

Möglichst früh beginnen

# Behandlung der rheumatoiden Arthritis

**Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke. Der Krankheitsbeginn ist oft schleichend, kann aber auch plötzlich eintreten, mit Schmerzen in den kleinen Finger- oder Zehengelenken. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung ist für ein gutes Therapieergebnis entscheidend.**



**Prof. Dr. med. Diego Kyburz**  
Zürich

Mit einer Prävalenz von rund 1% ist die rheumatoide Arthritis (RA) die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Die Krankheit verläuft chronisch und führt bei den meisten Patienten zu einer progredienten Gelenkdestruktion, was zu relevanten Funktionseinbußen und letztlich auch zur Invalidität führen kann. Daraus erklärt sich die hohe sozioökonomische Bedeutung der RA.

## Frühe Diagnose und frühe Behandlung

Es wurde eindrücklich gezeigt, dass früh therapierte Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant verminderte radiologische Progression der Erkrankung im Langzeitverlauf aufwiesen (1, 2). Da zudem in verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass bei frühem Therapiebeginn bei einem Teil der Patienten auch ein krankheitsfreier Zustand, eine Remission, erreicht werden kann, hat das Konzept der Frühdiagnose und -therapie bei RA eine zentrale Bedeutung erhalten. Sobald die Diagnose einer RA feststeht, sollte unverzüglich eine Basistherapie begonnen werden.

## Therapie der rheumatoiden Arthritis

Eine adäquate Therapie der RA erfolgt interdisziplinär. Im Vordergrund steht die medikamentöse Therapie. Je nach Krankheitsstadium sind jedoch auch physiotherapeutische und ergotherapeutische Behandlungen nötig. Im Frühstadium ist eine Instruktion über gelenkschonendes Verhalten wichtig. Bei fortgeschrittener Erkrankung empfiehlt sich eine Hilfsmittelberatung sowie Übungen zur Muskelkräftigung und Erhaltung der Mobilität. Leider kommt auch heute noch, trotz verbesserter medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten, bei destruierendem Verlauf immer wieder die rekonstruktive und prothetische Chirurgie zum Einsatz.

Bei der medikamentösen Therapie der RA kommen die folgenden Medikamentenklassen zur Anwendung: NSAR die vor allem symptomatisch zur Analgesie eingesetzt werden, Steroide und Basismedikamente. Auf die NSAR wird in diesem Artikel nicht weiter eingegangen.

Die Glucocorticoide werden nicht zu den Basismedikamenten gerechnet obwohl eine Wirkung auf die Gelenkdestruktion in Studien nachgewiesen worden ist. Aufgrund der bei einer höher dosierten Langzeittherapie zu erwartenden schweren Nebenwirkungen sind Glucocorticoide als Monotherapie einer RA nicht geeignet. Hingegen kann Prednison in tiefen Dosen unter 10mg/d ergänzend zu einer Basistherapie in gewissen Patienten notwendig sein. Aufgrund der raschen Wirkung wird zudem eine höher dosierte Therapie mit Glucocorticoiden oft zusätzlich zu einer Basistherapie begonnen. Damit kann die Zeit bis zur in der Regel verzögert eintretenden

Wirkung der Basismedikamente überbrückt und eine raschere Kontrolle der Entzündungsaktivität erreicht werden. Bei längerfristig nötiger Glucocorticoid-Therapie ist die tiefstmögliche Dosis anzustreben. Besonders zu beachten ist das Osteoporoserisiko. Zur Prävention der Steroidosteoporose wird bereits bei Nachweis einer Osteopenie (T-Score <-1.5) eine Bisphosphonatbehandlung empfohlen, nebst Substitution von Vitamin D3 und Calcium.

## Die Basistherapie bei RA

Die Basismedikamente weisen eine hemmende Wirkung auf den Verlauf der Gelenkdestruktion auf. Sie werden deshalb auch als „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARD) bezeichnet.

Es werden konventionelle Basismedikamente von den sogenannten Biologika unterschieden (Tab. 1). Eine besondere Stellung besitzt Methotrexat. Es ist das am besten untersuchte Basismedikament und vereint eine potente anti-entzündliche Wirkung mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und ist kostengünstig. Methotrexat ist deshalb das Mittel der ersten Wahl beim Beginn einer Basistherapie. Aufgrund der besseren Wirkung sollte die Applikation parenteral (s.c. Injektion 1x/Woche) erfolgen, eine orale Behandlung ist jedoch ebenfalls möglich. Bei vielen Patienten ist eine befriedigende Einstellung der RA mit Methotrexat allein möglich.

Eine Alternative als Medikament der ersten Wahl ist Leflunomid, dessen Wirksamkeit mit Methotrexat vergleichbar ist. In mildereren Formen einer RA sind auch Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin als Monotherapien möglich. Gold wird heute aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr als erste Wahl eingesetzt. Auch Ciclosporin und Azathioprin sind Basismedikamente der 2. Wahl.

Methotrexat wie auch die anderen konventionellen Basismedikamente weisen einen verzögerten Wirkungseintritt auf. Die volle Wirkung wird in der Regel erst nach 2–3 Monaten erreicht. Aus diesem Grund kann das Therapieansprechen definitiv auch erst nach dieser Zeit beurteilt werden.

**TAB. 1 Konventionelle Basismedikamente**

- ▶ Methotrexat
- ▶ Leflunomid (Arava®)
- ▶ Sulfasalazin (Salazopyrin®)
- ▶ Hydroxychloroquin (Plaquenil®)
- ▶ Ciclosporin (Sandimmun®)
- ▶ Gold (Tauredon®)
- ▶ Azathioprin (Imurek®)

Die potentiellen Nebenwirkungen der einzelnen Basismedikamente unterscheiden sich. Mit Ausnahme von Hydroxychloroquin sind für alle konventionellen Basismedikamente regelmässige Blutkontrollen erforderlich. Für Methotrexat sind dies Kontrollen von Blutbild, Transaminasen und Kreatinin, zunächst 2-4-wöchentlich, nach 6 Monaten genügen 2-3-monatliche Blutentnahmen. Angaben zu den notwendigen Kontrollen und der zu erwartenden Nebenwirkungen gibt die Website der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (3).

Bei ungenügender Wirkung von Methotrexat sollte eine rasche Therapieanpassung erfolgen. Dabei kommt eine Kombinationstherapie entweder mit konventionellen Basismedikamenten oder mit Biologika in Frage. Generell sollten Patienten mit Risikofaktoren für einen erosiv-destruktiven Verlauf von einer Therapie mit Biologika profitieren können. Beispielsweise eine jüngere Patientin mit hochtrigem Rheumafaktor und anti-CCP Antikörper und früh-erosivem Verlauf wäre zweifellos eine Kandidatin für eine Behandlung mit einem TNF-Hemmer. In anderen Fällen kann auf eine andere Monotherapie gewechselt oder eine konventionelle DMARD-Kombination begonnen werden.

### Biologika

Vor rund 10 Jahren wurden die TNF-Hemmer als erste Biologika für die Behandlung der RA zugelassen. Heute sind 5 TNF-Hemmer und 3 weitere Biologika mit anderem Wirkungsmechanismus für die Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen.

TNF-Hemmer haben einen raschen Wirkungseintritt innert wenigen Wochen, und sind heute die Medikamente der Wahl bei ungenügender Wirkung von Methotrexat. Dies auch deshalb weil sie in Kombination mit Methotrexat eine überlegene antierosive Wirkung aufweisen. In klinischen Studien konnte eine vollständige Suppression der radiologischen Progression bei RA mit einer Kombinationstherapie von TNF-Hemmer und Methotrexat gezeigt werden (4). Es stehen fünf Präparate zur Verfügung: der lösliche TNF-Rezeptor Etanercept (Enbrel®) und die anti-TNF Antikörper Adalimumab (Humira®), Infliximab (Remicade®), Golimumab (Simponi®) sowie Certolizumab Pegol (Cimzia®). Bei letzterem handelt es sich um ein pegyliertes Fab' Fragment eines anti-TNF Antikörpers. Etanercept wird wöchentlich, Adalimumab und Certolizumab alle 2 Wochen und Golimumab monatlich s.c. verabreicht. Infliximab wird als Infusion ca. alle 2 Monate gegeben.

Die Verträglichkeit der TNF-Hemmer ist sehr gut. Zu beachten ist jedoch ein erhöhtes allgemeines Infektionsrisiko. Im Speziellen ist auch das Risiko einer Reaktivierung einer Tuberkulose erhöht. Es ist deshalb ein Tbc Screening vor Therapiebeginn notwendig und falls positiv ist eine medikamentöse Prophylaxe (Isoniazid 300 mg/d für 9 Monate) indiziert.

Nicht alle Patienten sprechen auf eine Behandlung mit einem TNF-Hemmer an oder können wegen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht mit diesen Medikamenten behandelt werden. In diesen Fällen stehen weitere Biologika zur Verfügung, deren Wirkung bei RA mit Resistenz auf TNF-Hemmer nachgewiesen wurde. Es sind dies Rituximab (Mabthera®, anti-CD20 Antikörper, bewirkt B-Zelldepletion), Abatacept (Orencia®, CTLA-4 Fusionsprotein, bewirkt T-Zellkostimulationsblockade) und Tocilizumab (Actemra®, anti-IL-6-Rezeptor Antikörper, bewirkt IL-6 Blockade). Während Rituximab nur bei ungenügender Wirkung von TNF-Inhibitoren eingesetzt werden kann, sind Abatacept und Tocilizumab

TAB. 2 Zugelassene Biologika zur Behandlung der RA		
Wirkstoff	Markenname	Wirkungsprinzip
Etanercept	Enbrel®	löslicher TNF-Rezeptor
Infliximab	Remicade®	anti-TNF Antikörper
Adalimumab	Humira®	anti-TNF Antikörper
Golimumab	Simponi®	anti-TNF Antikörper
Certolizumab	Cimzia®	pegyliertes anti-TNF Fab'
Rituximab	Mabthera®	anti-CD20 Antikörper
Abatacept	Orencia®	T-Zellkostimulationsblocker (CTLA-4 Ig)
Tocilizumab	Actemra®	anti-IL-6 Rezeptor Antikörper

auch als erste Biologika bei ungenügender Wirkung von Methotrexat einsetzbar.

Die Basistherapie muss auf den individuellen Fall jedes Patienten massgeschneidert werden. Dafür sind regelmässige engmaschige Kontrollen der Krankheitsaktivität notwendig. Mit einer intensiven Ueberwachung des Krankheitsverlaufes und Anpassung der Therapie bei residueller entzündlicher Aktivität kann ein signifikant besseres Behandlungsergebnis erzielt werden [5]. Das Ziel einer Therapie ist heute eine vollständige Unterdrückung der Gelenkentzündung (Remission). Dies ist jedoch nur möglich wenn die Therapie begonnen wird, bevor grössere Gelenkschäden entstanden sind. Neuere Studien haben gezeigt, dass bei einem Teil der RA Patienten, die früh und aggressiv behandelt wurden, eine Remission erreicht werden konnte, die auch nach Absetzen der initialen TNF-Hemmertherapie erhalten blieb (6). Es scheint somit durchaus realistisch, teure Biologika nur vorübergehend zur Remissionsinduktion einzusetzen, sofern der Therapiebeginn früh genug erfolgt.

#### Prof. Dr. med. Diego Kyburz

Leitender Arzt  
Rheumaklinik – Universitätsspital Zürich  
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich  
Diego.Kyburz@usz.ch

#### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Die Therapie einer rheumatoiden Arthritis erfolgt interdisziplinär
- ◆ Eine medikamentöse Therapie mit Basismedikamenten ist in allen Fällen indiziert
- ◆ Ein möglichst früher Therapiebeginn verbessert die Prognose
- ◆ Das Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer Remission
- ◆ Methotrexat ist das Mittel der 1. Wahl. Bei ungenügender Wirkung kommt der Einsatz von Biologika in Frage wenn Risikofaktoren für einen destruirenden Verlauf vorliegen
- ◆ Eine mögliche Toxizität der Basismedikamente ist zu beachten. Regelmässige Laborkontrollen sind für die meisten Basismedikamente erforderlich. Bei TNF-Inhibitoren ist ein erhöhtes Tbc Risiko von Bedeutung

**Literatur:**

1. Lard LR et al.: Am J Med 2001 ;111 :446-451
2. Kyburz D et al.: Rheumatol 2011;50(6) :1106-1110
3. [www.rheuma-net.ch/Richtlinien](http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien) oder [www.rheuma-schweiz.ch](http://www.rheuma-schweiz.ch)
4. Klareskog et al.: Lancet 2004 ;363 :675-681
5. Grigor et al.: Lancet 2004 ;364 :263-269
6. Van der Kooij SM et al.: Ann Rheum Dis 2009;68:914-921