

Rheumatoide Arthritis

Entwicklung therapeutischer Optionen und aktuelle Strategien

Wie einst das «Wundermittel» Kortison werden zurzeit neue «Biologicals» wie die TNF- α -Hemmer als weiterer Durchbruch für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis gefeiert. Zahlreiche neue, vielversprechende Basistherapien stehen kurz vor ihrer Einführung. Dem Fernziel der Rheumatologie, einmal bei allen Arthritispatienten eine anhaltende Remission zu erreichen, rücken wir damit immer näher. Weiterhin vermögen wir aber kaum vorauszusagen, welche Patienten auf einzelne Substanzen ansprechen, welche nicht davon profitieren werden und mit welchen Nebenwirkungen der einzelne Patient rechnen muss.

ADRIAN FORSTER

Paläopathologische Untersuchungen belegen, dass die rheumatoide Arthritis (RA) eine «alte» Erkrankung ist. In Amerika wurden Skelette mit charakteristischen erosiven Knochenläsionen gefunden, welche aus dem 7. Jahrtausend v. Chr. datieren. Als nosologische Entität wurde die RA aber erst im 17. und 18. Jahrhundert beschrieben. Sie wurde abgegrenzt von anderen damals häufigen Gelenkerkrankungen wie Gicht und rheumatischem Fieber. Die erste detaillierte Beschreibung erfolgte 1800 als «Goutte asthénique primitive» durch A.J. Landré-Beauvais. Der heutige Begriff «rheumatoide Arthritis» wurde 1859 von A.B. Garrod geprägt. Histologisch charakterisierte 1878 A. Weichselbaum als Erster den synovialen Pannus (*Abbildung 1*). Pathogenetisch favorisierte man zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine zugrunde liegende Infektion, insbesondere auch einen Infektfokus.

Der erste therapeutische Meilenstein war die Einführung des von A. Eichengrün und F. Hoffmann entdeckten Aspirins (1899). Im Übrigen hatte sich die Behandlung auf physiotherapeutische und rehabilitative Massnahmen zu beschränken.

Die Entwicklung im 20. Jahrhundert

Diagnostisch brachte die Entdeckung des Rheumafaktors durch E. Waaler (1937) einen Durchbruch. Dieser Autoantikörper ist gegen den Fc-Teil der eigenen Immunglobuline gerichtet. 1957 wurden erstmals Klassifikationskriterien publiziert; deren Revision durch die American Rheumatism Association (Arnett et al. 1988) wird bis heute verwendet.

«Wundermittel» Kortison

In der Therapie brachte die Einführung der Glukokortikoide durch Ph. Hench einen Durchbruch (*Abbildung 2*). Der erste von ihm 1948 mit Kortison behandelte Patient hatte eine RA; es wurde von einer «Wunderwirkung» berichtet, aufgrund deren die Geschichte der Rheumatologie enthusiastisch in «BC» und «AC» («before cortisol» und «after cortisol») aufgeteilt wurde. Der französische Post-Impressionist Raoul Dufy war einer der ersten Patienten, welche die Wirkung erlebten (*Abbildung 3*). Die grosse Euphorie wurde aber bald durch die Entdeckung verheerender Nebenwirkungen wie zum Beispiel der steroidinduzierten Osteoporose gedämpft.

Merksätze

- Die Gelenkentzündung ist reversibel; der sekundäre Gelenkschaden ist irreversibel. Je früher die Basistherapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose.
- Das Fehlen von Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörpern schliesst eine RA nicht aus. Normalwerte von BSG und CRP schliessen eine aktive Arthritis nicht aus.
- Die Indikation zu einer Basistherapie ist bei jeder aktiven RA gegeben. Eine Monotherapie mit Steroiden ist obsolet.

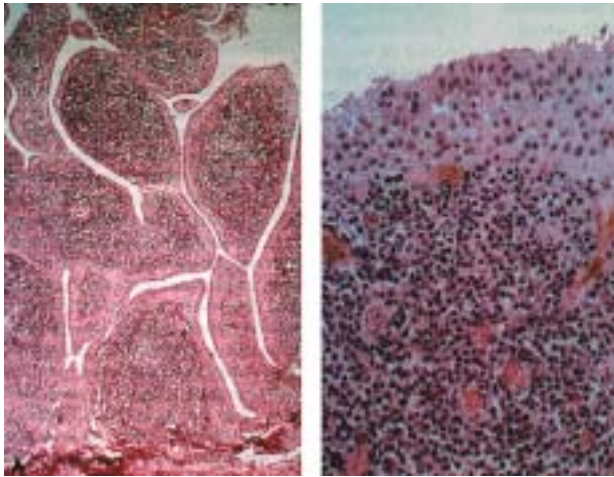


Abbildung 1: Beschreibung des synovialen Pannus durch A. Weichselbaum 1878

1950 wurde durch J.L. Hollander zum ersten Mal eine intraartikuläre Steroidinjektion vorgenommen; diese Therapiemodalität setzte sich aber erst durch, als kristalline Präparate verfügbar wurden. 1951 nahmen G. von Reis und A. Swensson zum ersten Mal eine Chemosynoviorthese mit Osmium vor; wegen der sehr starken lokalen Reaktionen konnte sich dieses Verfahren aber erst etablieren, als die gleichzeitige Steroidgabe eingeführt wurde. Später kam die Radiosynoviorthese mit beispielsweise ⁹⁰Yttrium hinzu.

NSAR kommen auf den Markt

Wegen der Nebenwirkungen der Steroide war die Entwicklung der nichtsteroidalen Antirheumatika zur symptomatischen Schmerztherapie sehr willkommen. 1949 wurde Phenylbutazon eingeführt, 1963 Indometacin, 1964 Mefenaminsäure, 1973 Naproxen, 1974 Diclofenac, danach folgten viele weitere und zuletzt die COX-2-Hemmer.

Gold, Methotrexat und weitere Substanzen werden als Basismedikamente entdeckt

Unter Annahme einer der RA zugrunde liegenden Tuberkulose wandte J. Forestier 1935 erstmals Gold als Basistherapie an. Auch die Entdeckung weiterer Basismedikamente erfolgte meistens mehr oder weniger zufällig, insbesondere auch die der Antimalarika: Im zweiten Weltkrieg bemerkten unter Malaria prophylaxe mit Quinacrin stehende amerikanische Soldaten eine Abnahme ihrer Arthritis Symptome. Gewisse her-



Abbildung 2: Anwendung des Kortisons durch Ph. Hench (rechts) 1948 an der Mayo-Klinik

kömmliche Basismedikamente wurden der Onkologie entlehnt, wie zum Beispiel Methotrexat und Leflunomid. 1985 wurden von verschiedenen Autoren die ersten klinischen Studien mit Methotrexat publiziert; noch heute gilt diese Substanz als Goldstandard der RA-Therapie. Die erste Kombinationstherapie wurde 1961 durch K. Sievers und L. Hurri beschrieben; sie umfasste Gold und Chloroquin.

Kurz vor der Jahrtausendwende

In den Neunzigerjahren wurden schliesslich die TNF- α -Hemmer entwickelt. Mit diesen biotechnologisch hergestellten Substanzen fanden erstmals gezielt aufgrund pathophysiologischer Erkenntnisse entwickelte Medikamente den Eingang in die Klinik.

1998 entdeckte G.A. Schellekens das zyklische zitruillierte Peptid als Antigen der für die RA hochspezifischen Anti-CCP-Antikörper.

Die Entwicklungen seit 2000

TNF- α -Inhibitoren

Im Jahr 2000 wurden die TNF- α -Hemmer Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®) für die Therapie der RA zugelassen. Wenig später erfolgte die Einführung von Adalimumab (Humira®). Die TNF- α -Hemmer stellen einen grossen Durchbruch für die Behandlung der RA dar. Auch bei Patienten, die ungenügend auf herkömmliche Basismedikamente wie zum Beispiel Methotrexat angesprochen haben, können sie die artikuläre Entzündungsaktivität ausgezeichnet supprimieren, und dies oft innerhalb kurzer Zeit. Daneben vermögen sie auch sehr rasch die systemische Entzündungsaktivität und die dadurch bedingten Allgemeinsymptome zu unterdrücken. Ihr antierosiver Effekt ist hervorragend, und bei vielen Patienten wird der destruktive Prozess nicht nur gebremst, sondern sogar ganz gestoppt. Demgegenüber steht eine im Allgemeinen gute Verträglichkeit.

Leider spricht aber etwa ein Drittel der mit TNF- α -Hemmern behandelten Patienten unzureichend an. Auch nach optimalem Anpassen der Begleittherapie mit herkömmlichen Basismedikamenten bleibt die Suppression der Krankheitsaktivität manchmal ungenügend. Zudem dürfen TNF- α -Hemmer bei Patienten mit Infektgefährdung nur mit Zurückhaltung eingesetzt werden, da sie das Risiko für Infekte mit insbesondere auch opportunistischen Erregern leicht erhöhen. Nicht zuletzt muss auf die hohen Kosten dieser aufwendig hergestellten Substanzen verwiesen werden.

Anti-CD20-Antikörper

2006 wurde als weitere biologische Substanz der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) eingeführt. Dieser richtet sich gegen B-Zellen mit dem Oberflächenmarker CD20. In der Onkologie wird Rituximab bereits seit Längerem mit grossem Erfolg in der Therapie von B-Zell-Lymphomen eingesetzt. Bei der RA führt Rituximab zu einer vorübergehenden B-Zell-Depletion und zu einem Abfall der Titer von Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörpern. Das klinische Ansprechen tritt nur



Abbildung 3: «La Cortisone» von Raoul Dufy

sehr langsam ein mit einem Maximum nach etwa vier bis fünf Monaten; hingegen hält die Wirkung von zwei in kurzem Abstand gegebenen Infusionen oft über mehr als ein Jahr an. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass Rituximab auch bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf TNF- α -Hemmer ausgezeichnet wirken kann. Zudem erzielt es eine gute antierosive Wirkung.

Weitere «Biologicals»

Die Entwicklung weiterer Biologicals wird rasch vorangetrieben, und es stehen bereits mehrere Folgesubstanzen kurz vor ihrer klinischen Einführung.

Abatacept (Orencia®) wurde 2007 zugelassen. Dieses rekombinante Fusionsprotein ist aus CTLA4 (CD152) und einem Immunglobulinstamm zusammengesetzt. Es blockiert spezifisch einen Schritt der T-Zell-Aktivierung. Gegenüber früher versuchten Strategien gegen T-Zellen verspricht dieses Behandlungsprinzip mehr, weil nur eine Inaktivierung stimulierter T-Zellen und nicht eine mit Nebenwirkungen verbundene Zytolyse erzielt wird.

Ebenfalls kurz vor der Einführung steht Tocilizumab, ein humanisierter Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, welcher sowohl an löslichen wie auch an membrangebundenen Interleukin-6-Rezeptor bindet. IL-6 kann dadurch keine entzündungsfördernde Wirkung mehr auf die Zelle ausüben. Tocilizumab wird bereits in Japan mit Erfolg zur Behandlung der RA eingesetzt.

Stand der Therapie heute

Frühe Diagnose

Bei der RA beginnt die entzündungsbedingte Gelenkerstörung sehr früh im Krankheitsverlauf, nämlich oft schon in den ersten Monaten. Die Gelenkschäden (Sekundärarthrosen) sind irreversibel: Wenn sie einmal aufgetreten sind, können sie auch mit einer adäquaten Basistherapie nicht mehr rückgängig

gemacht werden (Abbildung 4 und 5). Zudem wurde wiederholt gezeigt, dass das Ansprechen auf Basismedikamente umso besser ist, je früher diese eingesetzt werden. Insbesondere kann das mit den heutigen Therapiemöglichkeiten durchaus realistische Ziel einer anhaltenden Vollremission leichter früh als spät im Verlauf erreicht werden. Dem frühzeitigen Stellen der Diagnose kommt deswegen eine grosse Bedeutung zu.

Die Diagnose wird aufgrund des Zusammentreffens der typischen Symptome, des Gelenkbefallsmusters und der Zusatzuntersuchungen gestellt, was zu Beginn der Erkrankung viel Erfahrung fordert. Insbesondere lässt sich eine RA nie aufgrund einzelner Labor- oder Röntgenbefunde diagnostizieren. Das Routinelabor mit Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktivem Protein (Normalwerte schliessen eine RA aber nicht aus) ist zu ergänzen durch Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper und antinukleäre Antikörper. Der Rheumafaktor ist nicht spezifisch für die RA, beispielsweise findet man ihn auch oft bei Kollagenosen und chronischen Infekten. Zu Beginn ist der Rheumafaktor nur bei etwa einem Drittel der Patienten positiv, im Verlauf lässt er sich schliesslich aber bei drei Viertel der Patienten nachweisen. Die Anti-CCP-Antikörper sind im Gegensatz zum Rheumafaktor sehr spezifisch für eine RA. Ihre Sensitivität ist aber nicht hoch; sie lassen sich im Verlauf nur bei knapp zwei Drittel der Patienten nachweisen.

Das gemeinsame Vorhandensein von Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörpern ist hochspezifisch für eine RA, was insbesondere auch bei einem atypischen klinischen Bild gilt. Mit herkömmlichen Röntgenaufnahmen können Erosionen leider erst relativ spät im Verlauf identifiziert werden. Gelegentlich ist deswegen das MRI hilfreich, mit welchem nach einer

Chronologie der Meilensteine für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis

1800	detaillierte Beschreibung des Krankheitsbildes
1859	Begriff «rheumatoide Arthritis»
1878	histologische Beschreibung des Pannus
1899	Aspirin
1935	Gold (erste Basistherapie)
1940	Rheumafaktor wird entdeckt
1948	systemische Glukokortikoid-Therapie
1949	Phenylbutazon (erstes NSAR)
1950	intraartikuläre Steroidinjektion
1951	Synoviorthese mit Osmium
1957	Klassifikationskriterien
1961	Gold plus Chloroquin (erste Kombinationstherapie)
1985	Methotrexat
1998	Anti-CCP-Antikörper werden entdeckt
2000	Etanercept und Infliximab (erste TNF- α -Hemmer)
2006	Rituximab
2007	Abatacept



Abbildung 4: Destruktion bei rheumatoider Arthritis: Erosion und Gelenkraumverschmälerung eines Fingergrundgelenkes



Abbildung 5: Destruktion bei rheumatoider Arthritis: Subluxationen der Fingergrundgelenke

Krankheitsdauer von nur drei Monaten bereits bei einem Drittel der Patienten Früherosionen nachgewiesen werden können. Ähnliches gilt auch für die Arthrosonografie, falls diese von einem erfahrenen Untersucher vorgenommen wird.

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. Es ist auf eine gute interdisziplinäre Abstimmung der Behandlungsmassnahmen zu achten, insbesondere auch in der Zusammenarbeit von Grundversorger und Rheumatologe.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Sie werden aufgrund ihrer ausgezeichneten analgetischen Wirkung sehr häufig angewandt, oft über viele Jahre. Sie wirken aber nur symptomatisch und können den Krankheitsverlauf nicht beeinflussen. Hauptproblem ist ihre Toxizität, insbesondere im Gastrointestinaltrakt.

Glukokortikoide

Der starke und rasch eintretende entzündungshemmende Effekt der Glukokortikoide verleitet dazu, diese Substanzen längerfristig in höherer Dosierung anzuwenden, was die bestens

bekanntes und häufig irreversibles schweren Nebenwirkungen bedingt wie zum Beispiel eine Osteoporose mit Frakturen. Deswegen gilt eine Monotherapie mit Glukokortikoiden heute als obsolet. Glukokortikoide sind nur indiziert für die kurzfristige überbrückende Anwendung bis zum Wirkungseintritt der Basismedikamente und für den langfristigen niedrig dosierten Einsatz, falls mit Basismedikamenten keine vollständige Suppression der Krankheitsaktivität erreicht werden kann. Falls der entzündliche Befall einzelner Gelenke im Vordergrund steht, sind intraartikuläre Injektionen kristalliner Steroide sinnvoll. Der Stellenwert der Glukokortikoide wird kurz gefasst durch die folgenden drei Punkte definiert:

- überbrückende Anwendung bis zum Wirkungseintritt der Basismedikamente
- niedrig dosierte Dauertherapie (Prednison ≤ 7,5 mg/Tag), falls Basistherapie allein ungenügend wirksam
- intraartikuläre Injektionen, falls Befall einzelner Gelenke im Vordergrund.

Basismedikamente

Für eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität sind Basismedikamente unabdingbar. In geübten Händen sind sie viel weniger toxisch als Glukokortikoide und nichtsteroidale Antirheumatika. Ihre Wirkung setzt meistens erst nach einer Latenz von mehreren Wochen bis Monaten ein. Sie reduzieren nicht nur die Entzündungssymptome, sondern sie können auch den erosiv-destruktiven Prozess bremsen und ihn im Idealfall sogar ganz zum Stillstand bringen. Das Abstimmen der Basistherapie 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 Palette der Basismedikamente wird immer grösser, dazu zählen:

- Methotrexat
- Leflunomid (Arava®)
- Sulfasalazin (Salazopyrin® EN)
- Antimalarika (z.B. Plaquenil®)
- Minocyclin (Minocin®)
- Aurothiomalat (Taufedon®)
- Ciclosporin (Sandimmun Neoral®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)
- Rituximab (MabThera®)
- Abatacept (Orencia®).

Heute kann für die meisten Patienten eine gut wirksame und verträgliche Medikation gefunden werden. Unter Anwendung der im Folgenden diskutierten Kombinationstherapien ist das Ziel einer anhaltenden Vollremission realistisch geworden.

Kombinationstherapien

Bei Patienten mit starker Krankheitsaktivität hat sich in den letzten Jahren die Strategie des gleichzeitigen Einsatzes mehrerer Basismedikamente durchgesetzt. Am häufigsten wird mit Methotrexat kombiniert, zum Beispiel Sulfasalazin, Antimala-

rika, Leflunomid oder TNF- α -Hemmer (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 erwartet werden. Dies erlaubt, zur Erzielung einer bestimmten Wirkung die Dosierung der Einzelsubstanzen geringer zu halten, wodurch diese mit weniger Nebenwirkungen behaftet sind. Kombinationstherapien erfordern aber viel Erfahrung, insbesondere auch hinsichtlich der Überwachungsmassnahmen. Durch geschicktes Zusammenstellen der Einzelkomponenten gelingt es oft, eine ausgezeichnete Suppression der Krankheitsaktivität zu erreichen, ohne dass wesentliche Nebenwirkungen hinzunehmen sind.

Überwachung und Anpassung der Therapie

Für einen Erfolg der Therapie ist eine kontinuierliche Überwachung und Anpassung der Medikamente unter Leitung eines Facharztes für Rheumatologie unabdingbar. Am besten erfolgt dies im Rahmen eines Qualitätsmanagements, wofür in der Schweiz das SCQM (Swiss Clinical Quality Management) zur Verfügung steht (www.scqm.ch). Im SCQM wird der Verlauf der Entzündungsaktivität, der Gelenkschädigung und der Krankheitsauswirkungen standardisiert durch Fragebögen erfasst, welche regelmässig von Patient und Rheumatologe ausgefüllt 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, sehr gut praktikabel und erfreut sich sowohl in Kliniken als auch bei niedergelassenen Rheumatologen zunehmender Beliebtheit (Abbildung 6).

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

Prophylaxe und Therapie von Begleiterkrankungen

Die wichtigsten Begleiterkrankungen sind Osteoporose und Arteriosklerose. Zur Prophylaxe einer Demineralisierung unter Dauersteroidtherapie werden Bisphosphonate dann eingesetzt, wenn eine mittelschwere bis schwere Osteopenie vorliegt. Bisphosphonate sind also nicht erst bei Nachweis einer Osteoporose indiziert.

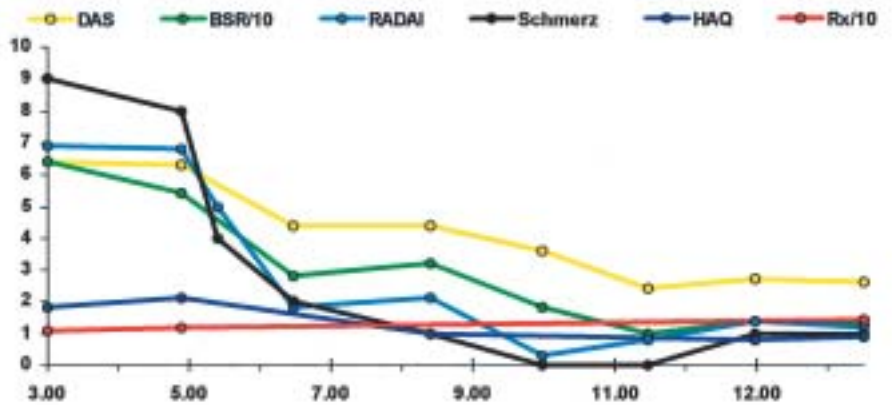


Abbildung 6: Swiss Clinical Quality Management (SCQM): Beispiel mit Remission unter Anti-TNF-Therapie. DAS: Disease Activity Score (DAS28), BSR/10: Blutsenkungsreaktion (mm/h)/10, RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index, HAQ: Health Assessment Questionnaire, Rx/10: Modifizierter Ratingen-Score/10

Wohl zufolge der systemischen Entzündungsaktivität kommt es bei der RA zu einer Beschleunigung der Arterioskleroseentwicklung. Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind kardiovaskuläre Ereignisse drei- bis viermal häufiger. Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Hypercholesterinämie sind deswegen gezielt zu suchen und aggressiv anzugehen.

Zukunftsperspektiven

Zahlreiche hochwirksame Basistherapien stehen kurz vor ihrer Einführung. Dem Fernziel der Rheumatologie, einmal bei allen Arthritispatienten eine anhaltende Remission zu erreichen, rücken wir damit immer näher. Weiterhin vermögen wir aber kaum vorauszusagen, welche Patienten auf einzelne Substanzen ansprechen und welche nicht davon profitieren werden. Zu wenig ist auch bekannt, welche Patienten Nebenwirkungen erleiden werden. Eines der Hauptziele der Rheumatologie ist, durch Analyse von Biomarkern im Blut oder Synovialgewebe voraussagen zu können, auf welche Substanzen ein individueller Patient am besten anspricht. Zudem sind von pharmakogenetischen Untersuchungen Hinweise auf das Risiko von Nebenwirkungen zu erhoffen. ■

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Adrian Forster
Klinikdirektor und Chefarzt Rehabilitation
Thurgauer Klinik St. Katharinental
8253 Diessenhofen
E-Mail: adrian.forster@stgag.ch

Interessenkonflikte: keine