

Rheumatoide Arthritis

Gezielte pharmakologische Interventionen können die Gelenkzerstörung minimieren

POSTGRADUATE MEDICINE

Neue Medikamente haben die Therapie der rheumatoiden Arthritis sehr viel aussichtsreicher und hoffnungsvoller gemacht. Daneben behält aber die physikalische Therapie ihren äusserst wichtigen Platz.

Die rheumatoide Arthritis ist ein chronisches systemisches Leiden mit artikulären und extraartikulären Erkrankungsmanifestationen. Wegweisendes Merkmal ist eine symmetrische entzündliche Polyarthrit der kleinen Gelenke. Charakteristischer Laborbefund ist ein positiver Rheumafaktor, also zirkulierende Autoantikörper gegen den F_c-Abschnitt von Immunglobulin G. Patienten mit hohen Rheumafaktortitern haben eher Rheumaknoten, typische histologische Gelenkläsionen und extraartikuläre Manifestationen, die verschiedene Organsysteme im ganzen Körper betreffen können (Tabelle 1). Die Ursachen der rheumatoiden Arthritis sind unbekannt, aber es ist von einer genetischen Prädisposition bei verschiedenen HLA-DR4-Genotypen auszugehen. Die hier nicht näher diskutierte Diagnose beruht auf den typischen klinischen Labor- und Röntgenzeichen. Heute gibt es effektive Therapien für die rheumatoide

Arthritis, und die allgemeine Expertenmeinung geht dahin, dass die Diagnose möglichst früh gestellt und eine aggressive Therapie mit mehreren Medikamenten rasch einzusetzen hat, betonen Eleanor Anderson Williams und Kenneth H. Fye in ihrer kurzen Übersicht in «Postgraduate Medicine». Ziel müsse es sein, den Krankheitsprozess innert zweier Jahre maximal unter Kontrolle zu bringen, um irreversible Schäden vorzubeugen.

Andere Gelenksaffektionen – zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes, Arthropathie nach Parvovirus-B19-Infektion, Kryoglobulinämie, selbst Hepatitis-B oder Hepatitis-C-Infektion – können ebenfalls eine symmetrische Entzündung der kleinen proximalen Gelenke hervorrufen, die einer rheumatoide Arthritis ähnlich erscheinen kann. Zu den Erkennungsschwierigkeiten gehört aber auch, so Williams und Fye, dass kein einzelner klinischer oder Laborbefund die Diagnose beweisen kann. Der Rheumafaktor lässt sich zwar bei 80 Prozent der Patienten nachweisen, kann aber auch bei etlichen anderen Affektionen – bakterielle Endokarditis, gewisse Kryoglobulinämien, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus und postvirale Arthropathien – positiv ausfallen. Die Titerverläufe bei positivem Rheumafaktor korrelieren jedoch mit dem Schweregrad und der Wahrscheinlichkeit extraartikulärer Manifestationen.

Extraartikuläre Manifestationen

Extraartikuläre Erscheinungen können dem Beginn der Gelenksymptome vorangehen, erinnern die Autoren. Prädiktoren für die Entwicklung extraartikulärer Manifestationen sind schwerer Gelenkbefall, positive antinukleäre Antikörper, IgA- (aber nicht IgG- oder IgM-) Rheumafaktor,

Merk-sätze

- Die allgemeine Expertenmeinung geht dahin, dass die Diagnose der rheumatoiden Arthritis möglichst früh gestellt wird und eine aggressive Therapie mit mehreren Medikamenten rasch einzusetzen hat.
- Extraartikuläre Erscheinungen können dem Beginn der Gelenksymptome vorangehen.
- Methotrexat (nicht Kortikosteroide!) ist heute Eckpfeiler der Pharmakotherapie bei rheumatoider Arthritis.
- Das Spektrum der krankheitsmodifizierenden Antirheumatika hat durch gezielt gegen Zytokine wirkende Medikamente eine wichtige Bereicherung erfahren.
- Auch mit den neuen Medikamenten gegen rheumatoide Arthritis hat die physikalische Therapie ihren äusserst wichtigen Platz im Behandlungskonzept behalten.

Rheumaknoten und gewisse HLA-DR-Haplotypen.

Die charakteristischste *Hautmanifestation* ist der Rheumaknoten. Man nimmt an, dass es sich initial um eine Entzündung kleiner Gefässe handelt, die bei der reifen Läsion zu einer zentralen Nekrose führt, umgeben von Histiozyten in Palisadenanordnung, zellreichem Bindegewebe und Entzündungszellen. Der Durchmesser

Rheumatoide Arthritis

Tabelle 1: **Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis**

Kutan	Emphysem	Vaskulär
Erythema nodosum	Interstitielle Fibrose	Kutane Arteriitis
Livedo reticularis	Krikoarytänoid-Arthritis	Kutane Vaskulitis der kleinen Gefässe
Lobäre Pannikulitis	Pleuritis mit oder ohne Erguss	Polyarteritis-nodosa-ähnliche systemische Vaskulitis
Pyoderma gangraenosum	Rheumatoide Nodulose	
Rheumaknoten		
Sweet-Syndrom	Hämatologisch	Neurologisch
	Felty-Syndrom	Atlas-Axis-Instabilität
Okulär	Hypergammaglobulinämien	Mononeuritis multiplex
Episkleritis	Grosse, granuläre Lymphozyten	Polyneuropathien
Hornhautulzera	Lymphom	
Keratoconjunctivitis sicca	Normochrome normozytäre Anämie	Kardial
Skleritis	Thrombozytose	Kardiomyopathie
Skleronoduläre Erkrankung		Perikarditis
	Renal	Klappenerkrankung
Respiratorisch	Amyloidose	
Bronchiolitis obliterans	Azotämie	
Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie	Interstitielle Nephritis	
	Papillennekrose	

kann von wenigen Millimetern bis zu wenigen Zentimetern reichen. Typische Lokalisationen sind unter der Haut liegende, prominente Knochenabschnitte, Sehnen oder Areale mit anhaltender Traumatisierung oder Druckeinwirkung. Rheumaknoten können aber überall im Körper vorkommen und so verschiedenste extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis hervorrufen. Die Livedo reticularis ist eine fleckige, erythematöse Hautverfärbung aufgrund einer obliterierenden kutanen Kapillarerkrankung, die manchmal mit einem Antiphospholipid-Antikörpersyndrom assoziiert ist.

Die rheumatoide Arthritis ist auch eine der Ursachen eines Pyoderma gangraenosum und des Sweet-Syndroms, einer anderen neutrophilen Dermatose, die eher bei myeloproliferativen Syndromen, Virusinfektionen oder im Rahmen von Medikamentenreaktionen vorkommt.

Die häufigsten *Augenprobleme* bei rheumatischer Arthritis verursacht die Keratoconjunctivitis sicca im Rahmen eines Sjögren-Syndroms. Bei Patienten ohne Sjögren-Syndrom liegt am häufigsten eine Episkleritis vor, die als relativ asymptomatische

Infektion keiner spezifischen Therapie bedarf.

Häufigste *respiratorische* Manifestation ist die Pleuritis. Eine asymptomatische Pleura-beteiligung kann bei bis zu 40 Prozent der seropositiven Patienten mit rheumatoider Arthritis vorliegen. Der Pleuraerguss ist typischerweise proteinreich und glukosearm mit weniger als 5000/μl Leukozyten. Eine interstitielle Lungenbeteiligung ist bei Männern häufiger als bei Frauen. Patienten mit rheumatoider Arthritis neigen eher zu Erkrankungen der kleinen Atemwege und zu Emphysem, auch wenn sie keine immunosuppressive Therapie erhalten. Darüber hinaus können jedoch verschiedene in der Therapie eingesetzte Medikamente (Methotrexat, Gold, Penicillamin, Cyclophosphamid) interstitielle Lungenerkrankungen hervorrufen. Röntgenbilder sind für den Nachweis früher oder subtiler interstitieller Lungenveränderungen zu wenig sensitiv. Man wird also bei der Abklärung von Atembeschwerden auf Lungenfunktionstests, Computertomogramm, bronchoalveoläre Lavage oder Echokardiografie zurückgreifen müssen. Eine Krikoarytänoid-Arthritis

kann zur Stimmbanddysfunktion mit Heiserkeit und inspiratorischem Stridor führen.

Wichtigste *hämatologische* Manifestation bei chronischer rheumatoider Arthritis ist eine normochrome normozytäre Anämie. Eine Mehrheit der Patienten leidet daran. Daneben können sie aber auch noch einen Eisen-, Folsäure oder Vitamin-B₁₂-Mangel haben. Am ehesten bei seropositiven Patienten mit Rheumaknoten entwickelt sich ein Felty-Syndrom, also die Triade von chronischer, oft subklinischer Polyarthrit, Neutropenie und Splenomegalie, allenfalls begleitet von Lymphknotenschwellungen, Thrombozytopenie und Beinulzera. Bei einer Untergruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis fallen im peripheren Blutbild und im Knochenmark grosse granuläre Lymphozyten auf. Als unspezifischer Entzündungsindikator ist die Blutsenkungsreaktion bei rheumatoider Arthritis gewöhnlich erhöht, viele Forscher halten jedoch das C-reaktive Protein für ein besseres Mass der Krankheitsaktivität. Unabhängig von einer immun-suppressiven Behandlung ist bei von rheumatoider Arthritis Betroffenen das

Rheumatoide Arthritis

Tabelle 2:
**Krankheits-
modifizierende
Antirheumatika**
(Disease Modifying Antirheumatic
Drugs: DMARD)

Gold: oral: Auranofin (Ridaura®); ad inj.:
Natriumaurothiomalat (Tauredon®)
Ciclosporin: Sandimmun Neoral®,
Ciclosol®
Azathioprin: Azarek®, Imurek®
Cyclophosphamid: Endoxan®
Hydroxychloroquin: Plaquenil®
Sulfasalazin: Salazopyrin®
Methotrexat: div. Generika
Minocyclin: Minocin®
Leflunomid: Arava®
Anakinra: Kineret®
Adalimumab: Humira®
Etanercept: Enbrel®
Infliximab: Remicade®

Risiko für Lymphome zwei- bis dreifach erhöht, hingegen besteht keine Assoziation zu nichtlymphoiden Neoplasien.

An sich sind *Nierenerkrankungen* bei rheumatoider Arthritis selten, stellen Williams und Fye fest. Kommt es zu einer Nierenschädigung, steht sie oft mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Kryoglobulinämie oder Vaskulitis in Zusammenhang. Nach lang dauernder Krankheit kann sich eine sekundäre renale Amyloidose entwickeln. Eine Vaskulitis der kleinen Gefäße, die zu Infarzierungen der Fingerspitzen führt, kann sich bei bis zu 30 Prozent der seropositiven Patienten entwickeln. Gelegentlich ist auch eine nekrotisierende Arteriitis mit Malleolarulzera zu beobachten. Eine nekrotisierende arterielle Gefäßbeteiligung, die von einer Polyarteriitis nodosa nicht zu unterscheiden ist, kommt besonders bei Männern mit hohen Rheumafaktortitern, erosiver Erkrankungsform und extraartikulären Manifestationen vor. Thorakal- und Lumbalabschnitte der Wirbelsäule bleiben bei rheumatoider Arthritis im Allgemeinen ausgespart, hingegen ist eine Beteiligung des Atlantoaxialgelenks häufig. Hier besteht ein erhebliches

Risiko der Kompression des Halsmarks. Neu aufgetretene Nackenschmerzen, Muskelschwäche, Gangunsicherheit rufen nach radiologischer Abklärung. Bei Dysästhesien die Wirbelsäule hinunter und in die Arme (Lhermitte-Zeichen) muss die Halswirbelsäule dringend chirurgisch stabilisiert werden. Nervenkompressions-syndrome (N. medianus, ulnaris, tibialis posterior) können Folge einer lokalen Synovialschwellung sein.

Bei einer Mehrheit der seropositiven Patienten kommt es zu einer *kardialen* Beteiligung, wobei die Perikarditis am häufigsten ist. Sie verläuft oft asymptomatisch, Perikarderguss und akute oder chronische Perikarditis mit Herztamponade sind aber eine Gefahr. Die restriktive Perikarditis bei rheumatoider Arthritis spricht schlecht auf eine medikamentöse Therapie an und erfordert im Allgemeinen eine Perikardektomie. Die Ausbildung rheumatischer Knoten kann zu Klappeninsuffizienzen führen.

Therapie

Fortschritte der Therapie haben die Langzeitaussichten für Patienten mit rheumatoider Arthritis dramatisch verändert, schreiben die beiden amerikanischen Rheumatologen: «Es ist jetzt klar, dass frühe Diagnose und anschließende Behandlung mit Medikamentenkombinationen den Schmerz, die Gelenkerstörung und die extraartikulären Komplikationen der rheumatoiden Arthritis minimieren oder sogar verhüten können.» Das umfassende Behandlungsprogramm stützt sich auf Arzneimittel zur Dämpfung der Entzündung (Tabelle 2), physikalische Therapie zur Erhaltung der Funktion und chirurgische Eingriffe zur Verhütung und Korrektur von Deformitäten, wenn diese trotz aggressiver medikamentöser Therapie auftreten.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Soweit sie über die Prostaglandinproduktion vermittelt ist, können nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) auch bei rheumatoider Arthritis gegen die Entzündung wirken. Von den neueren spezifischen COX-2-Hemmern darf man sich im Ver-

gleich zu den älteren, nichtselektiven NSAR weniger Nebenwirkungen versprechen, allerdings mit höheren Kosten, so Williams und Fye. Für sich allein bieten NSAR aber gewöhnlich bei rheumatoider Arthritis keine ausreichende Linderung.

Kortikosteroide

Orale Kortikosteroide waren während vier Jahrzehnten der Hauptpfeiler der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Durch Hemmung der Entzündungskaskade bieten sie rasche symptomatische Linderung und offenbar auch eine bescheidene Abnahme der radiologisch dokumentierbaren Krankheitsprogression. Sie können zur Behandlung akuter Exazerbationen und als Beitrag zur langfristigen Kontrolle eingesetzt werden. Der Langzeiteinsatz ist aber durch die vielen, gefürchteten Nebenwirkungen belastet. Lokale Kortikosteroid-Injektionen sind zur Linderung von Schmerzen und Schwellungen bei lokalisierter Gelenk- oder Weichteilentzündung hilfreich.

DMARD

Heute wird generell der Einsatz von zwei oder drei krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease Modifying Antirheumatic Drugs: DMARD) befürwortet, denn Kombinationen sind effektiver und werden eher besser vertragen als Monotherapien, erklären Williams und Fye. Eckpfeiler der antientzündlichen Therapie ist heute *Methotrexat* (in Kombination mit Folsäure, um oralen Ulzera vorzubeugen). Knochenmarksuppression und Lebertoxizität sind bei den in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzten Dosen selten. Trotzdem sind bei Langzeittherapie die entsprechenden Laborparameter regelmässig zu kontrollieren.

Hydroxychloroquin (Plaquenil®), *Sulfasalazin* (Salazopyrin®) und das Antibiotikum *Minocyclin* (Minocin®) sind Wirkstoffe mit unklarem Wirkungsmechanismus, die oft in Kombination mit Methotrexat zur Anwendung kommen.

Leflunomid (Arava®), ein Pyrimidinantagonist, kann bei Patienten eingesetzt werden, die auf Methotrexat nicht ansprechen oder es nicht vertragen. Dabei muss

Rheumatoide Arthritis

ein sorgfältiges Monitoring hinsichtlich Knochenmarksuppression und Hepatotoxizität erfolgen.

Azathioprin (Azarek®, Imurek®), *Ciclosporin* (Sandimmun Neoral®, Ciclosol®), *Mycophenolat* (Myfortic®), parenterales oder orales *Gold* (Ridaura®, Tauredon®) und *Penicillamin* (Mercaptyl®) sind mit unterschiedlicher Erfolgsrate und Toxizität zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt worden.

Die Mediatoren von Entzündung und Gelenkschädigung umfassen mehrere Zytokine, zum Beispiel Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha). Die Entwicklung von Therapeutika, die diese wichtigen Zytokine als Ziel haben, hat zu Medikamenten geführt, die die klinische und radiologische Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder zu verhindern scheinen. Heute sind drei *TNF-alpha-Antagonisten* verfügbar: Etanercept, Infliximab und Adalimumab.

Etanercept (Enbrel®) ist ein blockierendes Protein, das sich an löslichem TNF-alpha bindet und so dessen Anlagerung an die TNF-alpha-Rezeptoren der Zelloberfläche verhindert. Die Verabreichung erfolgt über subkutane Injektion zweimal pro Woche. Lokale Reaktionen und leichte Infektionen der oberen Atemwege sind häufige Nebenwirkungen.

Infliximab (Remicade®), ein chimärer human-muriner monoklonaler Antikörper, blockiert TNF-alpha und wird als intravenöse Kurzinfusion in Kombination mit Methotrexat eingesetzt. Nach drei Aufsättigungsinfusionen in kürzeren Abständen beträgt das Intervall für die Erhaltungstherapie acht Wochen. Leichtere Infusionsnebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen und Nausea, schwere Reaktionen Brustschmerz, Dyspnoe, Hypotonie und

Urtikaria oder andere Hypersensitivitäts-Sofortreaktionen.

Adalimumab (Humira®), der neueste TNF-alpha-Antagonist, ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper und wird zweiwöchentlich subkutan appliziert. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) gilt als Kontraindikation für alle TNF-alpha-Antagonisten. Die Langzeitverabreichung von Anti-TNF-alpha-Medikamenten kann zur Entwicklung von Autoantikörpern führen. Unter Infliximab sind Antikörper bei hohen Dosierungen seltener. Auch die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat vermag die Autoantikörperbildung zu vermindern. Auch gegen Etanercept kommen Antikörper vor, ihre klinische Bedeutung ist unklar. Unter Anti-TNF-alpha-Therapie sind antinukleäre Antikörper und seltener Anti-double-stranded-DNA-Antikörper beobachtet worden, ein klinischer Lupus ist aber selten. Hingegen wurde unter Anti-TNF-alpha-Therapien über demyelinisierende Erkrankungen (im Sinne einer multiplen Sklerose) berichtet.

Die TNF-alpha-Antagonisten prädisponieren die Behandelten zu einer Vielzahl von Infektionen: Staphylokokken-Sepsis, atypische bakterielle und Pilzinfektionen sowie (wieder aufflammende) Tuberkulose. Vor Therapiebeginn sehen die Behandlungsrichtlinien daher eine Abklärung hinsichtlich Tuberkulose vor.

Anakinra (Kineret®, bisher in der Schweiz nicht eingeführt) ist ein Interleukin-1-Antagonist, der täglich als subkutane Injektion verabreicht wird. Anakinra sollte wegen der Gefahr einer ausgeprägten Immunsuppression nicht zusammen mit TNF-alpha-Antagonisten eingesetzt werden. Häufigste Nebenwirkung sind lokale Reaktionen am Injektionsort.

Nichtpharmakologische Therapie

Abschliessend erinnern die Autoren daran, dass auch mit neuen Medikamenten gegen rheumatoide Arthritis die physikalische Therapie ihren äusserst wichtigen Platz im Behandlungskonzept behalten hat. Sie bietet Schmerzlinderung und erlaubt dank verschiedenster Übungen den Erhalt der Gelenkbeweglichkeit und Muskelkraft ohne Verschlechterung der Krankheitsaktivität. Nützlich sind auch aerobe Trainingsarten wie Gehen, Schwimmen sowie Radfahren auf entsprechenden Geräten.

Heute sind auch viele chirurgische Verfahren erprobt, die zu Schmerzbekämpfung und Wiederherstellung gestörter Funktion und Mobilität beitragen. Bei ausgewählten Patienten mit unkontrollierbarem Schmerz oder schwerer Funktionseinschränkung können heute Gelenktotalprothesen an Schulter, Ellbogen, Händen, Hüfte, Knie und Sprunggelenk Hilfe bringen. ●

Eleanor Anderson Williams, Kenneth H. Fye (Division of Rheumatology, University of California, San Francisco/USA): Rheumatoid arthritis. Postgrad Med 2003; 114, No. 5: 19–28.

Halid Bas

Interessenlage: Die Autoren der Originalpublikation deklarieren keine Interessenkonflikte.