

Rheumatoide Arthritis

Der Weg zur risikoadaptierten Therapie

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben heute eine deutlich bessere Langzeitprognose. Dies ist nicht allein der Einführung wirksamerer Immunsuppressiva zu verdanken, sondern massgeblich auch einem besseren Krankheitsmanagement. Schwere Verläufe lassen sich heute schon in den ersten Krankheitswochen erkennen, sodass frühzeitig individuell und risikoadaptiert behandelt werden kann.

ARMIN SCHNABEL

Die Anforderungen an den Wirkungsnachweis der Therapeutika bei rheumatoider Arthritis (RA) sind in den vergangenen Jahren ständig gestiegen. Beurteilt man in den Siebziger- und Achtzigerjahren den Therapieeffekt noch massgeblich anhand von Surrogatmarkern wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder der Zahl der im Röntgenbild nachgewiesenen entzündlichen Erosionen, wird heute der funktionellen Beeinträchtigung und der Lebensqualität immer grösseres Gewicht beigemessen. Validierte Fragebögen für die Funktionsfähigkeit im Alltag und Indizes der Lebensqualität stehen gleichberechtigt neben den Indizes für die Beurteilung der Entzündungsaktivität. Zunehmend wird auch der Nachweis gefordert, dass therapeutische Neuerungen messbare Effekte auf die Teilhabe am Erwerbsleben bringen, gemessen etwa an der Zahl der krankheitsbedingten Fehltag oder der Häufigkeit einer krankheitsbedingten Berentung (5, 7).

Rheumapatienten kann heute eine wesentlich optimistischere Prognose in Aussicht gestellt werden als noch zu Beginn der Neunzigerjahre. Im Folgenden soll der aktuelle Wissensstand zu den zentralen Bestandteilen einer zeitgemässen Betreuung von Rheumapatienten kurz zusammengefasst werden.

Leitsymptom Polyarthritits

Typische Merkmale einer Polyarthritits sind der prominente Ruheschmerz, eine 60 Minuten und länger anhaltende Mor-

gensteife, eine deutliche, symmetrische Weichteilschwellung an vier und mehr Gelenken und die Beschwerdebesserung durch lokale Kälteanwendung. In der grossen Mehrzahl der Fälle liegt dann eine Erkrankung der in *Tabelle 1* aufgeführten Arthropathien vor. Ein nennenswerter Anteil der Polyarthritiden verläuft ohne signifikante Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder des C-reaktiven Proteins (CRP). Der klinische Befund hat bei der Frühdiagnose deshalb höheres Gewicht.

Kurze Differenzialdiagnose

Parainfektiose Arthritiden infolge von Virusinfekten lassen sich mehrheitlich durch die Anamnese und die meist deutliche Regressionstendenz schon innerhalb von Tagen abgrenzen. Die polyartikuläre Variante der Psoriasisarthritis, die das gleiche Verteilungsmuster wie die RA aufweisen kann, lässt sich durch die Hautsymptomatik einordnen. Letztere kann allerdings unauffällig verlaufen und dem Patienten bis dato nicht bewusst sein. Für den Erstverdacht auf eine Polyarthritits im Rahmen einer Kollagenose sind die Anamnese und der klinische Befund wichtiger als die Serologie. Antinukleäre Antikörper (ANA) sind häufig in unserer Bevölkerung und in der Mehrzahl der Fälle ein serologischer Befund ohne klinisches Korrelat. Sie sind dann wegweisend, wenn die Kombination einer Polyarthritits mit weiteren klinischen Zeichen wie Dermatitis, Serositis, Hämolyse, Leukopenie, Nephritis, Raynaud-Syndrom, Thrombembolien oder rezidivierende Aborte auf eine entzündliche Systemkrankheit hinweist.

Merksätze

- Der Nachweis von CCP-Antikörpern und von knöchernen Früherosionen in der Sonografie beziehungsweise in der MRT spricht für einen aggressiven Verlauf.
- Das Zeitfenster, in dem bei einer rheumatoiden Arthritis Struktur und Funktion vollständig wiederhergestellt werden können, bemisst sich in Monaten, nicht in Jahren.

Tabelle 1: Merkmale häufiger Polyarthritiden

Rheumatoide Arthritis

- im jungen/mittleren Alter meist Handbeteiligung: Fingergrund- und Mittelgelenke, Handwurzeln
- anhaltende Aktivität > 6 Wochen
- Serologie: Anti-CCP/Rheumafaktor in 70%

Virusarthritis

- meist symmetrische Polyarthritis
- kurze Laufzeit, meist Spontanremission
- wichtige Ausnahmen: Hepatitis C, Parvovirus B19

Arthritis bei Kollagenose

- regelhaft Arthritis und weitere Organbeteiligungen: u.a. Dermatitis, Pleuritis/Perikarditis, Hämolyse, Leukopenie, Nephritis, Thrombembolie
- Serologie: ANA

Psoriasisarthritis (polyartikulärer Subtyp)

- Verteilungsmuster wie rheumatoide Arthritis: Fingergrund- und Mittelgelenke, Handwurzeln und weitere
- fakultativ Beteiligung der Fingerendgelenke
- Serologie: Anti-CCP in der Regel negativ

Serologie

Spricht die klinische Konstellation für eine RA, kommt der Bestimmung von Antikörpern gegen zyklisches citrulliniertes Peptid (Anti-CCP) hohe Bedeutung für die Frühdiagnose und die Abschätzung des Risikos für einen schädigenden Verlauf zu (2). Die Sensitivität von Anti-CCP für die RA liegt bei

70 Prozent, seine Spezifität jedoch bei mehr als 90 Prozent. Anti-CCP ist spezifischer für die Diagnose RA als der Rheumafaktor. Arthritiden mit Anti-CCP-Nachweis nehmen im Regelfall einen chronischen Verlauf, Spontanremissionen sind die Ausnahme und das Risiko für einen destruktiven Verlauf ist erhöht.

Röntgendiagnostik

Im Hinblick auf einen präventiven Therapieansatz ist die Röntgen-Übersichtsaufnahme für die Frühdiagnose nicht geeignet. Die charakteristischen Röntgenmerkmale – Gelenkspaltverschmälerung durch Knorpelabbau, entzündliche Erosionen – sind der Ausdruck bereits eingetretener Schäden (*Abbildung 1*). Der Schwerpunkt der Röntgendiagnostik liegt auf der Differenzialdiagnostik und der Verlaufsbeobachtung. Bei adäquater Immunsuppression bleiben röntgenologisch sichtbare Destruktionen aus.

Sonografie

Die B-Bild-Sonografie ist in geübten Händen eine sehr sensitive Methode für die Verifizierung einer Arthritis (1). Sie kann die früher verbreitete Mehrphasen-Skelettszintigrafie zum Nachweis von entzündlichen frühen Gelenkanreicherungen in vielen Situationen ersetzen. Zudem stellt sie Weichteilbefunde dar, die szintigrafisch nicht erfasst werden (Tenosynovialitis, Bursitis). Zeitaufwendiger, aber von hohem Wert für die Prognoseabschätzung ist der Nachweis von knöchernen Früherosionen, die einen aggressiven Krankheitsverlauf signalisieren. Der Zeitvorteil der B-Bild-Sonografie gegenüber der Röntgen-Übersichtsaufnahme beträgt hier mehrere Monate.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Insbesondere bei der Prognoseabschätzung von Arthritiden, die klinisch und serologisch nicht sicher zu klassifizieren sind, kann die MRT hilfreich sein. Mit ihrer hohen räumlichen Auflösung kann sie nicht nur bereits manifeste Früherosionen nachweisen, sondern auch Vorläuferläsionen (*Abbildung 2*). Solche Läsionen sind Knochenmarködeme, die sich in flüssigkeits-sensitiven MRT-Sequenzen als signalintense Knochenareale darstellen. Beim unbehandelten Verlauf entstehen Erosionen mehrheitlich aus diesen Läsionen und eine immunsuppressive Therapie kann diesen Ablauf offenbar unterbrechen (6).

Risikoabschätzung

Das Risiko eines aggressiven Verlaufs lässt sich mithilfe validierter Indikatoren mit einer Vorhersagegenauigkeit von 70 bis 90 Prozent abschätzen (*Tabelle 2*) (11). Was die klinischen Indikatoren angeht (Zahl der betroffenen Gelenke, eingeschränkte Alltagskompetenz bei Erstvorstellung), so treten diese allerdings oft mit einer gewissen Latenz auf, die der Frühdiagnose tendenziell entgegensteht.

Leitbefund Anti-CCP

Für die Risikoabschätzung in der hausärztlichen Praxis hat der Nachweis von Anti-CCP den höchsten Wert. Er signalisiert ein



Abbildung 1: Derartige Veränderungen im Röntgenbild durch Knorpelabbau zeigen sich erst im weit fortgeschrittenen Stadium der rheumatoiden Arthritis.

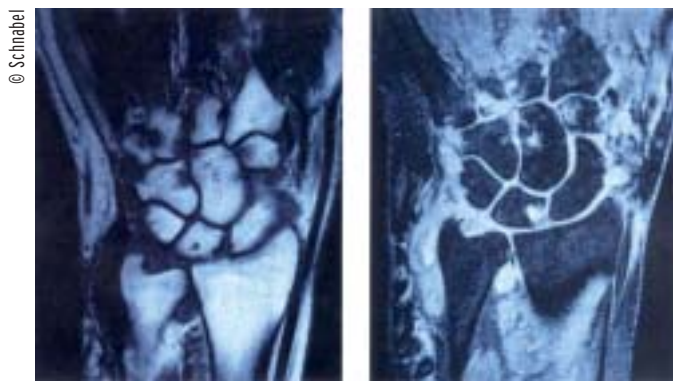


Abbildung 2: MRT einer erosiven rheumatoiden Arthritis an der Handwurzel. Links: T1-Bild mit entzündlichen Erosionen in mehreren Carpalia und in der carpo-metacarpalen Gelenkreihe. Rechts: flüssigkeitssensitive Sequenz (TIRM) mit signalintensum entzündlichen Pannus und intenser Darstellung von ossären Erosionen und Knochenmarködemen.

hohes Schädigungsrisiko und erfordert eine umgehende Überweisung zu einem Rheumatologen (bevorzugte Terminbereitstellung) oder – abhängig von der rheumatologischen Kompetenz des Erstbehandlers – den Therapiebeginn. Der sonografische Nachweis von Früherosionen oder die MRT-Diagnostik ist insbesondere für jene Patienten hilfreich, die sich mit einem abortiven klinischen Bild vorstellen und keine Autoantikörper aufweisen (9, 10).

Die genannten Indikatoren zeigen das Risiko des Spontanverlaufs an, aber nicht den Verlauf unter immunsuppressiver Therapie. Patienten mit Indikatoren für einen ungünstigen Spontanverlauf sprechen gleichermassen auf Immunsuppression an wie Patienten ohne diese Indikatoren. Gerade bei dieser Gruppe hat man in besonderem Masse die Chance, einen schädigenden Verlauf abzuwenden (10).

Aufklärung und Akzeptanz

Da die RA nur bei einem Teil der Betroffenen in kurzer Zeit zu gravierenden Funktionsminderungen führt, ist die Bereitschaft der Patienten, eine Immunsuppression früh zu beginnen, oft nicht sehr gross. Bei der Mehrzahl wird die Einwilligung in die Therapie also zu einem Zeitpunkt verlangt, zu dem der Auf-

wand und die Risiken der Behandlung als eingreifender empfunden werden als die Krankheit selbst.

Der Schlachtruf «hit hard and early» (hart und früh zuschlagen) ist nicht gerade geeignet, zögernden Patienten den Entschluss zur Therapie zu erleichtern. Die individuelle Risikoabschätzung und die Erläuterung des prospektiven Krankheitsverlaufs sind erfahrungsgemäss entscheidende Bedingungen, um in dieser Situation Akzeptanz und eine positive Erwartungshaltung herzustellen.

Die kritischen ersten Monate

Das Zeitfenster, in dem eine vollständige Wiederherstellung von Struktur und Funktion möglich ist, ist individuell unterschiedlich, es bemisst sich aber definitiv nicht in Jahren, sondern in Monaten (Abbildung 3). Wird dieses Zeitfenster überschritten, lässt sich eine vollständige Restitution nicht mehr erreichen. Da die Immunsuppression mehrheitlich mit einer Latenz von mehreren Wochen wirksam wird und die Entzündungsremission nicht in jedem Fall mit dem ersten Therapieregime erreicht wird, kann dieses Zeitfenster leicht versäumt werden. Die Forderung, bei einer anhaltenden Polyarthritid die Immunsuppression innerhalb der ersten sechs Krankheitswochen zu beginnen, ist damit keinesfalls überzogen.

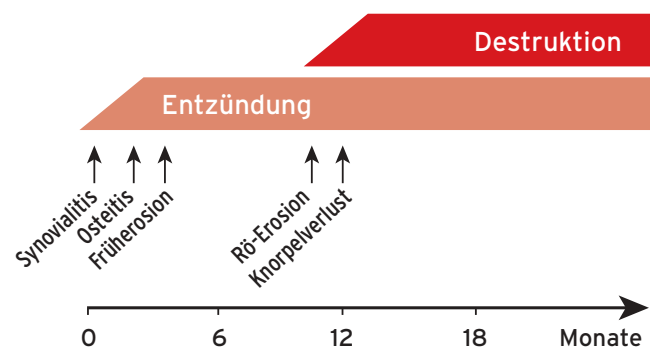


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Schädigungsverlaufs der frühen rheumatoiden Arthritis.

Tabelle 2: Prädiktoren eines aggressiven Verlaufs der RA

- Nachweis von Anti-CCP oder Rheumafaktor
- weibliches Geschlecht
- hohe Zahl von betroffenen Gelenken
- hohes CRP, hohe BSG
- deutlich eingeschränkte Alltagskompetenz bei Erstvorstellung (HAQ-Score)
- Früherosionen (Sonografie, MRT)
- gelenknahe Knochenmarködeme (MRT)
- Shared Epitope (besondere Merkmale im HLA-System)

Initialtherapie und Therapiesteuerung

Die Therapie wird üblicherweise mit konventionellen Immunsuppressiva begonnen. Es wird versucht, die Therapieintensität der Schwere des Krankheitsbilds anzupassen (Abbildung 4). Bei den konventionellen Immunsuppressiva lässt sich der Therapieeffekt mehrheitlich nach acht bis zehn Wochen beurteilen. Wird nach Ablauf dieser Zeitspanne nur eine Teilremission festgestellt, muss das Regime modifiziert werden. Bedarfsweise müssen weitere Modifikationen in adäquaten Zeitintervallen folgen, bis die Vollremission oder zumindest ein remissionsnaher Zustand erreicht ist (3, 4).

Die hausärztliche Therapieüberwachung umfasst die klinischen und klinisch-chemischen Sicherheitsuntersuchungen, die abhängig von den eingesetzten Immunsuppressiva, alle zwei bis vier Wochen erfolgen. Zudem müssen in dieser Phase alle acht bis zwölf Wochen Kontrollen in der mitbetreuenden rheumatologischen Praxis oder Ambulanz gewährleistet sein, bei Bedarf auch in kürzeren Abständen.

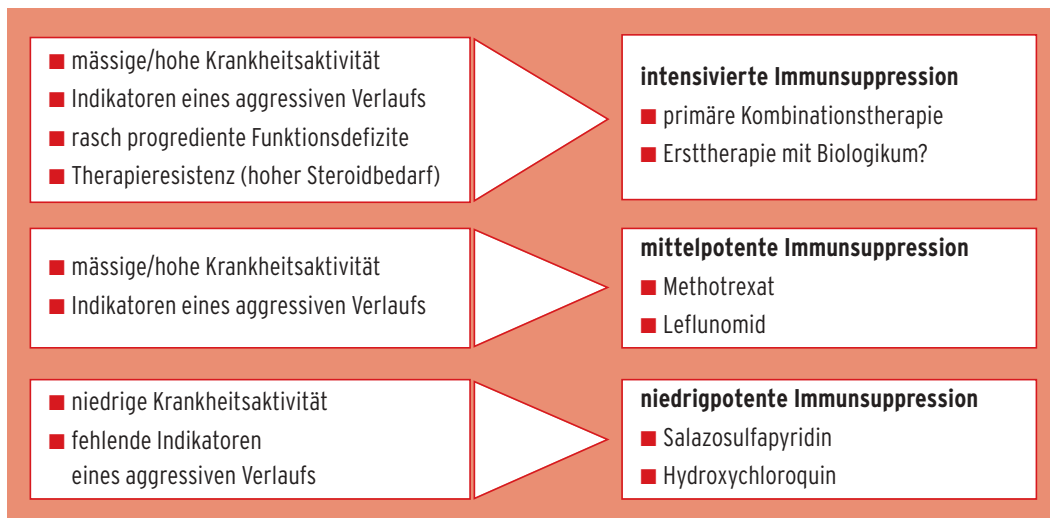


Abbildung 4: Initialtherapie der rheumatoiden Arthritis je nach Verlauf.

Was tun bei Therapieresistenz?

Mit der Einführung der immunsuppressiven Kombinationstherapie mit der gleichzeitigen Gabe mehrerer Immunsuppressiva haben sich die Wahlmöglichkeiten in der Therapie vervielfacht. Die Einführung der Biologika hat insbesondere die Behandlung resistenter Krankheitsformen entscheidend erweitert. Therapierefraktäre Verläufe sind damit zur Ausnahme geworden, Entzündungsfreiheit und langfristiger Erhalt der Gelenkintegrität sind heute für jeden Patienten realistische Therapieziele.

Wurde eine stabile Remission erreicht, kann bei der Mehrzahl der Patienten die Therapieintensität sukzessive reduziert werden. Das bei anderen systemischen Immunkrankheiten gängige Konzept einer mit hoher Intensität durchgeführten Remissionsinduktion und einer anschliessenden Remissionserhaltung mit degressiver Therapieintensität hat sich auch bei

der RA bewährt. Die angewandten Verfahrensweisen variieren dabei stark. Konsensfähig dürfte die Praxis sein, frühestens sechs bis zwölf Monate nach dem Erreichen einer stabilen Remission mit der Reduktion zu beginnen. ■

*PD Dr. med. Armin Schnabel
Sana Gelenk- und Rheumazentrum Baden-Württemberg
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie
D-75323 Bad Wildbad*

Interessenkonflikte: keine deklariert.

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 6/2010.
Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.