

Update der EULAR-Empfehlungen zum Vorgehen bei früher Arthritis

Möglichst frühe Überweisung zum Rheumatologen und möglichst früher DMARD-Beginn

Seit der ersten Publikation von Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zu Diagnostik und Therapie bei früher Arthritis 2007 sind in Forschung und Praxis viele neue Entwicklungen hinzugekommen, die im aktuellen Update 2016 berücksichtigt wurden.

Annals of the Rheumatic Diseases

Aus einer frühen Arthritis kann sich eine etablierte rheumatoide Arthritis (RA) oder eine andere, definierte Gelenkerkrankung entwickeln, sie kann aber auch spontan verschwinden oder über unbegrenzte Zeiträume hinweg undifferenziert bleiben. Zur besseren Charakterisierung wurde vorgeschlagen, zuerst eine entzündliche Arthritis als solche zu erkennen und dann nach einer definitiven Diagnose (z.B. periphere oder axiale Spondyloarthritis, Psoriasisarthritis, systemischer Lupus erythematoses etc.) zu suchen und das Risiko für die Entwicklung einer persistierenden und/oder erosiven Arthritis abzuschätzen, an dem sich die optimale therapeutische Strategie orientiert.

Das Management der frühen Arthritis hat sich in den letzten paar Jahren unter dem Einfluss neuer Konzepte zur Diagnose und neuer effektiver Therapien beträchtlich verändert. Für konventionelle synthetische csDMARD (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) konnte eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bei chronisch entzündlichen Arthritiden gezeigt werden. Darüber hinaus

haben Biologika (bDMARD) eine rasche und anhaltende Krankheitskontrolle mit Verhinderung der Gelenkerstörung gezeigt. Inzwischen belegt eine umfangreiche Evidenz bei früher entzündlicher Arthritis die Nützlichkeit eines sehr frühen Beginns der DMARD-Behandlung (vorzugsweise vor Auftreten von Erosionen) zur Verminderung oder Verhütung des Risikos von Gelenkschäden und Behinderung: «Zweifelloso sollte das Behandlungsziel bei früher Arthritis jetzt die klinische Remission und Verhütung von Gelenkdestruktion sein», betont das EULAR-Dokument.

Grundprinzipien zum Vorgehen bei früher Arthritis

Das Komitee wollte einige Grundvoraussetzungen der Betreuung von Patienten mit früher Arthritis hervorheben und formulierte daher drei übergreifende Prinzipien (*Kasten 1*).

Das Management soll sich auf die gemeinsame Entscheidung von Patient und Rheumatologe stützen – damit ist mehr gemeint als die bloße Information des Patienten. Das Expertengremium, dem neben zwanzig Rheumatologen auch zwei Patienten und eine Gesundheitsfachkraft angehörten, empfiehlt, dass sich «primär» Rheumatologen um Patienten mit früher Arthritis kümmern sollen. Mit dieser Einschränkung soll angedeutet werden, dass sich auch Allgemeinärzte und andere Gesundheitsfachleute in einer multidisziplinären Vorgehensweise einbringen sollen und dass das angestrebte Behandlungsziel je nach lokalen Gegebenheiten auch in anderer Aufgabenteilung erreicht werden kann.

Als wichtiges Prinzip auf dem Weg zur definitiven Diagnose sehen die Experten ein minimales diagnostisches Prozedere vor, das sich auf Anamnese und körperliche Untersuchung stützt. Nach Ausschluss anderer Ursachen für Gelenkschwellung und Schmerz (z.B. septische Arthritis, Trauma, Arthrose, Gicht) sollte ein besonderes Augenmerk auf Patientenalter, geografischer Region und Reiseanamnese liegen. Wichtig sind ferner Zahl und Muster der betroffenen Gelenke, Beteiligung von Wirbelsäule und/oder Sehnen sowie extraartikuläre Symptome (z.B. an Augen, Haut, Urogenital- und Gastrointestinaltrakt). An den Empfehlungen für ein minimales Labor (C-reaktives Protein [CRP], Blutsenkungsreaktion [BSR], volles Blutbild, Transaminasen, Nierenfunktion, Urinanalyse) hat sich seit der ersten Publikation nichts geändert.

Möglichst frühe Überweisung zum Rheumatologen

Die Diskussionen der Experten mündeten in zwölf Empfehlungen (*Kasten 2*).

Die erste Empfehlung gilt dem Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung bei einem Rheumatologen. Zwei Studien haben

MERKSÄTZE

- ❖ Das Update 2016 der EULAR-Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei früher Arthritis skizziert zunächst übergreifende Prinzipien, die das Management leiten sollen.
- ❖ Die anschließenden Empfehlungen wurden teilweise neu formuliert und versuchen die Unterschiede zwischen früher undifferenzierter Arthritis sowie früher und etablierter rheumatoider Arthritis zu berücksichtigen.
- ❖ Methotrexat bleibt nach Überzeugung der Expertengruppe Grundpfeiler der Pharmakotherapie bei früher Arthritis, Biologika und gezielte synthetische DMARD sind bei früher Arthritis besonderen Fällen vorbehalten.

Kasten 1:

Übergreifende Prinzipien in der Betreuung von Patienten mit früher Arthritis

- ❖ Das Management der frühen Arthritis sollte auf die beste Versorgung abzielen und muss auf der gemeinsamen Entscheidung von Patient und Rheumatologe beruhen.
- ❖ Rheumatologen sind die Spezialisten, die sich primär um Patienten mit früher Arthritis kümmern sollten.
- ❖ Eine definitive Diagnose sollte bei einem Patienten mit früher Arthritis nur nach einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung erfolgen, die auch Labortests und Zusatzuntersuchungen leiten sollten.

klar belegt, dass Patienten mit entzündlicher Arthritis im Allgemeinen und solche mit vermuteter RA im Besonderen so früh wie möglich an einen Rheumatologen überwiesen wer-

den sollten. Datenlage und klinische Erfahrung der Experten sprechen für eine frühe Diagnose und einen raschen Therapiebeginn (beides durch einen Rheumatologen) möglichst bald nach Symptombeginn, weshalb die Formulierung «innert 6 Wochen» gerechtfertigt schien. Als Hilfe zur Überweisung sind verschiedene Fragebogen unter Berücksichtigung von Schwellung, Schmerz und Steifigkeit entwickelt worden, die eine gute Sensitivität (86–90%) und Spezifität (90%) aufweisen, aber nicht unabhängig validiert wurden.

Sinnvolle diagnostische Schritte

Die klinische Untersuchung ist immer noch Eckpfeiler des Erkennens einer Synovitis; Ultraschalluntersuchungen können anhand von Verdickung der Synovialmembran und gesteigerter Vaskularisierung von Bursae und/oder Sehnscheiden auf eine Synovitis hinweisen. Das Expertengremium wollte dem Ultraschall keine prominentere Bedeutung beimessen und sah auch für die Magnetresonanztomographie (MRI) einen Platz nur bei sehr schwierigen Fällen, weshalb es das MRI aus den Empfehlungen entfernte.

Kasten 2:

EULAR-Empfehlungen zur frühen Arthritis

1. Patienten mit erstmaligen Arthritissymptomen (jegliche Gelenkschwellung zusammen mit Schmerz oder Steifigkeit) sollten innert 6 Wochen nach Symptombeginn an einen Rheumatologen überwiesen und vom Spezialisten in diesem Zeitraum untersucht werden.
2. Die klinische Untersuchung ist die Methode der Wahl zur Abklärung einer Arthritis und kann durch Ultraschall bestätigt werden.
3. Wenn eine definitive Diagnose nicht erfolgen kann und der Patient eine frühe undifferenzierte Arthritis hat, sollten Risikofaktoren für eine persistierende und/oder erosive Erkrankung inklusive der Anzahl der geschwollenen Gelenke, Akutphasenproteine, Rheumafaktor, Antikörper gegen zitrullinierte Peptide/Proteine und Bildgebungsbefunde bei Entscheiden zum Management berücksichtigt werden.
4. Bei Patienten mit Risiko für eine persistierende Arthritis sollten so früh wie möglich (idealerweise innert 3 Monaten) DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs) begonnen werden, selbst wenn sie die Klassifikationskriterien für eine entzündliche rheumatologische Erkrankung nicht erfüllen.
5. Unter den DMARD sollte Methotrexat als Grundmedikament betrachtet werden und bei Patienten mit Risiko für eine persistierende Erkrankung ausser bei Kontraindikationen Teil der primären Behandlungsstrategie sein.
6. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind effektive symptomatische Therapien und sollten nach Evaluation von gastrointestinalen, renalen und kardiovaskulären Risiken in der minimal effektiven Dosierung für die kürzestmögliche Zeit eingesetzt werden.
7. Systemische Glukokortikoide vermindern Schmerz, Schwellung und strukturelle Progression, sollten aber im Hinblick auf ihre kumulativen Nebenwirkungen in der niedrigstnotwendigen Dosierung als zeitlich befristete (<6 Monate) Zusatztherapie eingesetzt werden. Intraartikuläre Glukokortikoide sollten für die Linderung lokaler Entzündungssymptome in Betracht gezogen werden.
8. Das Hauptziel einer DMARD-Therapie ist das Erreichen einer klinischen Remission, und eine regelmässige Überwachung von Krankheitsaktivität, unerwünschten Wirkungen und Begleiterkrankungen sollte die Entscheidungen zur Wahl und Änderung der Behandlungsstrategien zum Erreichen dieses Ziels leiten.
9. Das Monitoring der Krankheitsaktivität sollte die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, die Gesamtbeurteilung des Patienten und des Arztes, Blutsenkungsreaktion und C-reaktives Protein (CRP) umfassen (normalerweise als zusammengesetzter Score). Die Arthritisaktivität sollte in 1- bis 3-monatigen Intervallen erfasst werden, bis das Behandlungsziel erreicht ist. Radiologische Befunde und Patientenprotokolle sowie funktionelle Einschätzungen können die Überwachung der Krankheitsaktivität ergänzen.
10. Nicht pharmakologische Interventionen wie dynamische Übungen und Beschäftigungstherapie sollten als Begleitung der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit früher Arthritis in Betracht gezogen werden.
11. Bei Patienten mit früher Arthritis sollten Rauchstopp, Zahnhigiene, Gewichtskontrolle, Erfassung des Impfstatus und Management von Begleiterkrankungen Teil der umfassenden Versorgung sein.
12. Die Patienteninformation über die Krankheit, ihren Verlauf (inkl. Begleiterkrankungen) und ihre Behandlung ist wichtig. Schulungsprogramme zum Umgang mit Schmerzen, zu Behinderung, Erhaltung der Arbeitsfähigkeit und sozialer Teilnahme können als Zusatzinterventionen genutzt werden.

Hier betonen die Autoren, dass es wichtig ist, eine frühe undifferenzierte Arthritis von einer frühen RA zu unterscheiden. Nach Ausschluss spezifischer Arthritiden ist der Begriff der undifferenzierten Arthritis oft eine Arbeitsdiagnose. Der nächste Schritt besteht dann in der Evaluation des individuellen Risikos für eine persistierende oder erosive Arthritis. Diese prognostische Typisierung gilt heute als entscheidend für die Wahl der optimalen Therapie. In den meisten Studien hatten der Nachweis von Antikörpern gegen zitrullinierte Peptide/Proteine (anti-citrullinated protein/peptide antibodies, ACPA) und der Rheumafaktor sowie dessen Serumspiegel prognostische Aussagekraft. Zusätzlich zu ACPA sind die Zahl der geschwollenen Gelenke und die Höhe von CRP und BSR prognostische Faktoren. Dies gilt auch für den Nachweis früher Erosionen, der automatisch zur Diagnose einer RA führt. Synovitis und Erosionen im MRI oder Ultraschall können weitere Gelenkschäden voraussagen, es wurde aber auch über falschpositive Befunde berichtet.

DMARD heute so früh wie möglich

Ein neues Element ist der Hinweis, dass eine DMARD-Therapie innert 3 Monaten begonnen werden sollte. Dieser Zeitrahmen stellt nach Überzeugung des Expertengremiums ein wichtiges Therapiefenster (window of opportunity) dar, das einen optimalen Verlauf bei Risikopatienten ermöglicht. Acht neuere Studien haben eine frühe Therapie gestützt, und drei Studien zeigten, dass der Beginn einer DMARD-Behandlung innert 3 Monaten nach Symptombeginn zu besseren Verläufen hinsichtlich Remission, Therapieansprechen, Behinderung und radiologischer Progression führt. Eine weitere Studie konnte kürzlich nachweisen, dass 12 bis 14 Wochen ein angemessenes Zeitfenster für den Therapiebeginn sind, um eine Arthritispersistenz zu verhüten. «Eine Dauer von 3 Monaten nach Symptombeginn könnte die längste erlaubte Verzögerung in der Verschreibung des ersten DMARD sein», schreiben die Autoren, «aber dieser maximale Zeitraum ist in der täglichen Praxis immer noch schwierig einzuhalten. Eine Verzögerung von mehr als 1 Jahr nach Symptombeginn darf nicht mehr als «früh» betrachtet werden.»

Die Empfehlung zum primären Einsatz von Methotrexat (MTX) ist praktisch unverändert geblieben. Sie beruht auf der gut belegten klinischen und strukturellen Wirksamkeit und Sicherheit von MTX sowie auf der praktischen Einsetzbarkeit sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Glukokortikoiden, anderen csDMARD und bDMARD. «Die Überlegenheit von bDMARD plus MTX gegenüber einer MTX-Monotherapie ist in vielen randomisierten, kontrollierten Studien bewiesen worden», räumt die Guideline

ein. Allerdings sei das Nutzen-Risiko-Verhältnis von biologischen und gezielten synthetischen DMARD bei Patienten mit früher Arthritis nicht überzeugend günstig, da in diesem Stadium eine enge Überwachung zur Erfassung der Patienten, bei denen eine zusätzliche biologische Therapie notwendig ist, ohnehin Bestandteil der Behandlungsstrategie ist und auch die Kosten zu berücksichtigen sind. Das Expertenkomitee betrachtete biologische und gezielte synthetische DMARD daher als erste Behandlungsstrategie mit Ausnahme von seltenen Situationen als nicht angemessen.

Empfehlungen, nicht Richtlinien

Zwei weitere Empfehlungen befassen sich mit dem Stellenwert von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und systemischen Glukokortikoiden. Diesen Wirkstoffgruppen räumen die Experten bei Berücksichtigung der Nebenwirkungsrisiken einen ergänzenden Platz in der Behandlung der frühen Arthritis ein.

Die Empfehlungen zum Hauptziel der DMARD-Therapie, zum Monitoring und zu den nicht pharmakologischen Interventionen blieben weitgehend unverändert. Neu und auf Expertenmeinungen basierend ist die Empfehlung, bei Patienten mit früher Arthritis auch allgemeine Risikofaktoren (Rauchstopp, Zahnhygiene, Gewichtskontrolle, Erfassung des Impfstatus) und das Management von Begleiterkrankungen zu berücksichtigen.

In der Diskussion weisen die EULAR-Experten auf zwei wichtige Punkte hin. So musste sich das Expertenkomitee mit der Einschränkung abfinden, dass die meisten Daten zur Behandlung und Strategie aus Studien an Patienten mit früher oder etablierter RA stammen und nicht aus spezifischen Studien bei früher, undifferenzierter Arthritis. Die Autorengruppe hat daher auch nicht den Begriff «Guideline» verwendet, sondern spricht von Empfehlungen, die aber die feste Überzeugung sehr vieler europäischer Experten und Patientenvertreter wiedergeben. Aufgabe aller Fachkräfte der Gesundheitsversorgung ist es, für jeden individuellen Patienten mit früher Arthritis die am besten angemessene Managementstrategie zu finden. ❖

Halid Bas

Quelle: Combe B et al.: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, published online first on December 15, 2016, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602.

Interessenlage: Alle Teilnehmer des Expertengremiums haben ihre Interessenkonflikte deklariert. Dazu gehören der Empfang von Honoraren und Forschungsgeldern aller grossen Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet des Arthritismanagements.

Erste Hilfe
für Menschen mit letzter Hoffnung

www.msfc.ch
PK 12-100-2

