

Je früher die Basistherapie, desto besser die Prognose

Management der rheumatoiden Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) beginnt die entzündungsbedingte Gelenkerstörung sehr früh im Krankheitsverlauf, meistens schon in den ersten Monaten. Die Entzündung ist reversibel, die Schäden (Sekundärarthrosen) hingegen nicht. Sie lassen sich auch mit der besten Basistherapie nicht mehr rückgängig machen! Eine Monotherapie mit Steroiden ist obsolet.

Das Ansprechen auf Basismedikamente ist umso besser, je früher diese eingesetzt werden. Insbesondere kann das heute durchaus realistische Ziel einer anhaltenden Vollremission leichter früh als spät im Verlauf erzielt werden. Idealerweise wird die Basistherapie innerhalb der ersten drei Monate nach Symptombeginn eingeleitet.

Die Gelenkentzündung ist reversibel; der sekundäre Gelenkschaden ist irreversibel. Je früher die Basistherapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose.

Eine frühzeitige Diagnose ist deswegen wichtig. Sie wird aufgrund des Zusammentreffens der typischen Symptome, des Gelenkbefallsmusters und der Zusatzuntersuchungen gestellt, was zu Beginn der Erkrankung viel Erfahrung fordert. Normale Entzündungsparameter schliessen eine aktive RA nicht aus. Der Rheumafaktor ist nicht spezifisch für die RA, beispielsweise findet man ihn auch oft bei Kollagenosen und chronischen Infekten. Zu Beginn ist er nur bei etwa einem Drittel der Patienten positiv, im Verlauf lässt er sich schliesslich aber bei drei Viertel der Patienten nachweisen.

Die Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) sind im Gegensatz zum Rheumafaktor sehr spezifisch für eine RA. Zu Beginn sind auch die ACPA nur bei etwa einem Drittel positiv, im Verlauf lassen sie sich bei fast drei Viertel der Patienten nachweisen. Der Nachweis von sowohl Rheumafaktor als auch ACPA ist hochspezifisch für eine RA, insbesondere auch bei einem atypischen klinischen Bild.

Mit herkömmlichen Röntgenaufnahmen lassen sich Erosionen leider erst relativ spät im Verlauf identifizieren. Mittels Ultraschall



Dr. med. Adrian Forster,
Diessenhofen

kann ein erfahrener Untersucher Früherosionen hingegen gut nachweisen. Ähnliches gilt auch für das MRI.

Interdisziplinäre Behandlung

Trotz der grossen Fortschritte der medikamentösen Therapie sind für ein gutes Management die Physio- und Ergotherapie und manchmal auch die Rheumachirurgie weiterhin unverzichtbar. Auf eine gute interdisziplinäre Abstimmung der Behandlungsmassnahmen ist zu achten, insbesondere auch in der Zusammenarbeit von Grundversorger und Rheumatologe.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Sie wirken nur symptomatisch. Hauptproblem ist ihre Toxizität, insbesondere im Gastrointestinaltrakt.

Glukokortikoide

Ihr rasch eintretender und stark entzündungshemmender Effekt verleitet dazu, sie längerfristig in höherer Dosierung anzuwenden, was die bestens bekannten und häufig irreversiblen schweren Nebenwirkungen bedingt, wie z.B. eine Osteoporose mit Frakturen. Deswegen gilt eine Monotherapie mit Glukokortikoiden heute als obsolet. Sie sind nur indiziert für die kurzfristige überbrückende Anwendung bis zum Wirkungseintritt der Basismedikamente und für den langfristigen niedrigdosierten Einsatz (z.B. Prednison $\leq 7,5$ mg/d), falls mit Basismedikamenten keine vollständige Suppression der Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Dominieren einzelne Gelenke, sind intraartikuläre Steroidinjektionen sinnvoll.



Abb. 1: Beginnende Deformationen der Hände bei rheumatoider Arthritis

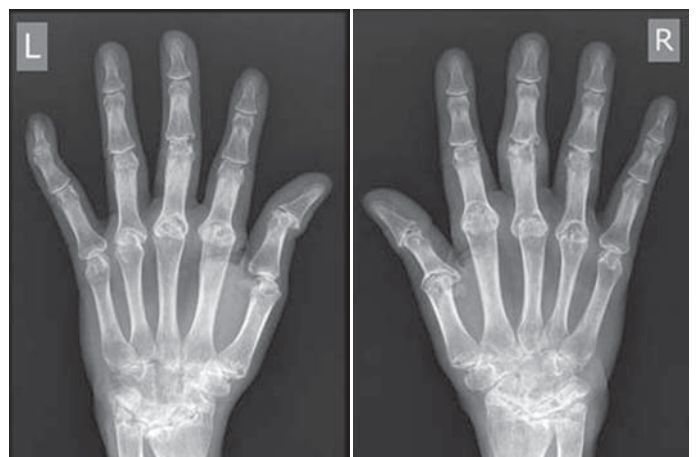


Abb. 2: Sekundärarthrosen bei rheumatoider Arthritis

Stellenwert der Glukokortikoide:

- ▶ Überbrückende Anwendung bis zum Wirkungseintritt der Basismedikamente
- ▶ Niedrigdosierte Dauertherapie (Prednison ≤7.5 mg/d), falls Basistherapie allein ungenügend wirksam
- ▶ Intraartikuläre Injektionen, falls einzelne Gelenke dominieren

Basismedikamente

Für eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität sind Basismedikamente in den meisten Fällen unabdingbar. In geübten Händen sind sie längerfristig viel weniger toxisch als Glukokortikoide. Bei den synthetischen (herkömmlichen) Substanzen setzt die Wirkung erst nach einer Latenz von etwa 2–3 Monaten ein. Basismedikamente reduzieren nicht nur die Entzündungssymptome, sondern sie vermögen auch den erosiv-destruktiven Prozess zu bremsen und ihn im Idealfall sogar ganz zum Stillstand zu bringen. Das Abstimmen der Therapie auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten ist schwierig und erfordert viel Erfahrung. Die Behandlung sollte deswegen immer in Zusammenarbeit mit einem Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Die Indikation zu einer Basistherapie ist bei jeder aktiven RA prinzipiell gegeben. Eine Monotherapie mit Steroiden ist obsolet.

Die Palette wird immer grösser

Synthetische (herkömmliche) Basismedikamente sind unter anderem Methotrexat, Leflunomid (Arava®), Sulfasalazin (Salazopyrin® EN) und Antimalarika (z.B. Plaquenil®). Vor zehn Jahren wurden die TNF-Hemmer eingeführt, gefolgt von mehreren weiteren solcher sogenannten biologischen Basismedikamente (Tab. 1).

Diese Biologika haben einen eigentlichen Durchbruch gebracht. Heute kann für die meisten Patienten eine gut wirksame und verträgliche Medikation gefunden werden, wobei aber oft Kombinationen erforderlich sind. Das Erreichen einer Remission ist heute ein realis-

tisches Ziel geworden. Von einer Remission darf dann ausgegangen werden, wenn keine geschwollenen Gelenke mehr feststellbar sind. Das Erreichen einer Remission ist heute ein realistisches Ziel geworden. Von einer Remission darf dann ausgegangen werden, wenn keine geschwollenen Gelenke mehr feststellbar sind.

Therapieziel ist eine Remission

Basismedikament der ersten Wahl ist meistens Methotrexat. Es kann bestens kombiniert werden, z.B. mit Antimalarika, Leflunomid oder Biologika (Zweierkombinationen). Es sind aber auch Dreier- oder sogar Viererkombinationen möglich. Durch den unterschiedlichen Wirkungsmechanismus der Einzelsubstanzen kann ein additiver und zum Teil sogar synergistischer Effekt erzielt werden. Dies erlaubt, die Dosierung der Einzelsubstanzen geringer zu halten, wodurch diese mit weniger Nebenwirkungen behaftet sind. Kombinationstherapien erfordern aber viel Erfahrung, insbesondere auch hinsichtlich Überwachungsmassnahmen. Durch geschicktes Zusammenstellen der Einzelkomponenten gelingt es oft, eine ausgezeichnete Suppression der Krankheitsaktivität zu erreichen, ohne dass störende Nebenwirkungen hinzunehmen sind.

Methotrexat, Leflunomid und alle Biologika wirken immunsuppressiv. Um das Infektrisiko nicht zu stark zu erhöhen, sollten Kombinationstherapien idealerweise nicht mehr als zwei dieser Immunsuppressiva enthalten. Auch hohe Steroiddosierungen sind zu vermeiden.

Biologika greifen spezifisch in den Entzündungsprozess ein

Biologika werden biotechnologisch hergestellt und greifen auf molekularer Ebene spezifisch in den Entzündungsprozess ein, beispielsweise durch Hemmung von TNF (TNF-Inhibitoren), Aktivitätsverminderung von Interleukin-6 (Tocilizumab), B-Zell-Depletion (Rituximab) oder Hemmung der T-Zell-Kostimulation (Abatacept).

TAB. 1 Biologika zur Therapie der rheumatoiden Arthritis								
	Etanercept (Enbrel®)	Infliximab (Remicade®)	Adalimumab (Humira®)	Golimumab (Simponi®)	Certolizumab (Cimzia®)	Rituximab (MabThera®)	Abatacept (Orencia®)	Tocilizumab (Actemra®)
Wirkprinzip	TNF-Hemmung	TNF-Hemmung	TNF-Hemmung	TNF-Hemmung	TNF-Hemmung	B-Zell-Depletion	T-Zell-Kostimulationshemmung	IL-6-Hemmung
Struktur	TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein	Chimärer Antikörper gegen TNF	Humaner Antikörper gegen TN	Humaner Antikörper gegen TNF	Pegyliertes Fab-Fragment gegen TNF	Chimärer Antikörper gegen CD20	CTLA-Ig-Fusionsprotein	Antikörper gegen IL-6-Rezeptor
Applikation	subkutan	Intravenös: Infusionen über 1-2 h	subkutan	subkutan	subkutan	Intravenös: Infusionen über 4 h	Intravenös: Infusionen über 30 Min.	Intravenös: Infusionen über 1 h
Dosierung	50 mg 1x wöchentlich	3-5 mg/kg Wochen 0,2 und 6, dann alle 6-8 Wochen	40 mg alle 2 Wochen	50 mg 1x monatlich	400 mg Wochen 0,2 und 4, dann 200 mg alle 2 Wochen	1000 mg Wochen 0 und 2; Wiederholung nach ≥ 6 Monaten	10 mg/kg Wochen 0,2 und 4, dann alle 4 Wochen	8 mg/kg alle 4 Wochen
Rheumatologische Indikationen	RA, juvenile chron. Arthritis, Psoriasisarthritis, M. Bechterew	RA, Psoriasisarthritis, M. Bechterew	RA, Psoriasisarthritis, M. Bechterew	RA, Psoriasisarthritis, M. Bechterew	RA	RA	RA	RA

Die längsten klinischen Erfahrungen bestehen mit den TNF-Hemmern. Klinisch wirken diese in Monotherapie kaum besser als Methotrexat. Ihr Wirkungseintritt erfolgt aber viel schneller, insbesondere wird die systemische (humorale) Entzündungsaktivität innerhalb von lediglich zwei Tagen supprimiert. Dies äussert sich oft durch eine schlagartige Besserung von Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Inappetenz.

Zudem ist der antierosive Effekt der TNF-Inhibitoren jenem von Methotrexat überlegen. Sie sind ausgezeichnet mit synthetischen Basismedikamenten kombinierbar, was zu einer im Durchschnitt noch wesentlich besseren klinischen und antierosiven Wirkung führt, insbesondere bei Kombination mit Methotrexat. TNF-Hemmer werden subkutan injiziert oder intravenös infundiert.

Ihre Verträglichkeit ist ausgezeichnet. Wichtigste Nebenwirkung sind Hautreaktionen an der Injektionsstelle oder Infusionsreaktionen. Unter den TNF-Hemmern wird das Infektrisiko etwa verdoppelt, und es sind opportunistische Infektionen möglich, besonders mit intrazellulären Erregern; da es zu Tuberkulosereaktivierungen kommen kann, ist ein vorgängiges Tuberkulosescreening erforderlich. Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien sind Pneumokokken- und Grippeimpfungen sinnvoll. Eine Periodontitis, Hautläsionen (auch Mykosen) oder andere mögliche Infektpforten sind vor Therapiebeginn zu sanieren.

Vorsichtsmassnahmen vor Anti-TNF-Therapie:

- ▶ Infektanamnese (Tuberkulose, Auslandsaufenthalte)
- ▶ HIV- und Hepatitis-Serologie
- ▶ Parodontitis: Zahnsanierung
- ▶ Hautläsionen, auch Mykosen (cave Ulzera und Rhagaden): Sanierung
- ▶ Impfungen (Grippe, Pneumokokken)
- ▶ Tuberkulose-Screening (Thoraxaufnahme, IGRA oder Mantoux-Probe)

Die Patienten müssen gut instruiert werden, bei infektverdächtigen Symptomen die Biologika zu stoppen und sich prompt zu melden. Lässt sich ein Infektverdacht durch einen CRP-Anstieg erhärten, ist eine umgehende Hospitalisation sinnvoll, wenn der Infektfokus unklar bleibt oder eine parenterale Antibiotikatherapie bzw. eine Überwachung erforderlich ist. Bei grösseren operativen Wahleingriffen sollten TNF-Hemmer vorgängig sistiert werden.

Anstelle von TNF-Hemmern kommen nach Versagen einer herkömmlichen Basistherapie auch Abatacept und Tocilizumab in Frage. Diese beiden Substanzen sowie Rituximab sind zudem bei unzureichendem Effekt einer Anti-TNF-Therapie indiziert. Abatacept hat ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil. Von allen Biologika supprimiert Tocilizumab die systemische (humorale) Entzündungsaktivität am stärksten; klinisch wirkt es signifikant besser als Methotrexat. Rituximab hat den Vorteil, dass seine Therapiezyklen nicht häufiger als 6-monatlich durchgeführt werden müssen; es wirkt am besten bei Rheumafaktor- und ACPA-positiven Patienten. Für Abatacept, Tocilizumab und Rituximab sind ähnliche Vorsichtsmassnahmen wie bei den TNF-Hemmern sinnvoll. Opportunistische Infekte treten unter ihnen aber seltener auf.

Biologika der ersten Wahl sind meistens die TNF-Inhibitoren, weil sie einen raschen Wirkungseintritt haben, ihre antierosive Wirkung ausgezeichnet ist, sie einfach subkutan injiziert werden können, und wir mit ihnen über eine schon mehr als zehnjährige klinische Erfahrung verfügen. Wirkt ein Biologikum ungenügend oder wird es nicht vertragen, ist ein Präparatwechsel sinnvoll. Wegen ih-

rer aufwändigen biotechnologischen Herstellung sind die Kosten der Biologika hoch. Sie sind deswegen nur dann zugelassen, wenn sich eine vorangehende Therapie mit herkömmlichen Substanzen als unzureichend erweisen hat, und es muss vorgängig eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

Überwachung und Anpassung der Therapie

Für einen Erfolg der Therapie ist eine kontinuierliche Überwachung und Anpassung der Medikamente in Zusammenarbeit mit einem Facharzt für Rheumatologie unabdingbar. Am besten erfolgt dies im Rahmen eines Qualitätsmanagements, wofür in der Schweiz das SCQM (Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases) zur Verfügung steht (www.scqm.ch).

Im SCQM wird der Verlauf der Entzündungsaktivität, der Gelenkschädigung und der Krankheitsauswirkungen standardisiert erfasst mittels Fragen, welche regelmässig von Patient und Rheumatologe per Internet oder auf Papier beantwortet werden. Die Assessments umfassen auch Röntgen- und Laboruntersuchungen. Die zentral erfolgenden Auswertungen erlauben eine fortlaufende Optimierung der Therapie. Als Mess-Verbesserungs-System ist das SCQM ausgereift, gut praktikabel und erfreut sich sowohl in Kliniken als auch bei niedergelassenen Rheumatologen zunehmender Beliebtheit.

Aktualisierte Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie betreffend Einsatz und Überwachung von Basismedikamenten sind unter www.rheuma-schweiz.ch erhältlich.

Prophylaxe und Therapie von Begleiterkrankungen

Die wichtigsten Begleiterkrankungen sind Osteoporose und Arteriosklerose. Unter Dauersteroidtherapie werden Bisphosphonate bereits dann eingesetzt, wenn eine mittelschwere bis schwere Osteopenie vorliegt. Sie sind also nicht erst bei Nachweis einer Osteoporose indiziert (siehe Empfehlungen „Steroid-Osteoporose“ unter www.rheuma-schweiz.ch). Bei der RA entwickelt sich die Arteriosklerose beschleunigt. Im Vergleich zur Normalbevölkerung treten kardiovaskuläre Ereignisse um etwa 50% häufiger auf. Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes, Hypertonie und Hypercholesterinämie sind deswegen gezielt zu suchen und aggressiv anzugehen.

Dr. med. Adrian Forster,

Klinik St. Katharinental
8253 Diessenhofen
adrian.forster@stgag.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Je früher die Basistherapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose.
- ◆ Eine Monotherapie mit Steroiden ist obsolet.
- ◆ Bei unzureichender Wirkung herkömmlicher Basismedikamente sind Biologika indiziert.
- ◆ Ziel der medikamentösen Behandlung ist eine Remission.
- ◆ Das Risiko für Begleiterkrankungen (Osteoporose, Arteriosklerose) ist frühzeitig zu erfassen.

Literatur

1. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. Aust Fam Physician 2010; 39: 626-8.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376: 1094-108.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75.
4. Forster A: Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis. 2. Auflage 2010, UNI-MED.