

# Rheumatoide Arthritis: Schnell und aggressiv therapieren ist das Ziel

Ein Bericht vom Fortbildungssymposium «Rheuma Top»

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis sind in den letzten Jahren enorme Fortschritte zu verzeichnen. Hingegen tritt man zumindest bei der medikamentösen Therapie der Arthrose noch auf der Stelle. Das zeigten Vorträge und Workshops am «Rheuma Top 2007». An der vom Universitätsspital Zürich durchgeführten und von Mepha unterstützten Fortbildungsveranstaltung nahmen rund 220 Ärztinnen und Ärzte teil.

Die wichtigste Erkenntnis auf dem Gebiet der rheumatoiden Arthritis lässt sich in einem Satz zusammenfassen: Rheumapatienten sollen so früh und so aggressiv wie möglich behandelt werden, um Folgeschäden zu verhindern. Dieses Ziel, die Verhinderung von Gelenkzerstörung, kann heute tatsächlich mit dem modernen Arsenal an Medikamenten nachhaltig erreicht werden. Möglicherweise, vermerkte der Zürcher Rheumatologe Dr. Pius Brühlmann, lässt sich die Erkrankung sogar vollständig überwinden, das heisst dauerhaft kurieren. Einzelne Berichte gäben zumindest Anlass zu dieser Hoffnung, auch wenn diesbezüglich noch eine gewisse Zurückhaltung nötig sei.

Professor Dr. Michael Seitz vom Inselspital Bern machte jedenfalls eine klare Vorgabe: «Es gibt ein «window of opportunity» von zwei Jahren, in dem sich die Prognose für das weitere Leben der Patienten entscheidet. In dieser Phase ist es unser ambitioniertes Ziel, die Erkrankung in die Vollremission zu bringen, um die irreversiblen Schäden am Gelenksystem zu verhindern.» Diese bilden

sich in der Tat oft schon nach recht kurzer Krankheitsdauer aus. Bereits nach sechs Monaten weisen 40 Prozent der Erkrankten Erosionen auf, nach zwei Jahren sind es gar 70 Prozent. Die Krankheit verläuft also oft keineswegs gutartig. Jeder vierte Rheumakranke ist nach etwa 6,5 Jahren erwerbsunfähig, nach 20 Jahren kann jeder zweite seinem Beruf nicht mehr nachgehen.

Laut Seitz lassen sich bereits zu Beginn gewisse Aussagen über den zu erwartenden Erkrankungsverlauf machen. Mit einem eher günstigen Verlauf dürfen demnach Patienten rechnen, deren Rheumafaktor negativ ist und bei denen initial wenige Gelenke befallen sind.

Eine eher ungünstige Prognose zeigen folgende Frühsymptome an:

- rascher, polyarthritischer Beginn
- frühzeitiges Auftreten von Erosionen
- frühzeitige Funktionseinbusse (geschwächte Faustschlusskraft)
- hohe BSR- und CRP-Werte
- Rheumafaktoren positiv
- Anti-CCP (anti-cyclisches-citrulliniertes Peptid) positiv

**Rheuma Top Zürich**  
**Symposium für die Praxis**  
**13./14. September 2007**  
**Pfäffikon**

**Veranstalter: Universitätsspital Zürich**  
**Sponsor: Mepha Pharma AG, Aesch**

## Basistherapie zügig beginnen

In der Frühphase müsse alles versucht werden, um dem entzündlich-immunologischen Prozess durch eine Basistherapie Einhalt zu gebieten, meinte Seitz. Gelingt die Remission, sei die Prognose nach den Resultaten verschiedener Kohortenstudien gut – und zwar unabhängig davon, welche Medikamente eingesetzt werden. Die Wahl der DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs) richtet sich nach den Begleitumständen und der Schwere der Erkrankung.

In leichteren Fällen kommen in der Regel zunächst die konventionellen DMARDS infrage. Dazu gehören unter anderem Antimalariamittel wie Chloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Alkylanzien wie Cyclophosphamid und vor allem Metho-



Blick in das Auditorium

trexat (MTX). Die früher häufiger eingesetzten Goldsalze sind zwar nicht selten auch gut wirksam, kommen aber wegen der schlechteren Verträglichkeit heute nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz.



Prof. Beat Michel leitete die Fortbildungsveranstaltung

Misslingt die Therapie mit diesen konventionellen Mitteln oder sind bereits zu Erkrankungsbeginn Erosionen oder starke Allgemeinsymptome vorhanden, kommt sofort einer der drei TNF-alpha-Blocker (Infliximab [Remicade®], Etanercept [Enbrel®], Adalimumab [Humira®]) zum Einsatz. Zwei Drittel der Patienten sprechen darauf erfahrungsgemäss gut an, bei 10 bis 15 Prozent versagt die Therapie jedoch. Scheitert auch diese Behandlung, kommt in einem nächsten Schritt der B-Zellhemmer Rituximab (Mabthera®) zur Anwendung. Schliesslich gibt es eine weitere Option mit Abatacept (Orencia®), das kürzlich in der Schweiz zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen wurde.

Seitz gab einige spezielle Hinweise zur Therapie. Er stellte klar, dass den Medikamenten grosse Bedeutung zukomme, allerdings spielten im Rahmen eines integralen Therapiekonzepts auch Ergo- und Physiotherapie eine wichtige Rolle. Unter den Basistherapeutika hat laut Seitz Methotrexat insgesamt das beste Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil, es gilt im Allgemeinen als Goldstandard. MTX sollte grundsätzlich parenteral, das heisst subkutan verabreicht werden. Gleichzeitig muss immer Folsäure substituiert werden. Beispiel: Bei einer s.c. MTX-Dosis von 15 mg/Woche sollten 2 bis 3 mg Folsäure wöchentlich verabreicht werden; dabei ist zu beachten, dass die beiden Substanzen vom Patienten nicht gleichzeitig eingenommen werden sollen. Bei einem aggressiven Krankheitsverlauf sollten nach Meinung des Berner Rheu-

matologen Kombinationstherapien nicht gescheut werden. «Klotzen statt kleckern», lautet also das Motto. Dabei wird Methotrexat in seiner Dosis auf bis zu 25 mg/Woche erhöht und mit einer oder auch zwei weiteren Substanzen kombiniert, etwa Sulfasalazin (Salazopyrin®) oder Chloroquin (Chlorochin®). Auch eine Kombination mit Leflunamid (Arava®) ist möglich, wobei die MTX-Dosis dann auf 10 mg reduziert wird. Leflunamid kann zu Nausea, Erbrechen und Diarrhö führen. Treten diese Nebenwirkungen



Prof. Michael Seitz stellte die Basistherapie bei rheumatoider Arthritis vor

auf, empfiehlt sich eine Therapiepause, anschliessend kann die Behandlung in niedriger Dosierung fortgeführt werden. Selten sind Hypertonie und Leukopenie, noch seltener, dafür klinisch besonders eindrücklich, eine Onycholyse, die zum Absetzen der Behandlung zwingt. Nebenwirkungen von Methotrexat sind Nausea, Erbrechen und Transaminasenanstieg. Hämatologische Veränderungen sind unter MTX nach den Erfahrungen von Seitz zumeist Folge einer Überdosierung. Tritt allerdings eine Agranulozytose auf, ist dies mit einer hohen Letalität behaftet. Selten kommt eine pustulöse Dermatitis vor, gefürchtet ist die akute Pneumonitis, weswegen man von dem Medikament bei bestehender Lungenerkrankung wie etwa einer Lungenfibrose Abstand nehmen sollte. Bei manchen Patienten verstärken sich unter MTX zunächst die Gelenkschmerzen – eine Reaktion, die bislang nicht gut einzuordnen ist, die aber für gewöhnlich nicht zum Absetzen der Behandlung zwingt, wie Seitz meinte. Haarausfall hingegen sei zwar medizinisch weniger schwerwiegend, dafür aber für die Patientinnen meist nicht akzeptabel. Das Medikament müsse dann abgesetzt werden, da eine Dosisreduktion hier nicht ausreiche. Insgesamt, so Seitz, müsse

### Kasten 1: Akupunktur gegen Gelenkschmerz?

Oft sind es Schmerzen, die Patienten Hilfe bei der Akupunktur suchen lassen. Es gibt eine Reihe von Akupunkturstudien bei rheumatischen Erkrankungen. Die Ergebnisse sind zum Teil recht widersprüchlich. Eine gewisse Evidenz für eine Wirksamkeit gibt es bei Kniearthrose. Nach Dr. Stärkle-Bär, UniversitätsSpital Zürich, kann hier die Akupunktur empfohlen werden, vor allem zur Schmerzreduktion. Ob auch Funktionseinschränkungen behoben werden können, ist weniger eindeutig. Das gilt auch für die Indikation Lumbalgie. Hier zeigte sich eine Wirkung, die aber nicht besser zu sein scheint als unter Placeboakupunktur. Nicht empfohlen wird die Akupunktur bei rheumatoider Arthritis. Unterstützend kann die Elektroakupunktur hingegen bei Gichtarthritis und bei der «frozen shoulder» eingesetzt werden.

man sich klar machen, dass es sich bei den modernen hoch wirksamen Basistherapeutika allesamt «nicht um Zuckerwasser» handle.

Bei der Entscheidung für oder wider MTX können die Rheumatologen heute immer mehr auf die Unterstützung der Pharmakogenetik bauen. Bestimmte Polymorphismen lassen eine Prognose darüber zu, ob die Therapie wahrscheinlich anschlägt oder ein erhöhtes Toxizitätsrisiko besteht.

### Arthrose: primär oder sekundär?

Während bei der Arthritis also einige Fortschritte zu verzeichnen sind, hat sich die Behandlungssituation bei der Arthrose seit Jahren kaum nennenswert geändert. Die Erkrankung selbst stört das wenig, sie wird in den nächsten Jahren weiter an Bedeutung zunehmen, im Jahr 2020 dürften Prognosen zufolge bis zu 40 Prozent der Bevölkerung unter Arthrose leiden, meinte Dr. Stefan Bützberger, Rheumatologe am Universitätsspital Zürich. Er stellte im Rahmen eines Workshops die diagnostischen und therapeutischen Grundlagen vor: Die primär von Arthrose befallenen Gelenke

### Kasten 2: **Abklärungen bei Arthritis**

Bei der Abklärung einer Arthritis liefern Anamnese, Labor- und Röntgenbilder wichtige Aufschlüsse.

- Patienten mit einer Arthritis weisen verschiedene Gelenksymptome auf: Schmerzen, Schwellung, Steifigkeit und Kraftlosigkeit. Allein der Gelenkbefall liefert Hinweise auf die mögliche Ursache:
  - Ist nur ein Gelenk betroffen, kommen Kristallarthritis, Infektarthritis oder Lyme-Arthritis (oft Knie) in Betracht.
  - Wenige Gelenke sind bei Spondarthropathien betroffen. Diese können als Spondylitis ankylosans, aber auch als reaktive Arthritis nach Infekt und im Rahmen von intestinalen Erkrankungen wie Colitis ulcerosa oder M. Crohn auftreten. Auch die Psoriasis-Spondarthropathie ist oligoartikulär.
  - Polyartikulär sind vor allem rheumatoide Arthritis und Gelenkentzündungen im Rahmen von Kollagenosen.
- Wichtige Hinweise liefert das Gelenkpunktat: Die Zellzahl ist normalerweise unter 200, Zellzahlen unter 1000 sprechen gegen eine entzündliche Ursache, Zellzahlen darüber für einen inflammatorischen Prozess. Bei Infektarthritis sind mehr als 50 000 Zellen vorhanden. Daneben können möglicherweise Kristalle oder Erreger gefunden werden. Bei Verdacht auf eine Infektarthritis können je nach Verdachtsmomenten PCR-Untersuchungen des Punktats auf Chlamydien, Borrelia burgdorferi, Mykobakterien oder Neisseria gonorrhoeae angezeigt sein. Das Untersuchungsmaterial kann auch durch eine Synovialbiopsie mithilfe einer Nadelarthroskopie gewonnen werden.
- Labor zur Abklärung einer (unklaren) Arthritis: grosses Blutbild, BSR/CRP, Kreatinin, Harnsäure. Immunologisch: Rheumafaktoren, Anti-CCP, ANA (hohe Titer v.a. bei Kollagenosen). Urinstatus im 1. Morgenurin: Chlamydia trachomatis.

sind Hand, Hüfte und Knie, besonders typisch ist auch die Rhizarthrose des Daumensattelgelenks. Hingegen sind etwa das Glenohumeralgelenk oder das Sprunggelenk keine typischen Prädispositionsstellen, wenn man von Menschen absieht, die an diesen Gelenken spezifischen chronischen Belastungen ausgesetzt sind. Die klassischen Arthrose-Symptome sind laut Bützberger Anlaufschmerz, Belastungsschmerz, Ermüdungsschmerz und eine Morgensteifigkeit, die lehrbuchgemäss nicht länger als eine halbe Stunde währt – anders also als bei der rheumatoiden Arthritis. Während Menschen mit Hüftarthrose beim Bergaufgehen Probleme haben, ist das Knie beim Bergabgehen besonders belastet. Bützberger erinnerte daran, dass man sich bei Diagnosestellung die Frage stellen sollte, ob es sich womöglich um eine sekundäre Arthrose handle, also etwa um eine schnell voranschreitende Coxarthrose als Ausdruck einer zugrunde liegenden Kristallarthritis (zum Beispiel eine Chondrokalzinose, CPPD). Auch eine rheuma-

toide Arthritis oder eine Spondarthropathie kommt manchmal als Differenzialdiagnose in Betracht (siehe *Kasten 2*). Bützberger erklärte, dass bei Vorliegen eines Gelenkgusses eine Punktion grundsätzlich sinnvoll sei, nicht nur aus therapeutischen Gründen, sondern auch zu Diagnosezwecken: Hier spricht etwa eine Zellzahl im Gelenkpunktat über 2000 für ein entzündliches Geschehen und gegen eine Arthrose. Die Farbe des Gelenkgusses ist bei der Arthrose typischerweise strohgelb und klar. Eine besonders hohe Zellzahl von deutlich über 10 000 liegt bei Gicht vor. Charakteristische röntgenologische Zeichen einer Arthrose sind: ein verschmälertes Gelenkspalt, subchondrale Sklerosierung, Osteophyten und Geröllzysten. Typische Veränderungen von Laborwerten sind bei primärer Arthrose hingegen nicht zu erwarten, Entzündungszeichen sind gleichwohl denkbar, wenn es sich um eine aktivierte Arthrose handelt. Zum Ausschluss eines Hyperparathyreoidismus empfiehlt sich laut Bützberger zur

ersten Orientierung die Bestimmung von Kalzium und Phosphat. Bei klinischem Verdacht auf eine Hämochromatose, die ebenfalls eine Arthrose verursachen kann, sind Ferritin und Transferrinsättigung zu bestimmen.

### **Chondroitinsulfat: ein Versuch wert**

Weiterhin gelten für alle Arthrosepatienten bestimmte Verhaltensregeln, die vor allem darauf abzielen, den Schmerz zu lindern. Gewichtsabnahme bei Übergewichtigen und vor allem eine Mischung aus aerobem Training und Krafttraining. Bei konsequent befolgtm Übungsprogramm können die Patienten länger selbstständig bleiben, und nicht selten ist der Effekt, wie Bützberger vermerkte, grösser als der von Medikamenten. Als Schmerzmittel haben sich in erster Linie Paracetamol und NSAR (nicht auf Dauer!) etabliert. Ob Chondroitinsulfat, bis vor Kurzem empfohlen, wirklich schmerzlindernd wirksam ist, gilt inzwischen als umstritten (ARS MEDICI 14/2007, S. 686). Bützberger meinte, dass erfahrungsgemäss ein Teil der Patienten auf Condrosulf® oder Structum® anspricht. Deshalb sei von einem Therapieversuch durchaus nicht abzuraten. Chondroitinsulfat soll darüber hinaus auch den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Dafür sprechen radiologische Untersuchungen, die zeigen, dass sich der Gelenkspalt unter der Behandlung weniger rasch verschmälert. Allerdings handelt es sich dabei um einen Surrogatparameter. Um handfeste Argumente zu haben, müsste sich zeigen, dass sich die Zeit bis zur Implantation einer Gelenkprothese tatsächlich verlängern lässt. Eine solche Studie wäre allerdings kostspielig und langwierig. Verglichen mit der Arthritis ist jedenfalls, so Bützberger, die Situation «eher etwas ernüchternd». ■

Interessenlage: Der Bericht erfolgte mit Unterstützung von Mepha AG, Aesch. Auf den Text hat die Firma keinen Einfluss genommen.

**Uwe Beise**