Management der rheumatoiden Arthritis

C. Fiehn & K. Krüger

Der Internist
Organ des Berufsverbandes Deutscher InternistenOrgan der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

ISSN 0020-9554
Volume 57
Number 11

Internist (2016) 57:1042-1051
DOI 10.1007/s00108-016-0132-9

Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Springer

Author's personal copy

Internist 2016 · 57:1042–1051
DOI 10.1007/s00108-016-0132-9
Online publiziert: 8. September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion
E. Märker-Hermann, Wiesbaden

C. Fiehn[1] · K. Krüger[2]

[1] ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland
[2] Praxiszentrum St. Bonifatius, München, Deutschland

Management der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA, Synonym: chronische Polyarthritis) ist eine entzündliche Systemerkrankung, die sich vor allem an den Gelenken und anderen Strukturen des Bewegungssystems, z. B. den Sehnenscheiden, manifestiert (**Abb. 1**). Die RA ist die häufigste der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und hat, durch den potenziell aggressiven Verlauf und die große Gefahr der daraus resultierenden Behinderung, eine wichtige sozioökonomische Bedeutung. In den letzten Dekaden wurden die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der RA revolutioniert, wodurch sich die Prognose deutlich gebessert hat [22].

Krankheitsbild und Entstehung

Die RA manifestiert sich vor allem durch eine überwiegend symmetrische Polyarthritis der großen und kleinen Gelenke. Häufig sind als erstes Symptom die Hand- sowie Fingergrund- und Fingermittelgelenke entzündet (**Abb. 1a**), aber auch die Mehrzahl aller anderen Gelenke sowie Sehnenscheiden und das Atlantoaxialgelenk können betroffen sein. Im weiteren Verlauf bilden sich typische Deformitäten der Hände (**Abb. 1b, c**). Als extraskeletale Manifestationen werden am häufigsten Rheumaknoten, eine Keratoconjunctivitis sicca, interstitielle Lungenerkrankungen sowie Kleingefäßvaskulitiden der Haut oder des peripheren Nervensystems gefunden.

Die Inzidenz der RA wird auf 5–50 pro 100.000 Erwachsene geschätzt, sodass etwa 0,5–1 % der Bevölkerung unter einer RA leiden. Dabei sind 3-mal mehr Frauen als Männer betroffen. Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt bei 65 Jahren, die Erkrankung kann aber ab dem Kindes- und Jugendalter in jedem Lebensalter erstmals auftreten [20].

Die Arthritis wird durch eine Entzündung der Synovialis verursacht, die durch eine autoimmune Aktivierung des Immunsystems entsteht. Durch hochaktivierte Entzündungsmechanismen kann die Synovitis im Weiteren die Struktu-

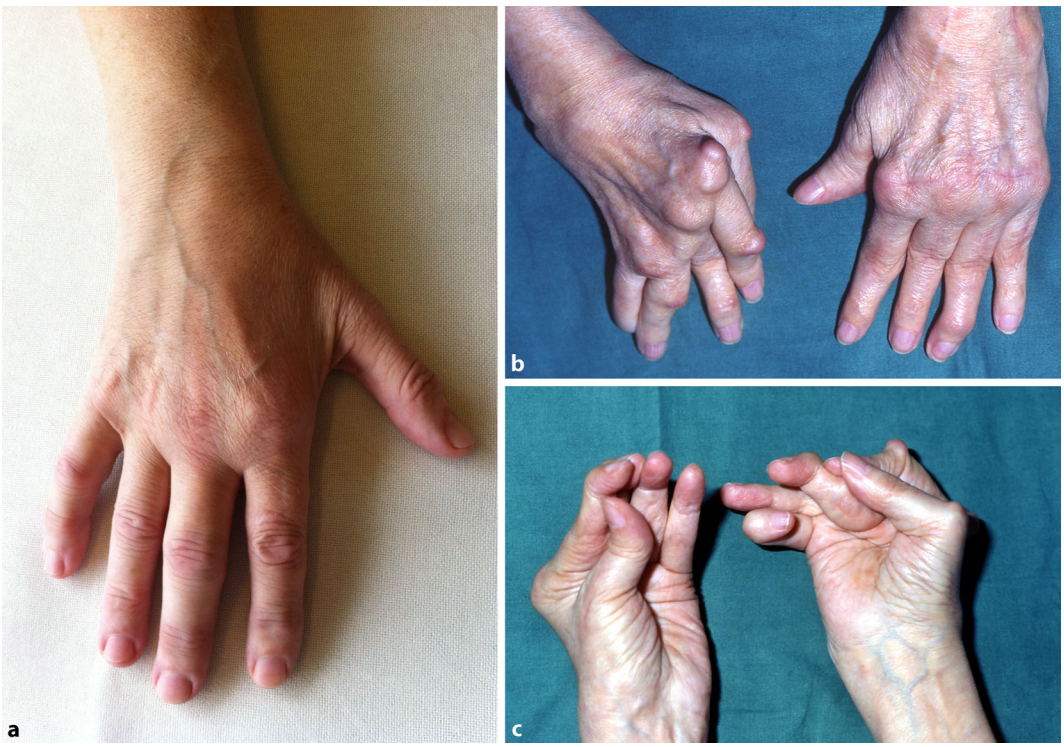

Abb. 1 ◄ **a** Frühe rheumatoide Arthritis mit einer entzündlichen Schwellung im rechten Fingermittelgelenk III sowie dezenten Synovitiden im Fingergrundgelenk II und Handgelenk. **b** Fortgeschrittenes, destruierendes Stadium der rheumatoiden Arthritis. Die linke Hand wurde handchirurgisch versorgt. Neben den Rheumaknoten auf den Streckseiten der Gelenke zeigen sich die typischen Fehlstellungen der fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis mit Zickzackdaumen (links), Knopfloch- und Schwanenhalsdeformität der Langfinger sowie Handskoliose (radiale Abweichung der Handwurzel und Ulnardeviation der Finger). **c** Die palmare Aufnahme zeigt den Funktionsverlust beim Greifen. (Aus [26])

Author's personal copy

Tab. 1 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis 2010. (Nach [1])

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
>10 kleine Gelenke betroffen	5
Serologie	
Negativer RF und ACPA	0
Positiver RF und/oder ACPA in niedriger Konzentration (≤3-fache Norm)	1
Positiver RF und/oder ACPA in hoher Konzentration (≥3-fache Norm)	3
Dauer der Synovitis	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1
Entzündungsparameter	
CRP und BSG normal	0
CRP und/oder BSG erhöht (über Normbereich)	1

Bei mindestens 6 Punkten ist eine RA anzunehmen. 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. Bei Nachweis von typischen radiologischen Erosionen (mindestens 3) gelten die Kriterien als erfüllt.
ACPA Antikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP, Anti-MCV); *ACR* American College of Rheumatology; *BSG* Blutsenkungsgeschwindigkeit; *CRP* C-reaktives Protein; *EULAR* European League Against Rheumatism

Tab. 2 Die wichtigsten csDMARD zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Medikament	Dosierung	Zu beachten
Methotrexat (MTX)	15–30 mg 1-mal/Woche p. o. oder s. c.[a]	Dosisanpassung und relative Kontraindikation bei Niereninsuffizienz. Die Gabe von Folat 5–10 mg p. o. 24 h nach MTX-Gabe wird zur Verhinderung eines Transaminasenanstiegs empfohlen
Leflunomid (LEF)	1-mal 20 mg/Tag p. o.	Ggf. Dosiserhöhung auf 30–40 mg/Tag möglich, Blutdruckanstieg und Polyneuropathien möglich
Sulfasalazin (SSZ)	2-mal 1 g/Tag p. o.	Allergische Reaktionen bei Sulfonamidallergie
Hydroxychloroquin (HCQ)	200–400 mg/Tag	Jährliche Augenarztkontrollen empfohlen

Die empfohlenen Laborkontrollen sind Merkblättern zu entnehmen, die von der Website der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) heruntergeladen werden können (http://dgrh.de/therapieueberwachen.html).
[a]MTX hat s. c. eine etwa 30–40 % höhere Wirksamkeit als bei peroraler Gabe [4].
csDMARD Konventionelle synthetische „disease-modifying antirheumatic drugs"

ren der Gelenke zerstören. An diesem aggressiven Entzündungsprozess sind diverse Entzündungsmediatoren beteiligt, die von aktivierten Synoviozyten produziert werden, z. B. das Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) oder Interleukin(IL)-6. Andere Zellpopulationen des angeborenen und des spezifischen Immunsystems, unter anderem Makrophagen, T- und B-Lymphozyten, spielen bei der Initiierung und Persistenz der pathologischen Immunantwort ebenfalls eine wichtige Rolle.

Diagnostik

Für die Diagnose der RA ist der Nachweis der Synovitis von entscheidender Bedeutung, da so nichtentzündliche Ursachen für Gelenkschmerzen abgegrenzt werden können. Wenn die körperliche Untersuchung allein nicht ausreicht, werden bildgebende Verfahren wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie für die initiale Diagnostik und auch für die Verlaufsbeurteilung eingesetzt (**Abb. 2 und 3**).

» Insbesondere ACPA zeigen ein erhöhtes Risiko für einen schwereren und erosiven Verlauf an

Für die Abgrenzung von anderen Arthritiden stehen seit 2010 gemeinsame Kriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) zur Verfügung ([1]; **Tab. 1**). In diese Klassifikation gehen als ganz wesentliche Kriterien das Muster des Gelenkbefalls, d. h. die polyartikulären Manifestationen an großen und kleinen Gelenken, und deren Dauer von >6 Wochen ein. Ein zweiter wichtiger Punkt für die Diagnosestellung sind die Laborwerte. Hierzu zählen die Entzündungswerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP), die bei über 80 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer RA erhöht sind.

Noch wichtiger und spezifischer sind aber der Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (ACPA = Anti-CCP oder Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin [Anti-MCV]) und des Rheumafaktors (RF) im Serum. ACPA entstehen, wenn im Entzündungsvorgang der RA Proteine citrulliniert werden und gegen diese eine Immunreaktion stattfindet. Dieser Vorgang ist schon sehr früh in der Krankheitsentstehung nachweisbar und spielt wahrscheinlich in der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle. Der Nachweis von ACPA hat eine hohe Spezifität von >95 % und eine Sensitivität von 64–86 % für die RA. Beim RF liegt die Spezifität mit etwa 80 % etwas niedriger, bei annähernd gleicher Sensitivität. Da Patienten ACPA-positiv, RF-positiv oder beides sein können, empfiehlt sich die Bestimmung beider Parameter. Insbesondere ACPA zeigen ein erhöhtes Risiko für einen schwereren und erosiven Verlauf an und haben damit auch prognostische Aussagekraft. Wenn beide Antikörper positiv sind, ist das Risiko einer frühen Arthritis, persistierend und erosiv zu verlaufen, am größten. Die Konzentration von ACPA und RF im Serum ist ein weiterer wichtiger Faktor mit Einfluss auf die Prognose.

Im Weiteren ist auch der Nachweis der typischen juxtaartikulären Erosionen bei der RA hochspezifisch. Diese können

Author's personal copy

sowohl im konventionellen Röntgenbild – überwiegend der Hände und Füße – wie auch in der Magnetresonanztomographie und sogar im Ultraschall nachgewiesen werden. Trotz der hohen Spezifität für die RA sind erosive Veränderungen wie auch die typischen Deformitäten der Finger Spätzeichen der Erkrankung, weshalb sie keinen Eingang mehr in die Klassifikationskriterien gefunden haben.

Allgemeine Therapieempfehlungen

Kooperation von Facharzt und Hausarzt

Das größte Problem der RA sind die Zerstörung der entzündeten Strukturen des Bewegungssystems und damit Schmerz, Behinderung und erhöhte Mortalität bei zu später Diagnose oder nicht ausreichender Therapie. Fachärzte für Innere Medizin und Rheumatologie sind die Spezialisten, die dafür geschult sind, die Erkrankung früh zu erkennen und die Therapie der Erkrankung mithilfe standardisierter Messmethoden zu steuern. Dafür steht ihnen eine jährlich wachsende Anzahl von krankheitsmodifizierenden Medikamenten („disease-modifying antirheumatic drugs" [DMARD]) zur Verfügung, die sehr spezifische Indikationen und Kontraindikationen haben. Der internistische Rheumatologe ist daher unverzichtbar in der Diagnostik und Therapie der RA.

Die hohen sekundären Krankheitskosten einer nicht ausreichend behandelten RA wie auch die hohen Kosten der Therapeutika, insbesondere der biologischen DMARD (bDMARD = Biologika), bedeuten für den Rheumatologen eine besondere sozioökonomische Verantwortung. Sollen eine frühe Diagnose und ein früher Therapiebeginn wie auch eine optimale Therapiesteuerung gewährleistet werden, ist eine enge Kooperation von Fachärzten für Innere Medizin oder Rheumatologie mit Hausärzten und Orthopäden sowie anderen Subspezifitäten notwendig. Bei der Betreuung von Patienten mit RA werden in der Praxis zunehmend Aufgaben an speziell geschultes, nichtärztliches Personal, die

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2016 · 57:1042–1051 DOI 10.1007/s00108-016-0132-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

C. Fiehn · K. Krüger

Management der rheumatoiden Arthritis

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Durch den gelenkzerstörenden Verlauf der Polyarthritis führt sie zu erheblicher Morbidität bei den betroffenen Patienten. Die Lebensqualität, aber auch die Lebenserwartung können stark beeinträchtigt werden. Durch eine frühe Diagnose und damit einen frühen Therapiebeginn wird eine entscheidende Weichenstellung hin zu einer günstigeren Prognose gestellt. Für die Diagnose sind neue Klassifikationskriterien formuliert worden. Methoden der Bildgebung wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie helfen beim Nachweis der Synovitis, die als pathomorphologisches Korrelat der Arthritis eindeutig nachgewiesen werden sollte. Die Therapie folgt den Kriterien des „treat to target", wobei das Therapieziel einer Remission oder zumindest eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität angestrebt wird. Der erste und vielleicht wichtigste Baustein der Therapie ist der Behandlungsbeginn mit Methotrexat oder bei Kontraindikationen mit einem anderen „disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD), sobald die Diagnose gestellt ist. Eine initiale Begleittherapie mit Glukokortikoiden, die dann wieder ausgeschlichen werden sollten, wird empfohlen. Im Weiteren ist neben der möglichen Kombination mehrerer DMARD der Einsatz von biologischen DMARD eine Option, z. B. von Tumor-Nekrose-Faktor-α-Hemmern oder biologischen DMARD der zweiten Generation. Die Therapie folgt dem Prinzip der „shared decision". Die Beachtung von Komorbiditäten, die Nutzung eines fachübergreifenden Ansatzes und die Behandlung von Funktionsstörungen mit Methoden der Rehabilitation, z. B. mit Physiotherapie, sind Standard.

Schlüsselwörter

Synovitis · Biologika · Methotrexat · Antirheumatische Wirkstoffe · Komorbidität

Management of rheumatoid arthritis

Abstract

Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory rheumatic disease. Due to the destruction of joints in the course of the disease it leads to significant morbidity in affected patients. The quality of life and even life expectancy can be severely impaired. Early diagnosis and early initiation of treatment is a decisive step towards a more benign course of the disease. New classification criteria have been published in order to help in early diagnosis. Methods of imaging, such as ultrasound and magnetic resonance imaging help in the detection of synovitis, which is the major pathomorphological manifestation of arthritis and should be identified without any doubt. Treatment follows the rule of treat to target with the aim of achieving remission or if this is not realistic, at least the lowest possible level of disease activity. The first and perhaps most important step in therapy is the initiation of methotrexate or if contraindications are present, another disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) as soon as the diagnosis is made. Initial addition of glucocorticoids is recommended, which should be reduced in dose and terminated as soon as possible. Furthermore, either the combination of different DMARDs or the start of biologic DMARDs, such as tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) inhibitors or second generation biologic DMARDs is possible as a treatment option. The treatment follows the rule of shared decision-making and is the standard to treat comorbidities, the use an interdisciplinary approach and to treat functional deficits by rehabilitation measures, such as physiotherapy.

Keywords

Synovitis · Biologics · Methotrexate · Antirheumatic agents · Comorbidity

Author's personal copy

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Author's personal copy

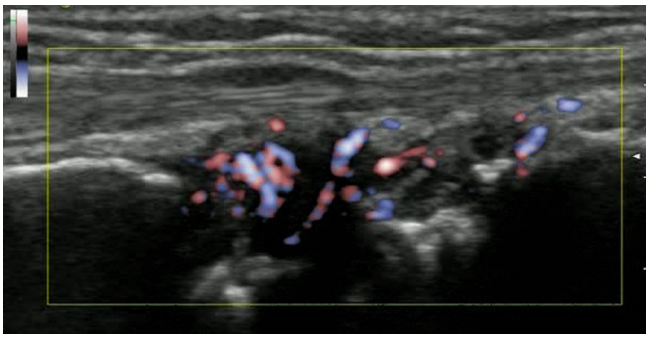

Abb. 2 ▲ Sonographische Darstellung einer aktiven Arthritis im Handgelenk mit positivem Power-Doppler-Signal als Zeichen der entzündlichen Vaskularisierung. Im B-Modus stellt sich die Synovitis echoarm dar. Am Knochen zeigen sich erosive Veränderungen mit Unterbrechung der Kontur. (Aus [26])

sog. rheumatologischen Fachassistenzen, delegiert [19].

Einbeziehung des Patienten

Eine konsequente Therapie der RA setzt eine gute Compliance und Krankheitseinsicht des Patienten sowie eine Vertrauensbeziehung zu seinem Arzt voraus. Der Patient sollte also bei den Therapieentscheidungen, im Sinne einer „shared decision", immer einbezogen und möglichst umfassend informiert werden. Dazu gehören auch die Patientenschulung und Zusammenarbeit mit Selbsthilfeorganisationen.

Behandlung von Komorbiditäten

Komorbiditäten der RA bestimmen die Prognose der Erkrankung wesentlich. Prognostisch am wichtigsten sind die kardiovaskulären Erkrankungen, die die Hauptursache für eine erhöhte Sterblichkeit sind [2]. Es ist belegt, dass eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität der RA das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Neben der Kontrolle von traditionellen Risikofaktoren der kardiovaskulären Erkrankungen ist daher die ausreichende Kontrolle der RA sehr wichtig. Eindeutig nachgewiesen wurde ein kardioprotektiver Effekt für die Behandlung mit Methotrexat (MTX) und TNF-α-Inhibitoren [3].

Andere Komorbiditäten, z. B. Osteoporose, aber auch Depressionen, spielen ebenfalls eine erhebliche Rolle bei der Krankheitslast des Patienten mit RA. Die Behandlung dieser Begleiterkrankungen richtet sich nach den aktuellen Leitlinien für die entsprechenden Erkrankungen. Den negativen Effekt einer Glukokortikoid(GC)-Therapie auf viele der Komorbiditäten sollte man bei der Therapie berücksichtigen.

Konventionelle synthetische DMARD und Glukokortikoide

MTX nimmt in der Therapie der RA eine zentrale Rolle ein und wird in der Regel ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eingesetzt ([9, 18, 21]; ◘ **Abb. 4**). Dem liegt die Erkenntnis zugrunde, dass der frühe Einsatz von MTX Folgeschäden verhindert und damit die Prognose verbessert [6].

> » Bei Kontraindikationen gegen MTX sollten andere csDMARD eingesetzt werden

Bestehen Kontraindikationen gegen MTX, z. B. eine Niereninsuffizienz, sollten andere konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) wie Leflunomid (LEF) eingesetzt werden (◘ **Tab. 2**). Ist das erste DMARD nicht ausreichend wirksam, besteht die Möglichkeit, direkt ein bDMARD zu ergänzen, z. B. einen TNF-α-Inhibitor [9]. Dies wird empfohlen, wenn Zeichen für eine schlechte Prognose, wie hohe ACPA-Konzentrationen im Serum oder eine frühe Erosivität der Erkrankung, vorhanden sind. Ist dies nicht der Fall, wird dagegen empfohlen, zuerst einen Therapieversuch mit Kombination mehrerer csDMARD zu versuchen. Bewährte Kombinationen sind entweder MTX und LEF oder aber die Dreierkombination MTX, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin. Für die letztere, besonders kosteneffektive, Kombination existieren gute Daten, dass sie in diesem Stadium der Erkrankung eine Wirkung haben kann, die der eines TNF-α-Inhibitors durchaus vergleichbar ist [14, 16]. Die Kombination von MTX mit Ciclosporin wird wegen der relativ hohen Toxizität von Ciclosporin kaum noch angewendet.

GC haben ihren Platz vor allem initial und werden in niedriger oder mittelhoher Dosis gegeben. GC bringen ein hohes Risiko von unerwünschten Wirkungen mit sich. Dazu gehört neben der Osteoporose und anderen metabolischen Wirkungen der GC vor allem ein erhöhtes Infektionsrisiko bei RA-Patienten. Daher sollten im Verlauf der Erkrankung der Einsatz wie auch die Dosis der GC immer wieder neu überdacht werden.

„Treat to target" in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis

Die Therapie wird an dem Ziel ausgerichtet, möglichst eine Remission („treat to target") oder aber, wenn dies nicht möglich ist, eine möglichst niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen [23]. Dies ist das wirksamste Mittel, um die Lebensqualität durch die Kontrolle der Symptome, die Verhinderung einer strukturellen Schädigung, die Normalisierung der Funktion und die Aufrechterhaltung der Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben zu erhalten. Im Jahr 2011 wurde von den US-amerikanischen und den europäischen Rheumatologen eine neue ACR/EULAR-Definition der Remission erarbeitet, die erfüllt ist, wenn folgende Parameter einen Wert von ≤1 haben [5]:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke
- Anzahl der schmerzhaften Gelenke
- CRP in mg/l
- Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten (visuelle Analogskala 0–10)

Author's personal copy

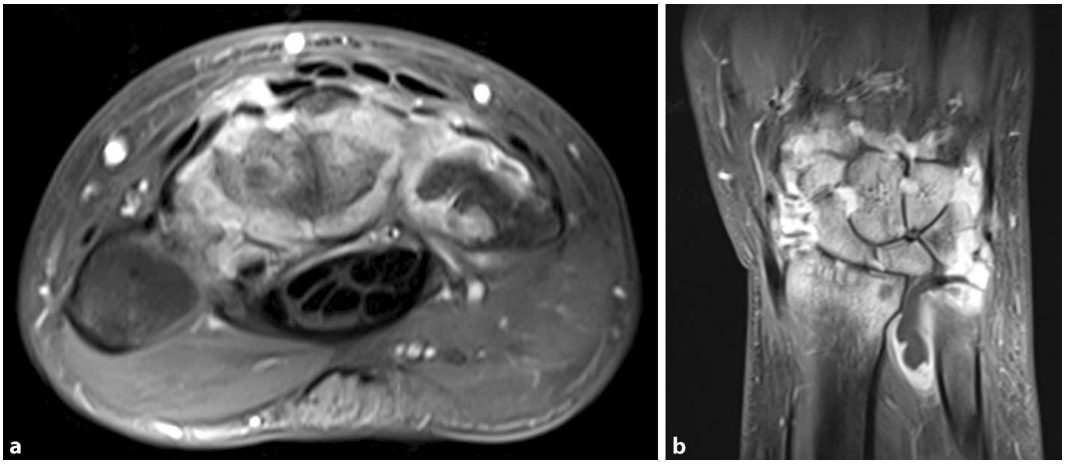

Abb. 3 ◄ Magnetresonanztomographische Darstellung einer Arthritis im Handgelenk. **a** Quer- und **b** Längsschnitt in T1-gewichteter Darstellung mit Fettunterdrückung. Es zeigt sich eine schwere Synovitis in den Interkarpalgelenken und dem Radioulnargelenk mit Knochenödem der benachbarten Knochen. (Mit freundl. Genehmigung von Radiologie Baden-Baden; aus [26])

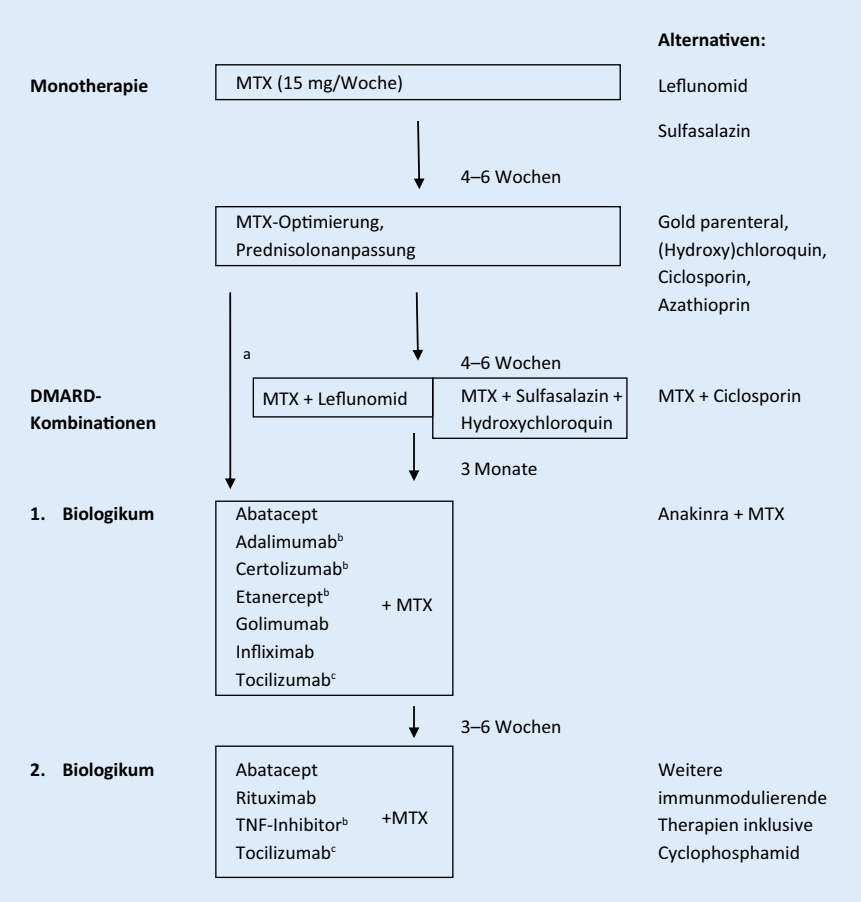

Abb. 4 ▲ Therapiealgorithmus für die rheumatoide Arthritis. [a]Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren. [b]Adalimumab, Certolizumab und Etanercept sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist. [c]Tocilizumab ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist, und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und Kombination erwiesen. *DMARD* „Disease-modifying antirheumatic drugs"; *DMARD* „Disease-modifying antirheumatic drugs"; *MTX* Methotrexat. (Adaptiert nach [9])

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, sieht die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh; ◘ **Abb. 4**) eine erste Reevaluation des Patienten bereits 6 Wochen nach Diagnosestellung und Therapiebeginn vor. Die Weichenstellungen der DMARD-Therapien sollten in 3-, mindestens aber 6-monatigen Abständen erfolgen. Die systematische Evaluation der Krankheitsaktivität wird vor allem mit dem Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS-28) durchgeführt (◘ **Abb. 5**; ◘ **Tab. 3**). Zu erwähnen ist, dass im DAS-28 zwar die Füße nicht untersucht werden, dass man aber den Verlauf der Entzündung und radiologischen Progression dort ebenfalls beobachten und in die Therapieentscheidung einbeziehen sollte. Neben der Krankheitsaktivität sollen zudem eine Verschlechterung oder Verbesserung von Funktionen des täglichen Lebens wie auch die radiologische Progression und eventuell andere Methoden der Bildgebung in die Therapieentscheidungen des Rheumatologen eingehen. Die Komorbiditäten des Patienten und Aspekte der Medikamentensicherheit müssen bei der Wahl der Therapeutika wie auch bei der Festlegung des Behandlungsziels berücksichtigt werden.

Nichtmedikamentöse Therapieformen

Bei Patienten mit bereits eingetretenen funktionellen Einschränkungen durch die Erkrankung sind nichtmedikamentöse Therapieverfahren mit einem (früh-)

Author's personal copy

Tab. 3 Berechnung des Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS-28)

Parameter
Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TJC, 0–28)
Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC, 0–28)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, mm/h)
Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand (VAS, 0–100 mm)
Berechnung
DAS-28 = 0,56 × √(TJC28) + 0,28 × √(SJC28) + 0,70 × ln(BSG) + 0,014 × VAS (http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html)
Bewertung
Hohe Krankheitsaktivität: 5,1; mittlere Krankheitsaktivität: 3,2–5,1; niedrige Krankheitsaktivität: <3,2; Remission (alte Definition bis 2011): <2,6
Bewertet werden jeweils beidseits die Fingermittel- und Fingergrund-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke. Die Berechnung des DAS-28 ist auch mit dem C-reaktiven Protein statt der Blutsenkungsgeschwindigkeit möglich. *SJC* „swollen joint count"; *TJC* „tender joint count"; *VAS* visuelle Analogskala

Tab. 4 Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene bDMARD (Biologika)

Wirkstoff/Wirkmechanismus	Regeldosierung	Bemerkungen
Adalimumab (TNF-α-Inhibitor)	40 mg alle 2 Wochen s. c.	–
Certolizumab pegol (TNF-α-Inhibitor)	Aufsättigung, dann 200 mg alle 2 Wochen s. c.	Aufsättigung: 400 mg s. c. in Woche 0, 2, 4
Etanercept (TNF-α-Inhibitor)	2-mal 25 oder 1-mal 50 mg pro Woche s. c.	Ein Biosimilar zugelassen
Golimumab (TNF-α-Inhibitor)	50 mg 1-mal/monatlich s. c.	In Kombination mit MTX zugelassen
Infliximab (TNF-α-Inhibitor)	3 mg/kg als Infusion in Woche 0, 2, 6 – dann alle 8 Wochen	In Kombination mit MTX zugelassen. Schrittweise Dosiserhöhung bis maximal 7,5 mg/kg möglich. Zwei Biosimilars zugelassen
Abatacept (Hemmstoff der T-Zell-Aktivierung)	Etwa 10 mg/kg als Infusion in Woche 0, 2, 4, dann alle 4 Wochen. Alternativ 125 mg pro Woche s. c.	In Kombination mit MTX zugelassen
Rituximab (B-Lymphozyten-Hemmstoff)	Infusion mit 1000 mg an Tag 0 und 14, nächste Gabe nach 24 Wochen	In Kombination mit MTX zugelassen. Prämedikation vor Infusion mit 100 mg Methylprednison
Tocilizumab (Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist)	8 mg/kg i. v. alle 4 Wochen. Alternativ 162 mg 1-mal pro Woche s. c.	–
Anakinra (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist)	100 mg täglich s. c.	Bei rheumatoider Arthritis wegen geringerer Wirksamkeit nur noch selten eingesetzt

bDMARD Biologische „disease-modifying antirheumatic drugs"; *MTX* Methotrexat; *TNF-α* Tumor-Nekrose-Faktor α

rehabilitativen Ansatz wichtig. Dazu gehören Physiotherapie, physikalische Medizin, Ergotherapie, orthopädische Schuhversorgung wie auch psychologische Schmerztherapie, sozialmedizinische Beratung und Patientenschulung. Nur noch selten werden Radiosynoviorthesen und Synovektomien bei therapieresistenten Arthritiden eingesetzt. Die orthopädische Chirurgie inklusive Endoprothetik sowie die Hand- und Fußchirurgie haben weiterhin ihren festen Stellenwert in der Behandlung von RA-Patienten mit bereits eingetretenen Schädigungen des Bewegungssystems.

Infobox 1 Voraussetzungen für den Abbau einer laufenden csDMARD- und/oder bDMARD-Therapie

- Gemeinsame Entscheidung durch den Rheumatologen und Patienten
- Glukokortikoidfreiheit
- Stabile Remission seit mindestens 6 Monaten (möglichst bildgebend bestätigt)
- Zuverlässige Weiterbetreuung gewährleistet (umgehende Wiederaufnahme der Therapie bzw. Steigerung auf Volldosis im Falle eines neuen Schubs)

bDMARD Biologische „disease-modifying antirheumatic drugs"; *csDMARD* Konventionelle synthetische „disease-modifying antirheumatic drugs"

Biologische DMARD (Biologika)

Zur Gruppe der bei RA häufiger eingesetzten bDMARD sind acht TNF-α-Inhibitoren einschließlich dreier Biosimilar-Wirkstoffe sowie ein Hemmstoff der T-Zell-Aktivierung, ein IL-6-Rezeptor-Antagonist und ein B-Lymphozyten-Inhibitor zu rechnen (**Tab. 4**). Auf der Basis von Studienergebnissen sind diese Wirkstoffe als gleich effektiv anzusehen [15, 23], wenngleich einzelne Patienten unterschiedlich ansprechen können. Einige der bDMARD sind zwar für die Erstlinientherapie zugelassen, nach europäischen und deutschen Leitlinien kommen sie aber im Therapieablauf als Zweittherapie (bei ungünstiger Prognose des Patienten) oder Drittlinientherapie nach vorheriger Therapie mit csDMARD zum Einsatz [9, 21]. Rituximab ist als einzige Substanz nicht als Erstlinienbiologikum, sondern erst nach Versagen einer Therapie mit TNF-α-Inhibitoren zugelassen.

In der Regel sollten bDMARD in Kombination mit MTX angewendet werden, da die Kombination in vielen Studien wirksamer als die Monotherapie war [21]. Steht MTX als Kombinationspartner nicht zur Verfügung, sind Adalimumab, Certolizumab, Etanercept und Tocilizumab auch für die Monotherapie zugelassen. Bei monotherapeutischem Einsatz liegen für Tocilizumab, gefolgt von Etanercept, die besten Studiendaten vor [25]. Bei Erfolglosigkeit der ersten bDMARD-Therapie kann innerhalb der

Author's personal copy

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Author's personal copy

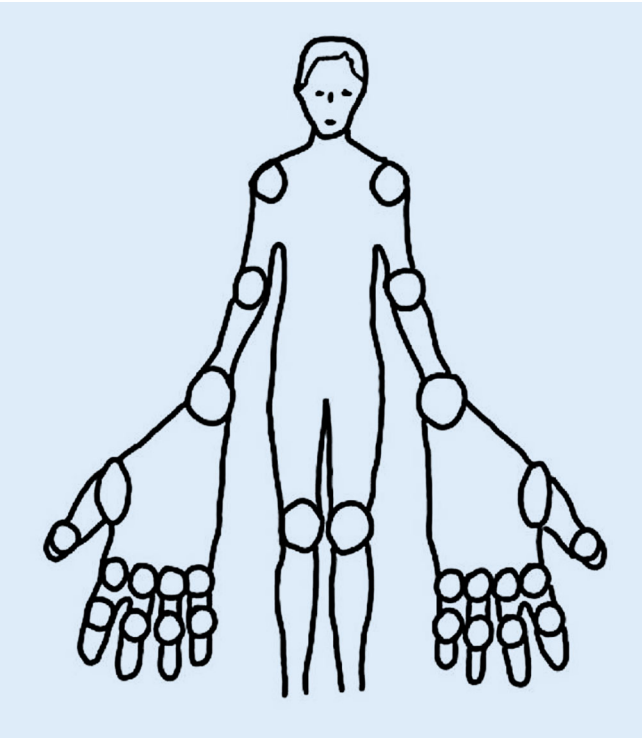

Abb. 5 ◄ „Gelenkmännchen" des Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS-28) zur Bestimmung der Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken. (Aus [27])

Gruppe zu einer zweiten Substanz gewechselt werden. Ob hierbei ein Wechsel des Wirkprinzips von Vorteil ist, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert [23].

» Insgesamt zeichnen sich bDMARD durch eine gute Verträglichkeit aus

Insgesamt zeichnen sich bDMARD durch eine gute Verträglichkeit aus. Während des Einsatzes ist vor allem ein erhöhtes Infektionsrisiko zu beachten – vor allem in der Frühphase der Therapie [24]. Der begleitenden Infektionsprophylaxe kommt unter dieser Therapie deshalb besondere Bedeutung zu. Neben Therapiepausen während einer Infektion zählen dazu unter anderem ein Screening auf Tuberkulose und Hepatitis, eine Optimierung des Impfstatus vor Therapie und die besonders sorgfältige Überwachung von Hochrisikopatienten, z. B. multimorbiden oder älteren Patienten mit RA. Da das Risiko vor allem in Kombination mit GC steigt, sollte eine begleitende GC-Therapie auch aus diesem Grund möglichst bald beendet werden.

Deeskalation der Therapie

Aus Sicht vieler Patienten ist ein Therapieabbau wünschenswert, wenn ein stabiler Therapieerfolg, d. h. eine Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität erreicht ist. Neben dem Patientenwunsch sind die Vermeidung einer Übertherapie, die Verringerung von Langzeitrisiken und eine Kostenreduzierung weitere Argumente für einen Abbau. Ob ein solches Vorgehen erfolgversprechend oder auf lange Sicht gefährlich ist, wird momentan jedoch noch kontrovers diskutiert [10], Langzeitdaten fehlen bisher. Unumstritten ist die erste Stufe des Abbaus: Die Therapie mit GC sollte optimalerweise 6 Monate nach Therapiebeginn ausschleichend beendet sein [21].

Ein weiterer Abbau ist frühestens nach einer über 6 Monate anhaltenden stabilen Einstellung (s. oben) vorstellbar. Der weitere Abbau kann sowohl bei der bDMARD-Therapie wie auch bei csDMARD ansetzen. Eine schrittweise Dosisreduktion bzw. Verlängerung von Applikationsintervallen gelingt in vielen Fällen, ein komplettes Absetzen („drug-free remission") eher selten [17]. Prädiktoren für das Gelingen sind ein frühzeitiger Therapiebeginn, eine eher niedrige Krankheitsaktivität zu Beginn und Seronegativität [10]. Bedingungen, die für einen Therapieabbau erfüllt sein sollten, sind in **Infobox 1** zusammengestellt. Ermutigend für Abbauversuche ist, dass in fast allen Studien, die den Abbau zum Inhalt hatten, bei einem neuen Schub die sofortige Wiederaufnahme der Therapie bzw. der erneute Einsatz der Volldosis fast immer erfolgreich war [17].

Personalisierte Medizin und Biomarker

Die Identifizierung von Markern, mittels derer die optimale Therapie für den einzelnen Patienten bereits vor Behandlungsbeginn festgelegt werden kann, ist eines der großen Forschungsziele rund um die RA. Die bisherigen Resultate und Fakten hierzu sind leider überschaubar.

Seropositivität bezogen auf RF und ACPA kann als Biomarker für einen eher ungünstigen Verlauf der RA angesehen werden. Daneben sind eine RF- und weniger auch eine ACPA-Positivität Biomarker für ein besseres Ansprechen von Rituximab im Vergleich zu seronegativen RA-Patienten, allerdings in einem eher moderaten Ausmaß [12]. Ein ähnlicher prädiktiver Wert für das Ansprechen wurde kürzlich für Abatacept bei Nachweis von hochpositiven ACPA demonstriert [7]. Hier scheinen RF- und ACPA-positive Patienten sogar noch besser anzusprechen als Patienten mit nur einem dieser Marker [8]. Für TNF-α-Inhibitoren konnte ein solcher Zusammenhang dagegen nicht gezeigt werden [11]. Andere Ansätze, etwa die Analyse von Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphisms" [SNP]), synovialen Markern wie Matrixmetalloproteinase 3 oder Markern des Knochen-Knorpel-Stoffwechsels, haben unter dem Aspekt differenzialtherapeutischer Entscheidungen noch keine praktische Bedeutung erlangt [13].

Fazit für die Praxis

- **Die rheumatoide Arthritis wird immer besser verstanden. In ihrer Behandlung wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht.**

Author's personal copy

- **Einem Großteil der Patienten kann heute das Schicksal der fortschreitenden und gelenkzerstörenden Erkrankung erspart werden.**
- **Zu den vielen Problemen, die es noch zu lösen gilt, gehören**
  - **eine bessere und flächendeckende Versorgung als Voraussetzung für eine frühe und effektive Therapie,**
  - **therapeutische Optionen bei Therapieversagen der jetzt zur Verfügung stehenden csDMARD und bDMARD sowie**
  - **eine bessere Kontrolle der Komorbiditäten, z. B. des erhöhten Infektionsrisikos.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Fiehn
ACURA Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden, Deutschland
c.fiehn@acura-kliniken.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Fiehn hat Vortragshonorare von AbbVie, medac, MSD, Pfizer und Roche erhalten. K. Krüger hat Honorare für Beratung und Vorträge von AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche und UCB erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 69:1580–1588
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 71:1524–1529
3. Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R, Morris SJ, Antohe JL et al (2014) Tumor necrosis factor alpha inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 66:355–363
4. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W et al (2008) Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum 58(1):73–81
5. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al (2011) American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 63:573–586
6. Fiehn C, Belke-Voss E, Krause D, Wassenberg S, Rau R (2013) Improved radiological outcome of rheumatoid arthritis: the importance of early treatment with methotrexate in the era of biological drugs. Clin Rheumatol 32:1735–1742
7. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV et al (2016) Brief report: association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: results from the Pan-European registry analysis. Arthritis Rheumatol 68:1346–1352
8. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE et al (2016) Impact of anti-cyclic-citrullinated-peptide and rheumatoid factor status on response to abatacept therapy: findings from a US observational cohort. Ann Rheum Dis(Suppl. 123). doi:10.1136/annrheumdis-2016-eular.1277
9. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al (2012) German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. Z Rheumatol 71:592–603
10. Krüger K, Edelmann E (2015) Therapieabbau bei stabil eingestellter rheumatoider Arthritis – Stand des Wissens. Z Rheumatol 74:414–420
11. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D et al (2014) The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFalpha agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis. PLOS ONE 9(2):e89442
12. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicunja R et al (2016) Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. Rheumatol Int 36:1043–1063
13. Mohan C, Assassi S (2015) Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? BMJ 351:h5079. doi:10.1136/bmj.h5079
14. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, Bridges SL Jr, Zhang J, McVie T, Howard G, van der Heijde D, Cofield SS, TEAR Investigators (2012) A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum 64:2824–2835
15. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C et al (2014) Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 73:516–528
16. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, Lew RA, Cannella AC, Kunkel G, Phibbs CS, Anis AH, Leatherman S, Keystone E, CSP 551 RACAT Investigators (2013) CSP 551 RACAT Investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 369:307–318. doi:10.1056/nejmoa1303006
17. Schett G, Emery P, Tanaka Y et al (2016) Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis 75. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209201
18. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al (2011) Interdisziplinäre Leitlinie – Management der frühen rheumatoiden Arthritis. www.dgrh.de/leitlinien.html. Zugegriffen: 1.9.2016
19. Schuch F, Kern P, Kreher G, Krüger K, Wendler J, Fiehn C (2011) Das Curriculum „RheumatologischeFachassistenzDGRh-BDRh" als Weg der Professionalisierung medizinischer Assistenzberufe – Konzept und Ergebnisse einer Evaluation. Z Rheumatol 70(8):670–677
20. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW (2010) Rheumatoid arthritis. Lancet 376:1094–1108
21. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 69:964–975
22. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016) Rheumatoid Arthritis. Lancet. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
23. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al (2016) Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 75(1):3–15
24. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? Ann Rheum Dis 70:1914–1920
25. Tarp S, Furst DE, Dessing A et al (2016) Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review and network metaanalysis of randomised trials. Ann Rheum Dis 75(Suppl. 2):423
26. Fiehn C (2015) Rheumatoide Arthritis. Springer Ref Inn Med 05:1–15. doi:10.1007/978-3-642-54676-1_421-1
27. Stummvoll G, Nöbauer-Huhmann I, Machold K et al (2008) Rheumatoide Arthritis. Wien Klin Wochenschr Educ 3:135