

Rheumatoide Arthritis: Wann öffnet sich das therapeutische Fenster?

Frühbehandlung wird gefordert, stösst aber an ihre Grenzen

Bei der rheumatoiden Arthritis gilt: Je früher die Behandlung, desto besser die Aussichten für den Patienten. Doch die Frühdiagnose bedeutet oft eine Herausforderung. Vor allem Hausärzte sind gefordert, die Weichen bei Patienten mit Gelenkschmerzen rechtzeitig und richtig zu stellen. Versuche, bereits vor einer definitiven Diagnose zu intervenieren, hätten aber bisher noch keinen überzeugenden Erfolg gebracht, sagte PD Dr. Daniel Aletaha aus Wien.



Daniel Aletaha

Ist von rheumatoider Arthritis (RA) die Rede, so fällt fast zwangsläufig das Wort vom «window of opportunity». Damit ist das therapeutische Fenster gemeint, in dem die bestmöglichen Chancen bestehen, eine basistherapiefreie Remission im Anfangsstadium zu erzielen. Dieses Fenster schliesst sich schon etwa nach drei Monaten – nicht viel Zeit also für eine sichere Diagnose.

Am Anfang von arthritischen Gelenkschmerzen lässt sich nämlich meist noch nicht sicher feststellen, ob es sich um eine RA handelt oder ob diese zumindest in der Entwicklung ist. Deshalb gilt es, wie Aletaha unterstrich, verschiedene Ursachen einer Arthritis auszuschliessen. Führt die vollständige Abklärung zu keinem fassbaren Ergebnis, kann die Diagnose einer undifferenzierten Arthritis gestellt werden. Allerdings bleibe auch dann oft eine Unsicherheit darüber bestehen, ob tatsächlich keine spezifische Ursache existiere, ob sich die Erkrankung vielleicht noch nicht ausreichend in den typischen Befunden manifestiert habe oder ob man als Arzt nicht gewissenhaft nachgeforscht habe, so umschrieb Aletaha das diagnostische Dilemma.

Die Ursachen einer Arthralgie können tatsächlich vielfältig sein. Aletaha nannte Traumata, kristallinduzierte Arthritiden sowie das Spektrum der seronegativen und viralen Erkrankungen. Die Diagnostik erfordere deshalb eine gewissenhafte Anamnese und körperliche Untersuchung. Zur Abklärung wird auch das Röntgen der betroffenen Gelenke empfohlen, allerdings sei hier die Datenlage «schon etwas dünner». Sicher lasse sich dagegen sagen, dass Gentests keinerlei diagnostische Hilfestellung bieten.

Inzwischen geht es längst nicht mehr nur darum, wann sich das therapeutische Fenster schliesst, sondern auch, wann es sich öffnet. Bei der Frage, ob es sich um eine beginnende RA handle, könnten bestimmte prädiktive Parameter hilfreich sein, sagte Aletaha. Ist das CRP erhöht, und lassen sich hohe Rheumafaktor- und ACPA-Titer nachweisen, sei das Risiko für die Entwicklung einer RA hoch. Studien belegen laut Aletaha, dass die Seropositivitätsrate bereits im Jahr vor der klinischen Diagnose deutlich steigt. Zudem kann bei ACPA-positiven Gelenkschmerzen manchmal schon eine subklinische Inflammation im MRI nachgewiesen werden.

Basistherapie auf Verdacht?

Angesichts der diagnostischen Unsicherheiten zu Beginn einer Arthritis diskutierte Aletaha die Frage, ob es womöglich sinnvoll sei, eine neu aufgetretene Arthritis «auf Verdacht» mit einem Basistherapeutikum, wie etwa Methotrexat (MTX), zu behandeln. «Wovor haben wir eigentlich Angst?», fragte der Rheumatologe. Die naheliegende Antwort gab er selbst: Man möchte nicht eine Überbehandlung riskieren und den Patienten einer unnötigen Toxizität aussetzen, sollte sich die Diagnose RA schliesslich nicht bewahrheiten. Allerdings, meinte Aletaha, sei eine unverzüglich begonnene DMARD-Therapie unter Umständen auch nicht viel riskanter als eine bis zur Diagnosefindung andauernde, wochen- oder gar monatelange Behandlung mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR).

Kann eine rheumatoide Arthritis verhindert werden?

Die Hoffnung, man könne den Übergang von einer noch unklaren Arthritis zur rheumatoiden Arthritis unterbinden, hat sich unterdessen nicht erfüllt. Aletaha führte als Beispiel die PROMPT-Studie an. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit (noch) undifferenzierter Arthritis entweder mit MTX oder Placebo behandelt. Nach einem Jahr hatten 40 Prozent der MTX- und 53 Prozent der Placebo-Patienten eine rheumatoide Arthritis nach den geforderten Klassifikationskriterien entwickelt – die Basistherapie hatte die Krankheitsmanifestation also verzögert, dies allerdings nur bei ACPA-positiven Patienten. Die Follow-up-Resultate nach 5 Jahren liessen dann allerdings keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen erkennen, auch nicht hinsichtlich der radiologischen Progression.

Inzwischen sind Studien mit ähnlicher Fragestellung auch mit Biologika auf den Weg gebracht worden. Aletaha stellte die aktuellen Ergebnisse der PRAIRI-Studie vor. An dieser plazebokontrollierten Studie hatten 81 Patienten mit Arthralgie und erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (Rheumafaktor- und ACPA-positiv, CRP ≥ 3 mg/l und/oder subklinische Synovitis der Hände im Ultraschall oder MRT) teilgenommen. Nach Prämedikation mit Methylprednisolon 100 mg erhielten die Studienteilnehmer eine Single-shot-Therapie mit 1000 mg Rituximab (per Infusion).

PRAIRI:

Prevention of clinically manifested rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease

PROMPT:

Probable rheumatoid arthritis: MTX versus placebo treatment

OPTIMA:

Study of the Optimal Protocol for Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis

Nach einem Follow-up von 18 Monaten zeigte sich, dass das Biologikum die Entwicklung zu einer manifesten rheumatoiden Arthritis verzögert hatte. Allerdings verlor sich dieser Vorteil bis zum Studienende nach 48 Monaten.

Welche Patienten sollen zum Spezialisten überwiesen werden?

In der Hauptsache scheitert die Frühbehandlung einer RA daran, dass viele Patienten nicht rechtzeitig genug zum Arzt gehen oder die Abklärung verzögert wird. Awareness-Kampagnen hätten sich zwar als sehr hilfreich erwiesen, sie verpufften aber sehr rasch, klagte Aletaha. Den Hausärzten kommt seiner Meinung nach die wichtige Aufgabe zu, die «richtigen» Patienten zeitnah an einen Rheumatologen zu überweisen. Allerdings, so bemängelte Aletaha, gebe es aus der Literatur nur wenig Entscheidungshilfe für Hausärzte, in welchen Fällen eine Überweisung sinnvoll sei. Folgende Konstellation sollte den Hausarzt jedoch alarmieren:

- ≥ 3 geschwollene Gelenke
- Morgensteifigkeit > 30 min
- positiver Händedrucktest.

Unter günstigen Umständen kann die Diagnose RA heute durchaus frühzeitig gestellt werden. Die Weichen dafür haben die Rheumatologen im Jahr 2010 mit Einführung neuer Klassifikationskriterien gestellt (s. *Tabelle*). Dabei wurden der früher obligatorische Nachweis von Rheumaknoten und typischen radiologischen Veränderungen gestrichen – genau jene Folgen also, die schliesslich durch konsequente Frühtherapie verhindert werden sollen. Aletaha erinnerte daran, dass man Ultraschall und MRI einsetzen kann, um die Gelenkbeteiligung zu evaluieren. Die neuen Kriterien gehen laut Aletaha zwar etwas auf Kosten der Spezifität, sie erhöhen aber die Sensitivität um etwa 20 Prozent.

MTX ausreichend zur Initialtherapie

Aletaha erinnerte abschliessend daran, dass eine wirksame Frühtherapie durchaus nicht der sofortigen Gabe eines Biologikums bedarf. Unter Hinweis auf die Ergebnisse der OPTIMA-Studie sagte er: «Das «window of opportunity» schliesst sich nicht, wenn wir die Patienten mit MTX als Erstlinienmedikament behandeln und nur bei Versagen einen TNF-alpha-Blocker hinzufügen.» Das gelte auch für die strukturellen Veränderungen: «Sobald wir den TNF-Blocker hinzunehmen, ist die radiologische Progression gehemmt.»

Uwe Beise

Quelle: Session I: «Frühe entzündliche Arthritiden» beim Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR), 25. August 2016 in Interlaken.

Tabelle: ACR/EULAR-KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR DIE RHEUMATOIDE ARTHRITIS

Voraussetzung

1. mindestens ein Gelenk mit einer klinischen Synovitis,
2. die nicht mit einer anderen Erkrankung erklärt werden kann.

Befunde

A. Geschwollene/schmerzhaftes Gelenke		Punkte
1	(mittel-)grosses Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Sprunggelenke	0
2–10	(mittel-)grosse Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Sprunggelenke	1
1–3	kleine MCP, PIP, MTP 2–5, IP, Handgelenk	2
4–10	kleine MCP, PIP, MTP 2–5, IP, Handgelenk	3
> 10	Gelenke; mind. 1 kleines	5
B. Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)		
RF und ACPA negativ		0
RF oder ACPA niedrig positiv	> Obergrenze bis $\leq 3 \times$ Obergrenze	2
RF oder ACPA hoch positiv	> $3 \times$ Obergrenze	3
C. Akute-Phase-Proteine (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)		
CRP und BSG normal		0
CRP oder BSG erhöht		1
D. Dauer der Symptome		
< 6 Wochen		0
≥ 6 Wochen		1

Auswertung

Die Bewertungspunkte der Kategorien A–D werden addiert.

Ein Ergebnis ≥ 6 von maximal 10 Punkten ist ein Indikator für eine definitive RA.

Quelle: Aletaha D et al.: 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2569–2581. pdf online unter:



Take Home Messages

- Die rheumatoide Arthritis (RA) soll in einem frühen Stadium, möglichst innert 3 Monaten, behandelt werden.
- Bei neu aufgetretener Arthritis lässt sich eine RA oft noch nicht sicher diagnostizieren. Eine positive Serologie zeigt ein hohes Risiko für die Entwicklung einer RA an.
- Die Frühbehandlung einer (noch) unklaren Arthritis kann die Manifestation einer RA verzögern, aber nicht verhindern.