des Patienten und die Kriterien für den Einsatz eines Biologikums bisher jedoch noch nicht bestimmt. Eine multinationale Arbeitsgruppe der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) hat nun unter Berücksichtigung der großen Anzahl von Studien zur Therapie der RA Empfehlungen zur medikamentösen Therapie erarbeitet [9].

**Tab. 1** EULAR/ACR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis [1, 2].

Gelenkbeteiligung	Punkte
1 mittleres/großes Gelenk betroffen	0
2–10 mittlere/große Gelenke betroffen	1
1–3 kleine Gelenke betroffen	2
4–10 kleine Gelenke betroffen	3
Mehr als 10 kleine Gelenke betroffen	5
Serologie	
Negativer RF und ACPA	0
Positiver RF und/oder ACPA in niedriger Konzentration ( $\leq$ 3-Faches der Norm)	1
Positiver RF und/oder ACPA in hoher Konzentration ( $\geq$ 3-Faches der Norm)	3
Dauer der Synovitis	
< 6 Wochen	0
$\geq$ 6 Wochen	1
Entzündungsparameter	
CRP und BSG normal	0
CRP und/oder BSG-Wert erhöht (über Normbereich)	1
<i>Die Klassifikationskriterien sind anzuwenden wenn eine eindeutige klinische Synovitis in mindestens einem Gelenk festgestellt wurde und die Synovitis nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt ist. RF = Rheumafaktor; ACPA = Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP, Anti-MCV); CRP = C-reaktives Protein; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit</i>	

Das Ziel war es, die wissenschaftliche Evidenz zu bewerten und praktisch umsetzbare Therapieempfehlungen zu erarbeiten, die auch dem Kriterium der Kosteneffizienz genügen. In großer Übereinstimmung der Arbeitsgruppe wurden folgende drei übergeordnete Therapieprinzipien festgelegt: I. Rheumatologen spielen als Spezialisten eine primäre Rolle in der Versorgung von RA-Patienten. II. Die Behandlung zielt auf die bestmögliche Versorgung der Patienten, und die Therapieentscheidungen basieren auf dem Prinzip der „shared decision“ zwischen Rheumatologe und Patient. III. Die RA verursacht hohe direkte (medizinische), aber auch indirekte (sozioökonomische) Kosten, welche beide vom behandelnden Rheumatologen in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten. Darüber hinaus gab es große Übereinstimmung, dass heutzutage die Therapie das Ziel der Remission oder, wenn dies nicht erreicht wird, der möglichst niedrigen Krankheitsaktivität haben soll und an die Erreichung dieses Ziels die Therapieentscheidungen geknüpft werden. Zur Messung des Therapieziels Remission stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, wobei die

Bestimmung der Krankheitsaktivität („disease activity score“ [DAS]) mit der Definition der Remission als ein Wert < 2,4 die gebräuchlichste ist [10]. Um dies zu erreichen, ist eine frühe Diagnose und der möglichst frühzeitige Einsatz von synthetischen Basistherapeutika („disease modifying anti-rheumatic drugs“ [DMARDs]), mit Methotrexat (MTX) als dem wichtigsten aus dieser Gruppe, notwendig.

Neu ist vor allem, dass es nun möglich ist, bei Patienten mit ungünstiger Prognose (hochpositive RF/ACPA, hochaktive Erkrankung, frühe Gelenkschäden) schon nach dem Versagen des ersten DMARD mit einer Biologikatherapie zu beginnen (Tab. 2). Die Empfehlungen haben in sozioökonomischen Untersuchungen bewiesen, dass sie kosteneffektiv sind, wenn neben den direkten Kosten der Medikation auch die Einsparung der indirekten Kosten der Krankheitslast mit einbezogen wird. Anders ist es mit der Empfehlung, in besonderen Fällen bereits vor der ersten DMARD-Therapie mit einem Biologikum zu behandeln. Die Übereinstimmung für diese Empfehlung war nur gering und die Kosteneffektivität dafür ist nicht gezeigt. Ebenso besteht nur wenig Evidenz für die richtige Methode, die Therapie zu reduzieren, wenn das Therapieziel der Remission erreicht ist. Empfohlen wird, zunächst die Glukokortikoide auszuschleichen und dann die Frequenz der Biologikagaben zu reduzieren, während das begleitende DMARD zunächst fortgeführt wird. Übereinstimmung fand sich für die Empfehlung, dass Patienten mit RA insbesondere zu Beginn der Behandlung engmaschig kontrolliert werden sollten, und dass die Therapie jeweils nach 3 (-6) Monaten angepasst werden sollte um das Therapieziel zu erreichen.

Die EULAR-Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der RA 2010 stellen einen wichtigen Meilenstein für die Therapie dieser Erkrankung dar [5]. Erstmals wird der Stellenwert der Biologika im Therapiealgorithmus mit der inzwischen umfangreichen wissenschaftlichen Evidenz und unter Berücksichtigung der Kosteneffizienz festgelegt. Viele Empfehlungen wie der hohe Stellenwert von MTX, der vernünftige Einsatz von Glukokortikoiden sowie die Rolle der Biologika vs. DMARD-Kombinationen bestätigen die Praxis der rheumatologischen Therapie in Deutschland [12]. Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass die Empfehlungen nur die medika-

**Tab. 2** EULAR-Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad zur medikamentösen Therapie der RA [9]. DMARD: disease-modifying antirheumatic drug.

Methotrexat (MTX) ist das DMARD der ersten Wahl und hat eine überragende Rolle als „anchor drug“ in der Kombination mit Biologika
Leflunomid, Sulfasalazin und parenterales Gold sind die primären Alternativen zu MTX als DMARD
Glukokortikoide haben einen krankheitsmodifizierenden Effekt und können unter Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen zur DMARD-Therapie ergänzt werden
Biologika, insbesondere TNF $\alpha$ -Inhibitoren sind indiziert, wenn durch MTX (bei Kontraindikationen andere DMARD) das Therapieziel nicht erreicht wird.
Bei Patienten ohne prognostisch-ungünstige Faktoren (hochpos. RF/ACPA, hochaktive Erkrankung, frühe Gelenkschäden) kann nach Versagen von MTX vor einer Biologikatherapie noch ein zweites DMARD (z. B. Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie versucht werden
Biologika der 2. Generation (Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab) sind sinnvoll bei nicht ausreichender Wirkung oder Unverträglichkeit einer TNF-alpha-Inhibitortherapie

mentöse Therapie betreffen. Die Bedeutung des multidisziplinären Teams unter Einschluss von nicht-ärztlichen Berufsgruppen wie z. B. Physiotherapeuten in der Behandlung der RA, wie sie z. B. in der nationalen Leitlinie zur Behandlung der frühen RA aufgeführt ist [8], bleibt dadurch unberührt.

### Klinische Relevanz

**Die EULAR-Empfehlungen zur Therapie der RA ermöglichen den Einsatz von Biologika im Therapiealgorithmus nach dem ersten Versagen von Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drugs [DMARDs]), wenn ungünstige prognostische Faktoren bestehen. Methotrexat steht als DMARD im Mittelpunkt der Therapie.**

### Epidemiologische Trends

In der Behandlung der RA liegt über ein Jahrzehnt des rasanten Fortschritts in der Entwicklung von medikamentösen Therapiestrategien hinter uns. Dabei hat nicht nur die Option der Biologikatherapie bei schweren Verläufen der Erkrankung, sondern auch ein gewachsenes Verständnis der Wichtigkeit der frühen Diagnose und DMARD-Therapie sowie der Notwendigkeit einer zielgerichteten, remissionsinduzierenden Therapie mit Hilfe entsprechender Messinstrumente bedeutende Verbes-

serungen gebracht. Die Kerndokumentation der Deutschen Kooperativen Rheumazentren misst seit 1993 Daten zur Versorgung und Krankheits schwere von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die sich in Behandlung bei Rheumatologen befinden. In einer aktuellen Publikation [13] werden die Trends in der Behandlung und dem Verlauf der Patienten in der Episode zwischen 1997 und 2007 dargestellt. Die Daten von über 38000 RA-Patienten konnten dafür ausgewertet werden. Die Ergebnisse spiegeln die Fortschritte der Therapie und die Verbesserung des Verlaufs der RA in Deutschland wider: 2007 hatten 16% der Patienten mit RA in der Kerndokumentation Biologika. Der Anteil der Patienten mit Kombinations-DMARD-Therapien war von 8% im Jahre 1997 auf 23% im Jahre 2007 gestiegen. Die mittlere Krankheitsaktivität der Patienten gemessen im DAS fiel signifikant von 4,5 auf 3,4 und die Rate der Patienten, welche die Definition einer niedrigen Krankheitsaktivität erfüllten, war von 23 auf 49% gestiegen. Interessanterweise spiegelt sich die bessere Kontrolle der Erkrankung in sozioökonomischen Daten wider: Bei den Patienten mit RA in einem Beschäftigungsverhältnis war die Anzahl der Krankheitstage von 27,2 im Jahre 1997 auf 8,8 im Jahre 2007 gefallen. Dieser Abfall war erheblich höher als der ebenso vorhandene allgemeine Trend zu weniger Krankheitstagen in der Bevölkerung. Trotz dieser deutlichen Verbesserung der Krankheitsaktivität und Reduktion der Arbeitsunfähigkeit zeigte das subjektive Krankheitsempfinden und der Schmerz bei den Patienten in den vergangenen Jahren erstaunlicherweise keine signifikante Reduktion.

Die Ergebnisse zeigen, dass neue Therapiestrategien mit dem früheren Einsatz von DMARD, auch in Kombination, sowie mit dem Ziel der niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission von den deutschen Rheumatologen verbreitet angewandt werden und einen deutlichen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zeigen. Dies wirkt sich erheblich auf die Krankheitstage von Patienten mit RA im Arbeitsleben aus und erklärt damit auch die Kosteneffektivität moderner Therapiestrategien durch Einsparung sekundärer Krankheitskosten. Warum der Schmerz als subjektives Krankheitssymptom erstaunlicherweise trotz aller Fortschritte im Mittel unverändert bleibt, sollte Anlass zur verstärkten Ursachenforschung chronischer Schmerzen und einer Weiterentwicklung der Therapie führen.

### Klinische Relevanz

**Moderne Therapiestrategien und neue Medikamente zur Behandlung der RA werden von deutschen Rheumatologen sinnvoll eingesetzt und resultieren in niedrigerer Krankheitsaktivität und verminderter Arbeitsunfähigkeit der Patienten mit RA.**

**Autorenerklärung:** Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

### Literatur

- 1 Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581
- 2 Aletaha D et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588
- 3 Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324
- 4 Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184–1191
- 5 Gibofsky A, Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 941–942
- 6 Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381–3390
- 7 Grigor C et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study). *Lancet* 2004; 364: 263–269
- 8 Schneider M et al. Interdisziplinäre Leitlinie-Management der frühen Arthritis. Darmstadt: Steinkopff, 2005
- 9 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–975
- 10 van Gestel AM et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34–40
- 11 van Vollenhoven RF et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial). *Lancet* 2009; 374: 459–466
- 12 Wollenhaupt J et al. Aktuelle Therapiestrategien der rheumatoiden Arthritis. *MMW Fortschr Med* 2006; 148: 38–42
- 13 Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wasenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1803–1808



**Prof. Dr. med. Christoph Fiehn**  
ACURA Rheumazentrum  
Baden-Baden