

Aktuelle Therapien bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Zahlreiche Neuerungen prägen das Bild der internistischen Rheumatologie. So gibt es neue Therapieleitlinien unter anderem für die rheumatoide Arthritis, die Spondyloarthritiden (Spa), die Arthritis psoriatica (PsA), und das Konzept der zielgerichteten Therapie (treat to target) wurde entwickelt. Einige neue Therapeutika erweitern zudem die Behandlungsoptionen bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Im Folgenden werden die neuen Therapiemöglichkeiten dargestellt.

Jens Gert Kuipers

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) manifestiert sich zumeist im mittleren Lebensalter, Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen. Unbehandelt führt die RA zu Gelenkdestruktion, Immobilität und verkürzter Lebenserwartung. Das Therapieziel ist die Remission oder eine geringstmögliche

Krankheitsaktivität. Hierzu sollte eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD = Disease-modifying antirheumatic drugs) schon bei Diagnosestellung der RA begonnen werden. Die neuen, 2010 entwickelten ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA zielen daher darauf, möglichst früh diejenigen Synovialitiden zu identifizieren, die chronifizieren und/oder mit Gelenkschäden

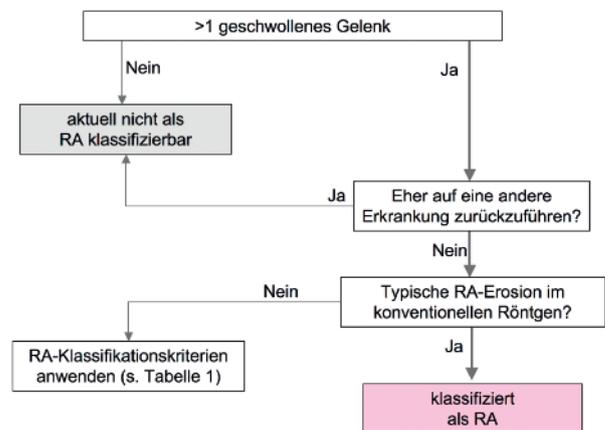


Abbildung 1: Vor Gebrauch der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis (RA) müssen andere Diagnosen ausgeschlossen werden.

MERKSÄTZE

- ❖ Grundsätzlich wird innerhalb definierter Zeiträume ein Therapieansprechen angestrebt. Bei fehlendem Therapieansprechen sollte die nächste Therapiestufe beschriftet werden.
- ❖ Bei rheumatoider Arthritis (RA) ist Methotrexat das wichtigste Medikament, das bei nicht ausreichender Wirksamkeit mit konventionellen Substanzen oder Biologika kombiniert wird.
- ❖ Bei Arthritis psoriatica (PsA) bedarf es eines stadien- und befallsadaptierten Vorgehens von nicht steroidalen Antiphlogistika über Methotrexat, Leflunomid oder Sulfasalazin bis zu den Biologika.
- ❖ Bei Spondyloarthritiden stehen weiterhin die nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAID/Coxibe) im Mittelpunkt. Bei Versagen von NSAID/Coxiben werden bei primär axialem Befall TNF-alpha-Blocker eingesetzt, bei peripherem Gelenkbefall darüber hinaus auch Sulfasalazin oder Methotrexat.

Tabelle 1:

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis

Synovialitis		Serologie (RF und anti-CCP)	
1 mittelgroßes bis großes Gelenk	0 Punkte	Autoantikörper negativ	0 Punkte
1-10 mittelgroße bis große Gelenke	1 Punkt	≥ 1 Test positiv (aber < 3 UL)	2 Punkte
1-3 kleine Gelenke	2 Punkte	≥ 1 Test positiv hochtitrig	3 Punkte
4-10 kleine Gelenke	3 Punkte		
> 10 kleine Gelenke	5 Punkte		
Synovialitisdauer		Akutphase-Reaktion	
< 6 Wochen	0 Punkte	BKS und CRP normal	0 Punkte
> 6 Wochen	1 Punkt	BKS und CRP erhöht	1 Punkt

≥ 6 Punkte = rheumatoide Arthritis

UL: upper limit of normal; RF: Rheumafaktor; CCP: zyklisches zitruilliertes Peptid; BKS: Blutkörperchengeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein.

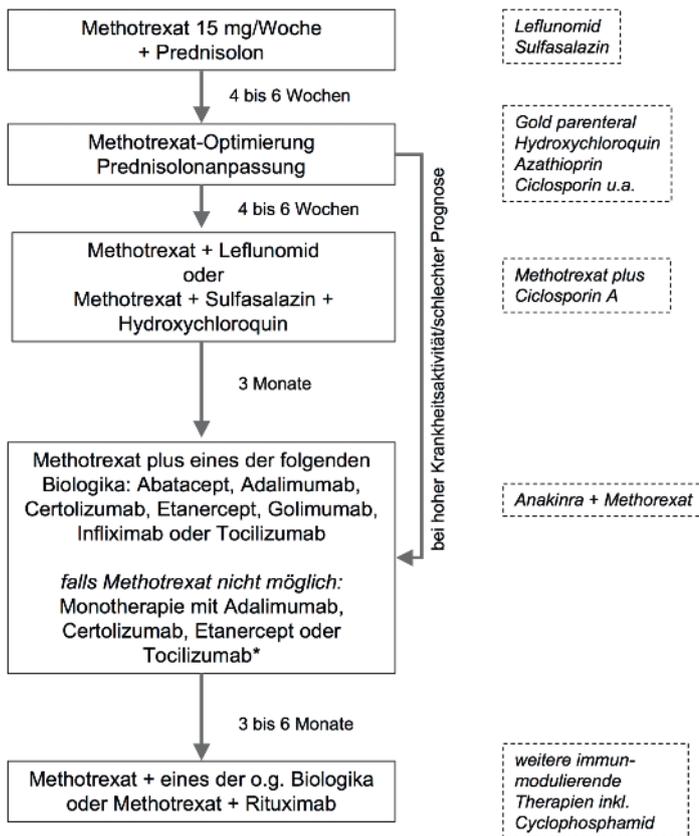


Abbildung 2: Sequenzielle medikamentöse Therapie bei rheumatoider Arthritis (RA) (nach [4]); * Tocilizumab hat sich in Studien als gleich wirksam in Monotherapie und in Kombination mit Methotrexat erwiesen.

Tabelle 2:

Klassifikation der Psoriasisarthritis (PsA): CASPAR-Kriterien (8)

Um die CASPAR-Kriterien für PsA zu erfüllen, muss der Patient eine entzündliche muskuloskelettale Manifestation (Gelenk, Wirbelsäule, Sehnenansatz) und ≥ 3 Punkte gemäss folgenden Kriterien aufweisen:

1. Nachweis der Psoriasis: aktuell vorhandene Psoriasis oder anamnestisch bekannte Psoriasis oder positive Familienanamnese	2 Punkte oder 1 Punkt oder 1 Punkt
2. Psoriatische Nagelveränderungen: Tüpfelung, Onycholyse, Hyperkeratose	1 Punkt
3. Negativer Rheumafaktor	1 Punkt
4. Daktylitis: gegenwärtig Schwellung eines gesamten Fingers/Zehs oder anamnestische Daktylitis	1 Punkt oder 1 Punkt
5. Radiologischer Nachweis juxtaartikulärer Osteoproliferation: paraartikuläre Ossifikation im Röntgenbild von Händen und Füßen	1 Punkt

(Erosionen) einhergehen. Obwohl sie formal hierfür nicht entwickelt wurden, werden diese Kriterien häufig auch in der Diagnosestellung des individuellen Patienten eingesetzt. Vor der Verwendung dieser Klassifikationskriterien müssen

andere Diagnosen ausgeschlossen werden. *Abbildung 1* zeigt den entsprechenden Algorithmus (1, 2).

Sollten andere Erkrankungen ausgeschlossen und typische Röntgenveränderungen der Gelenke noch nicht nachweisbar sein, helfen das Gelenkbefallsmuster, die Dauer des Gelenkbefalls, erhöhte Entzündungswerte und der Rheumafaktor/CCP-Antikörpernachweis bei der Klassifikation. Grundvoraussetzung für den Einsatz dieser Kriterien ist, dass ein Gelenk synovialitisch geschwollen ist. In *Tabelle 1* sind die einzelnen Untersuchungsbefunde mit den jeweiligen Punktwerten dargestellt. Ab einem Punktwert von ≥ 6 kann die RA klassifiziert werden (2).

Die Vielzahl der zur Therapie verfügbaren Medikamente setzt einen evidenzbasierten frühzeitigen und gezielten Einsatz dieser Medikamente voraus. *Abbildung 2* zeigt den von der S1-Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie im Jahr 2012 entwickelten Algorithmus zur sequenziellen medikamentösen Therapie bei RA (4). Grundprinzip ist, dass innerhalb definierter Zeiträume ein Therapieansprechen (aber nicht notwendigerweise eine Therapiezielerreichung) angestrebt wird. Bei fehlendem Therapieansprechen sollte die nächste Therapiestufe beschritten werden. Ankermedikament bleibt Methotrexat, welches wöchentlich gegeben und initial zu Krankheitsbeginn mit einer niedrig dosierten Prednisolontherapie kombiniert wird. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit erfolgt eine Kombinationstherapie mit konventionellen oder aber auch modernen biologischen Präparaten.

Arthritis psoriatica (PsA)

Etwa 30 Prozent der an Psoriasis erkrankten Menschen entwickeln eine Arthritis psoriatica. Die PsA kann sehr variabel verlaufen. Klassisch ist der Fingerendgelenkbefall, der Befall im Strahl von Finger- oder Zehengrund-, -mittel- und -endgelenk, eine wurstförmige Schwellung einer Zehe/eines Fingers (Daktylitis), der Achsenskelettbefall im Sinne einer Spondyloarthritis sowie radiologisch das Nebeneinander von Erosionen und Osteoprotuberanzen. Auch für die PsA wurden Klassifikationskriterien entwickelt, die in *Tabelle 2* dargestellt werden (8).

Die Therapie der PsA bedarf eines stadien- und befallsadaptierten Vorgehens (vgl. *Abbildung 3*) (3). Primär werden nicht steroidale Antiphlogistika und insbesondere bei mono-/oligoartikulärem Befall lokale Glukokortikoidinjektionen empfohlen. Bei fehlender Wirkung oder schlechter Prognose wird Methotrexat in wöchentlicher Dosierung gegeben, alternativ stehen Leflunomid oder Sulfasalazin zur Verfügung. Bei fehlender Wirksamkeit oder insbesondere axialem oder enthesitischem Befall werden TNF-alpha-Blocker eingesetzt. Jüngst zugelassen wurde auch ein Interleukin-12/Interleukin-23-Inhibitor (Ustekinumab, zugelassen bei PsA nach Versagen von Methotrexat und anderen DMARD).

Spondyloarthritis (Spa)

Die Spondyloarthritis stellen eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen dar. Einziges Prinzip dieser Erkrankungen ist die (variable) Kombination von entzündlichem Achsenskelettbefall, Entzündungen am Knochensehnenübergang (Enthesitis), einer Arthritis vorzugsweise der unteren Extremität sowie extraartikulären Manifestationen

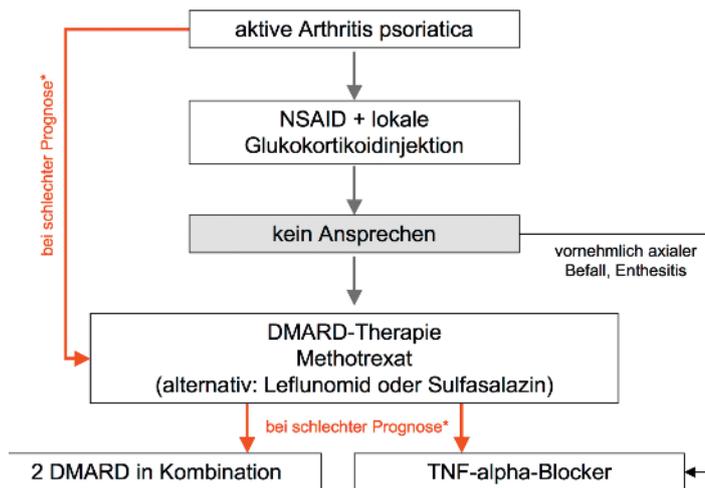


Abbildung 3: EULAR-Empfehlung zur Therapie bei Arthritis psoriatica (modifizierte und vereinfachte Darstellung nach [3]); DMARD: disease modifying antirheumatic drug; * Faktoren für das Vorliegen einer schlechten Prognose sind: ≥ 5 entzündliche Gelenke, erhöhte Entzündungswerte, progrediente entzündliche Röntgenveränderungen, vorausgehende Glukokortikoidtherapie, Funktionsverlust, reduzierte Lebensqualität.

Tabelle 3:

ASAS-Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis (SpA) (6)

Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ≥ 3 Monate
Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr

Sacroiliitis in der Bildgebung plus ≥ 1 SpA-Parameter	HLA-B27 plus ≥ 2 andere SpA-Parameter
--	--

- SpA-Parameter:
 entzündlicher Rückenschmerz
 periphere Arthritis
 Enthesitis (Ferse)
 Uveitis
 Daktylitis
 Psoriasis
 M. Crohn/Colitis ulcerosa
 gutes Ansprechen auf NSAR
 positive Familienanamnese für SpA
 HLA-B27
 erhöhtes CRP

(z.B. Uveitis). Spondyloarthritis werden auch im Rahmen von Schuppenflechte oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet. Zur Klassifikation und damit auch zur frühen Diagnose wurden von der ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) entsprechende Kriterien entwickelt. Hierbei werden für die primär an Wirbelsäulenbeschwerden leidenden Patienten die ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis (Tabelle 3) und bei dominantem peripherem Gelenkbefall oder Enthesitis die Klassifikationskriterien für die periphere Spondyloarthritis (Tabelle 4) eingesetzt (6, 7).

Tabelle 4:

ASAS-Klassifikationskriterien für periphere Spondyloarthritis (SpA) (7)

Arthritis* oder Enthesitis oder Daktylitis plus	
≥ 1 SpA-Parameter: Uveitis Psoriasis M. Crohn/Colitis ulcerosa vorhergehende Infektion HLA-B27 Sacroiliitis in der Bildgebung	≥ 2 andere SpA-Parameter: Arthritis Enthesitis Daktylitis entzündlicher Rückenschmerz (jemals) Familienanamnese für SpA

* asymmetrisch oder prädominant untere Extremitäten.

Therapeutisch stehen weiterhin die nicht steroidal Antiphlogistika (NSAID/Coxibe) im Mittelpunkt. Hier haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass NSAID insbesondere bei Patienten mit hohen Entzündungswerten und bereits vorliegenden Syndesmophyten die Röntgenprogression hemmen können (5). Bei Versagen von NSAID werden bei primär axialem Befall TNF-alpha-Blocker eingesetzt. Bei peripherem Gelenkbefall kommen darüber hinaus auch DMARD wie zum Beispiel Sulfasalazin oder Methotrexat zum Einsatz (9). Nota bene: NSAID und Coxibe sind bei entzündlichen Darmerkrankungen kontraindiziert!

Zusammenfassung

Frühe Diagnose und effektive Therapie kennzeichnen zunehmend die moderne Rheumatologie. Neue Klassifikationskriterien, die auch diagnostisch hilfreich sein können, sowie standardisierte Therapieleitlinien dienen dem Ziel einer optimierten frühzeitigen Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. ❖

Prof. Dr. med. Jens Gert Kuipers
 Chefarzt der Klinik für Internistische Rheumatologie
 Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen
 St.-Pauli-Deich 24
 D-28199 Bremen
 E-Mail: Kuipers.J@roteskruzkrankenhaus.de

Interessenkonflikte: Der Verfasser hat in den letzten drei Jahren Zuwendungen (z.B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten: Abbvie, Actelion, Berlin Chemie, BMS, Chugai, GSK, HGS, Medac, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB, Janssen Cilag.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 1/2015. Die bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. ACR clinical symposium: Rheumatoid arthritis: Ideal Management from start to finish – integrating new ACR/European League against rheumatism criteria. ACR Annual meeting program book 2009; 47.
2. Aletaha D et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569–2581.
3. Gossec L et al.: European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4–12.
4. Krüger K et al.: European League of Associations for Rheumatology (EULAR): German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. *Z Rheumatol* 2012; 71: 592–603.
5. Poddubnyy D et al.: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1616–1622.
6. Rudwaleit M et al.: The development of assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777–783.
7. Rudwaleit M et al.: The Assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25–31.
8. Taylor W et al.; CASPAR Study Group: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
9. Zochling J et al.: ASsessment in AS international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–452.