

>> Rheumatoide Arthritis

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA) ist in der Anfangsphase schwierig, eine wirksame Therapie nicht ohne Risiko bezüglich Nebenwirkungen. Ärztliche Unsicherheit mit Zögern in der Behandlung kann schwerwiegende Folgen mit chronisch anhaltenden Schmerzen, irreversiblen Gelenkschäden, dauerhafter Behinderung und deutlicher Einschränkung der Lebensqualität nach sich ziehen.¹

Epidemiologie

A&V gibt die Häufigkeit einer rheumatoiden Arthritis für die Industrieländer mit 0,4-1 % der erwachsenen Bevölkerung an; bei Kindern mit 0,1 % bis zum 16. Lj.² In vielen Fällen verläuft die RA rasch und aggressiv; es können bereits wenige Wochen nach Beginn der Symptome an den Gelenken radiologisch erste, meist nicht mehr korrigierbare Gelenkszerstörungen nachgewiesen werden. Nur eine frühe Diagnose und ein schneller Therapiebeginn können die Krankheitsprogredienz stoppen und Dauerschäden verhindern. Patientinnen mit RA haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa drei- bis über fünffach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt. Der Häufigkeitsspitzen liegt bei über 40-Jährigen. Es besteht ein starkes genetisches Risiko für die Entwicklung einer RA, das insbesondere mit Varianten des HLA-DR-Gens verbunden ist.

Hausärztliche Aufgaben bei RA

Nahezu täglich haben Hausärzte Kontakt mit bereits diagnostizierter RA und führen in Zusammenarbeit mit dem Spezialisten das Therapie-Monitoring durch. Pro Jahr erkranken einer von 3.000 Männern und eine von 1.500 Frauen neu an RA³, so dass in einer durchschnittlichen Hausarztpraxis von jährlich 1–3 Neuerkrankungen ausgegangen werden muss. Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall die rasche Zuweisung zum Rheumatologen.

Entscheidend für die Diagnosestellung ist das klinische Bild

Meist beginnt die rheumatoide Arthritis als schmerzhaftes Schwellen in den Fingergrund- und Mittelgelenken, den Handgelenken sowie auch in den Zehengrund- und Mittelgelenken. Am Anfang der Erkrankung müssen die Gelenkschwellungen nicht symmetrisch verteilt sein. Typisch für eine Arthritis ist eine palpable, weiche, „elastische“ Schwellung eines Gelenks, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis, Synovialitis) bedingt ist, begleitet von Schmerzen und Gelenksteife. Die Funktion der Gelenke ist deutlich eingeschränkt, beispielsweise der Faustschluss. Seltener sind Schultern, Ellbogen, Knie und Hüftgelenke oder nur einzelne Fingergelenke betroffen. Typisch ist eine Morgensteifigkeit von 30 und mehr Minuten. Eine Schwellung der distalen Interphalangeal-Gelenke ist praktisch nie eine RA, sondern die Heberdenarthrose.

Rheuma-Scores

Wichtig: Scores (z. B. DAS28) eignen sich nicht zur Diagnosestellung. Sie weisen eine zu geringe Spezifität auf, eignen sich aber zur Abschätzung der Krankheitsaktivität unter Behandlung.

Laboruntersuchungen

Blutsenkung und CRP

In den Laborbefunden finden sich häufig, aber nicht immer, erhöhte Entzündungswerte (Blutsenkung und CRP). Ein Fehlen solcher unspezifischer Entzündungszeichen macht eine RA zwar unwahrscheinlich, schließt sie aber – insbesondere zu Beginn der Erkrankung – auch nicht gänzlich aus. Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung der BSG und des CRP unspezifisch und somit keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer RA sind.

Bei diagnostizierter RA sind hohe CRP-Werte ein Zeichen von starker entzündlich-destruktiver Aktivität, ihr Rückgang unter Therapie ist ein Zeichen des guten therapeutischen Ansprechens und ein Surrogatmarker für eine Unterdrückung der destruktiven Potenz der RA. Steroide senken CRP und BSG rasch, eine Remission kann nur durch niedrige CRP-Werte nach Ausschleichen der Steroide beurteilt werden. Als Remissionskriterium gilt CRP < 10 mg/l⁴.

1 Herold M et al. A&V Rheumatoide Arthritis, 2012

2 Horneff G (Hrsg). Juvenile idiopathische Arthritis, 2009 © UNI-MED Verlag AD (1. Auflage); 2., neubearb. Auflage 2014

3 Rheuma in Zahlen, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., 2015

4 Schneider M et al. Interdisziplinäre Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Rheumafaktoren (RF)

IgM-Rheumafaktoren sind in ca. 65–80 % der RA-Patienten, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und zu bis zu 5 % bei Gesunden zu finden. Die Spezifität von IgM-Rheumafaktoren für eine RA liegt im ELISA-Testverfahren bei ca. 80 %, die Sensitivität bei ca. 70 %.

Antikörper gegen citrullinierte Peptide und Proteine (ACPA)

RF und ACPA sind voneinander unabhängige Antikörper, mehr als 90 % der Untersuchungen zur Bedeutung der ACPA für die Diagnose und Prognose der RA basieren auf der Bestimmung von Antikörpern gegen cyclisches Citrullin (CCPA). Ein hoher Titer weist auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf mit ungünstigerer Prognose hin. Eine RA kann auch bei Fehlen von RF und CCPA vorliegen („seronegative“ RA). Sensitivität: 64–76 %, Spezifität: 95 %.

Der Nachweis von AK gegen CCPA kann der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen und hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. Die positive Likelihood-Ratio für die Entwicklung einer RA lag in Metaanalysen bei 17 % für CCPA gegenüber 4 % für den Rheumafaktor.⁵

Andere Autoantikörper haben in der Diagnose und Prognose der RA keine Relevanz.

Bei florider RA finden sich meist leicht bis mäßig erhöhte **Leukozyten- und Thrombozytenwerte**⁶

Bei Kindern fehlen typische Laborveränderungen oft!

Bei Kindern sind die Rheumafaktoren nur bei 5 % der Kranken positiv; ACPA haben bei Kindern keinen Stellenwert. Die Blut-senkungsgeschwindigkeit kann, muss jedoch nicht erhöht sein, und das CRP ist manchmal minimal erhöht, oft jedoch normal.

Prädiktionsmodell für eine frühe RA⁷

Klinische Symptome		Serologie		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Synovitiden in mehr als 2 Gelenkregionen ■ Dauer >6 Wochen ■ Morgensteife ≥60 min 		RF +	CCP-Ak +	RF und CCP-Ak +
Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis:	46%	71%	80%	92%
davon werden erosiv:	52%	78%	86%	95%

Minimales Laborprogramm für Diagnose und Verlaufskontrolle bei RA laut A&V

	Diagnose	Verlauf
RF	+	-
ACPA	+	-
BSG	+	+
CRP	+	+
Blutbild	-	+
Kreatinin	-	+
SGPT	-	+
Alkalische Phosphatase	-	+

Bildgebende Verfahren

Röntgenuntersuchung

Bei Verdacht auf RA sind Röntgenaufnahmen der Vorfüße, Hände und Handgelenke sowie Aufnahmen anderer schmerzhaft-

⁵ DGRh. Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis...Klinik/Leitlinien/2011/2_diagnose.pdf

⁶ A&V Rheumatoide Arthritis 2012, S. 10

⁷ DGRh. Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA), S. 7

ter Gelenke empfohlen. Im Frühstadium der RA sind nur spindelförmige periartikuläre Weichteilschwellungen darstellbar; im fortgeschrittenen Stadium sind subchondrale Zysten und eine symmetrische Verschmälerung des radiologischen Gelenkspalts typisch für die RA.



Bei RA entstehen Erosionen zunächst an den „bare areas“, also in den Bereichen neben den Kapselansätzen, wo kein Knorpelüberzug vorhanden ist⁸, wie hier an den PIP 3+4.



Arthrosen (rechts) zeichnen sich durch Randosteophyten und asymmetrische Gelenkspaltverschmälerung in der Belastungszone aus.



Hinweis: Etwa 30 % aller PatientInnen entwickeln nur geringe oder gar keine Gelenkszerstörungen!

Ultraschall

Da im Frühstadium der RA knöcherner Veränderungen noch nicht zu erwarten sind, wird der Farbdoppler-Ultraschall eingesetzt. Eine Studie zeigt, dass bei klinischer Erstdiagnose „Monoarthritis“ mit Ultraschall diagnostik noch weitere subklinisch entzündliche Gelenke nachweisbar waren und dadurch die Anzahl der diagnostizierbaren RA höher ist.

Farbdoppler in der Verlaufsbeobachtung

Haben PatientInnen mit klinischer Remission positive Farbdopplerzeichen, besteht ein zwölfmal höheres Risiko für ein Rezidiv. Allerdings fand die „ARCTIC-Studie“ keinen signifikanten Vorteil zur Erreichung einer Vollremission. Wurde die Entscheidung für Dosisreduktion oder Absetzen der Basistherapie nach länger dauernder Remission unter Einbeziehung des Farbdopplers getroffen, erreichten 22 % eine Remission über 16–24 Monate, ohne Farbdopplerdiagnostik waren es 19 % (ARR -3,3 %, 95 % CI -7,1-13,7 %) „... the systematic use of ultrasound in the follow-up of patients with early rheumatoid arthritis treated according to current recommendations is not justified ...“¹²

8 Abb. aus: Micheroli R et al. Die rheumatische Hand – Diagnostik in der Praxis. <https://www.vsaio-journal.ch/de/aus-der-praxis-1207.html> © 2016 VSAO/ASMAG

9 Bohndorf K et al. Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. Thieme 2013

10 Abb.: http://elearning.studmed.unibe.ch/radiosurf/htmls/print_all.html?radiosurfadskeleton/pathologies/pathorheuma

11 Abb.: <https://de.wikipedia.org/wiki/Heberden-Arthrose#/media/File:Roe-heberden.jpg>

12 Aspen A et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomized controlled strategy trial. *BMJ* 10-2016;75-85

MRT

Diese Untersuchung ist im Vergleich zur Farbdoppleruntersuchung weniger untersucherabhängig, kann gelegentlich für einzelne Gelenkregionen mit entsprechendem klinischen Verdacht zur Differentialdiagnose einer frühen RA hilfreich sein, ist aber in aller Regel nicht diagnostisch.¹³

Tab. 2 Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA. b) Bildgebung	
Röntgen	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovolare Aufnahmen (ggfs. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen. Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung.
Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes.
Szintigraphie	Nachweis und Verteilung von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels unabhängig von deren Ursache (nicht spezifisch für RA). Indikationsstellung durch Rheumatologen.
MRT	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln. Kein Routineverfahren. Indikationsstellung durch Rheumatologen.

14

Diagnosestellung

Das Bild der RA ist vielseitig und vor allem zu Beginn nicht immer charakteristisch. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch.

Klassifikationskriterien (z. B. EULAR¹⁵)

Klassifikationskriterien, die nach einem Punkteschema vorgehen, können bei Patienten mit zumindest einem klinisch geschwollenen Gelenk zur Diagnosestellung hilfreich sein, wenn keine andere zugrunde liegende Erkrankung besteht, die die Arthritis klar erklären kann (z. B. Gicht oder SLE). Ab einem Wert von 6 Punkten ist hierbei eine rheumatoide Arthritis definitiv klassifizierbar. Beachtet werden sollte allerdings, dass die neuen ACR/EULAR-Kriterien mit dem Risiko einer Überdiagnose behaftet sind.¹⁶

Ausmaß der Gelenkbeteiligung (0-5 Punkte)	Punkte
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke (große Gelenke nicht gezählt)	2
4-10 kleine Gelenke (große Gelenke nicht gezählt)	3
>10 Gelenke (zumindest ein kleines Gelenk)	5
Serologie (0-3 Punkte)	
negativer RF <u>UND</u> negative ACPA	0
niedrig positiver RF <u>ODER</u> niedrig positive ACPA	2
hoch positiver RF <u>ODER</u> hoch positive ACPA	3
Symptombdauer (0-1 Punkt)	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1
Akutphaseparameter (0-1 Punkt)	
normales CRP <u>UND</u> normale Blutsenkung	0
abnormes CRP <u>ODER</u> abnorme Blutsenkung	1

17

Definition Symptombdauer: Bezieht sich auf das Gelenk, das zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Angabe des Pat. am längsten betroffen ist.

13 A&V Rheumatoide Arthritis 2012, S. 13

14 DGRh. Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA) - http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Leitlinien/2011/2_diagnose.pdf, S. 7

15 European League against Rheumatism

16 S1-Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012, S. 4

17 A&V Rheumatoide Arthritis 2012, S. 14

Therapie der RA

Das Therapieziel Beschwerdefreiheit soll in 3 bis spätestens 6 Monaten erreicht werden. Nur in Ausnahmefällen, vor allem bei länger bestehender Erkrankung, kann das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität als Therapieziel akzeptabel sein.

Zu Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie werden Scores wie z. B. der „*Disease Activity Score 28*“ (DAS28, Abb. unten aus A&V) eingesetzt. Dieser setzt sich aus der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, der Patienten- und Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität sowie wahlweise BSG oder CRP zusammen.

Score	Remission	niedrige Krankheitsaktivität	moderate Krankheitsaktivität	hohe Krankheitsaktivität
DAS28 ^D	<2,6	2,6 - 3,2	>3,2 - 5,1	>5,1

Medikamentöse Therapie

NSAR

Durch Hemmung der Cyclooxygenasen und damit der Prostaglandinsynthese wirken NSAR schmerzstillend, die Nebenwirkungen sind Reduktion der Nierenausscheidung, Wassereinlagerung und Blutdruckanstieg. Alle NSAR haben einen gemeinsamen Wirkmechanismus: Sie hemmen Cyclooxygenasen (COX). Zwei Isoenzyme sind bekannt, die von allen NSAR, einschließlich Coxiben, mit unterschiedlicher Selektivität gehemmt werden. Während COX-1 Botenstoffe für physiologische Prozesse, wie Schutz der Magenschleimhaut, Nierendurchblutung oder Thrombozytenaggregation, reguliert, wird COX-2 unter anderem bei Entzündungen neu gebildet, besitzt jedoch auch physiologische Bedeutung, beispielsweise in den Nieren. Hemmung von COX wirkt sich daher keineswegs nur günstig aus. Durch Hemmung von COX-2 wird die Bildung von Prostacyclinen gehemmt und damit deren günstige vasodilatatorische und antiaggregatorische Effekte, nicht jedoch die Bildung des gerinnungsfördernden Thromboxan A₂. Dies ist für erhöhte Herzinfarkte, Schlaganfälle und vaskuläres Nierenversagen unter Coxiben und präferentiellen COX-2-Hemmern verantwortlich.

Alle NSAR¹⁸, außer Naproxen und *Ibuprofen in einer MTD 1.200 mg*, erhöhen das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko. Die entzündungshemmende Wirkung von Ibuprofen gilt allgemein als gering, die entzündungshemmende Wirkung von Naproxen wird von Peter Göttsche bezweifelt.¹⁹ Naproxen scheint beim derzeitigen Kenntnisstand im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken unter den NSAR die sicherste Wahl zu sein. Eine MTD von 750 mg sollte bei 65+ und längerer Anwendung nicht überschritten werden. Bei gastrointestinaler Unverträglichkeit schlägt A&V das partiell COX-2-selektive Meloxicam vor. Es fehlen aber die klinischen Belege für die Hypothese, dass COX-2-selektive NSAR generell besser Magen-Darm-verträglich sind als nichtselektive NSAR. In Großbritannien musste Boehringer Ingelheim schon 1998 Warnungen vor Magen-Darm- und Hautschäden durch Meloxicam (MOBEC) verschärfen. 40 % der seit der Markteinführung 1996 bis dahin an die britische Arzneimittelbehörde gemeldeten Störwirkungen betrafen den Verdauungstrakt, darunter Geschwüre, Blutungen und Magen-Darm-Perforation.²⁰ Da COX-2 eine Rolle als Gegenspieler prothrombotischer Reaktionen am Gefäßendothel der großen Gefäße spielt, gibt das *arznei-telegramm* zu bedenken: „*Nicht auszuschließen ist, dass thrombotische Ereignisse bei Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen unter der Behandlung mit Rofecoxib zunehmen, ebenso wie Erkrankungen beziehungsweise Versagen der Nieren.*“²¹

Bei Kindern ist Naproxen das NSAR der Wahl.²²

Glucocorticoide (GC)

GC sind wirksam als Überbrückungstherapie bis zum Wirkungseintritt einer Basistherapie, reduzieren die Bildung von Erosionen und verbessern die Remissionsrate, die langsame Dosisreduktion soll einen neuerlichen klinischen Krankheitsdurchbruch zu vermeiden.

Zeitgleich mit Beginn der Basistherapie ist eine Prednisolongabe als Überbrückungstherapie bis zum Einsetzen der Wirksamkeit von MTX sinnvoll, dies kann in niedriger (< 10 mg) oder mittelhoher Dosis (initial 10–20 mg/d) mit nachfolgender Reduktion er-

18 Das relative Risiko von Herzinfarkten und anderen kardiovaskulären Komplikationen beträgt im Vergleich zu Nicht- oder früherem Gebrauch von NSAR unter Diclofenac 1,40 (95% CI 1,16-1,70), Ibuprofen 1,07 (95% CI 0,97-1,18), Indometazin 1,30 (95% CI 1,07-1,60) und Naproxen 0,97 (95% CI 0,87-1,07). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass vor dem Hintergrund einer häufigen Erkrankung wie dem Myokardinfarkt eine Risikosteigerung um 40 %, wie sie für Diclofenac beschrieben wird, von den möglicherweise durch Bias bedingten Effekten in Beobachtungsstudien nicht sicher zu unterscheiden ist. http://www.arznei-telegramm.de/html/2007_01/0701001_01.html

19 Göttsche PC. Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität: Wie die Pharmaindustrie unser Gesundheitswesen korrumpiert. Riva 2013 S. 44-50

20 http://www.arznei-telegramm.de/html/1998_10/9810094_03.html

21 http://www.arznei-telegramm.de/html/2004_11/0411126_01.html

22 Laut A&V kann im Bedarfsfall zusätzlich Paracetamol verabreicht werden. Kurzfristig sei auch die zusätzliche Gabe von Ibuprofen möglich (Anmerkung: die Kombination von 2 Schmerzmitteln mit gleichem pharmakologischem Wirkprinzip gilt nicht als zweckmäßig. http://www.hospiz-tirol.at/wp-content/uploads/2011/12/Palliativ_Care_1_0-1.pdf, S. 17

folgen. Die Prednisolondosis sollte in einem Zeitraum von 6–12 Wochen nach Möglichkeit auf $\leq 7,5$ mg/d reduziert werden. Patienten sollen zu Beginn einer GC-Therapie schriftlich über die geplante Dosis und Dosisreduktionen informiert werden („GC-Pass“).

Nebenwirkungen der GC

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Ereignisse (Median pro 100 Patientinnenjahre)
kardiovaskulär (Hyperlipidämie, Wasser-/Elektrolytstörung, Ödem, renale oder kardiale Dysfunktion, Hypertonie)	15 (3-28)
infektiös (viral, bakteriell, Hautinfektionen)	15 (3-15)
gastrointestinal (peptische Ulzera, Pankreatitis)	10 (4-20)
psychologisch und verhaltensorientiert (Stimmungsstörungen, Steroidpsychose)	9 (2-236)
endokrin und metabolisch (Glukoseintoleranz und Diabetes, Fettumverteilung, Interferenz mit Hormonsekretion)	7 (3-34)
dermatologisch (Hautatrophie, Akne, Hirsutismus, Alopezie)	5 (2-80)
muskuloskeletal (Osteoporose, Osteonekrose, Myopathie)	4 (3-9)
ophthalmologisch (Glaukom, Katarakt)	4 (0-5)

In Klammer finden sich Angaben zur Verteilung (25.-75. Perzentile)

23

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs (krankheitsmodifizierende anirheumatische Medikamente) behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.²⁴

Die Verordnung und Überwachung der DMARD-Therapie sollte nur durch Ärzte mit ausreichender Erfahrung auf diesem Gebiet erfolgen. Das rechtzeitige Erkennen eines Therapieversagens oder allfälliger Nebenwirkungen ist wichtig und sollte auch mit dem Patienten besprochen werden. [DMARDs Informationsblätter der ÖGR](#)

Bei aktiver RA sollte MTX als erstes DMARD eingesetzt werden. Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden. **Eine Verzögerung des Behandlungsbeginns führt in vielen Fällen zu einem schlechteren Langzeitverlauf.**

Therapiebeginn auch bei Verdachtsfällen

Die Diagnose ist anfangs nicht immer eindeutig zu stellen, im Einklang mit den neuen Klassifikationskriterien von ACR und EULAR kann auch bei Verdachtsdiagnose mit einer DMARD-Therapie begonnen werden. Bei Patienten mit sehr früher RA oder einer noch undifferenzierten Arthritis konnten hierdurch hohe Remissionsraten erreicht werden²⁵.

Methotrexat (MTX)

Wirkung: Methotrexat ist DMARD der ersten Wahl, es wird oral oder bei Versagen der oralen Therapie einmal pro Woche subkutan gegeben. MTX führt zur Verbesserung klinischer Parameter und des Funktionsstatus sowie zu einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Krankheitsprogression. Ein Review zu MTX finden Sie z. B. in der [Cochrane Library](#).

UAW: Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Stomatitis, selten Zytopenien und interstitielle Lungenerkrankungen. Relativ häufig beobachtet man Leberenzym erhöhungen; eine manifeste Leberzirrhose ist aber unter den rheumatologischen Dosen selten. Die Supplementierung mit Folsäure kann die Inzidenz von gastrointestinalen Beschwerden und von Leberschäden reduzieren. Folsäure interferiert möglicherweise mit der gastrointestinalen Resorption von MTX, weshalb zu einem Abstand von mindestens 24 Stunden zwischen MTX- und Folsäureeinnahme geraten wird.

Dosierung von MTX

- Begonnen werden kann mit einer mittleren Anfangsdosis von 15 mg/Woche. Es gibt Evidenz für Vorteile einer parenteralen Gabe. Ist nach 6 Wochen keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht, kann die MTX Dosis auf 20–25 mg/

23 A&V Rheumatoide Arthritis 2012, S. 20

24 Schneider M et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

25 S1-Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012, S. 3

Woche erhöht oder ggf. die orale auf eine parenterale Applikation umgestellt werden.

- Jüngere evidenzbasierte Daten haben ergeben, dass MTX in höheren Dosierungen 20–30 mg/Woche effektiver zu sein scheint als in niedrigerer Dosis (7,5–15 mg/Woche).
- Ist die MTX-Dosis ausgeschöpft, kann nach 12 Wochen eine klassische DMARD-Kombinationstherapie eingesetzt werden; hier haben sich MTX in Kombination mit Leflunomid oder die Dreifachkombinationstherapie von MTX mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin bewährt.

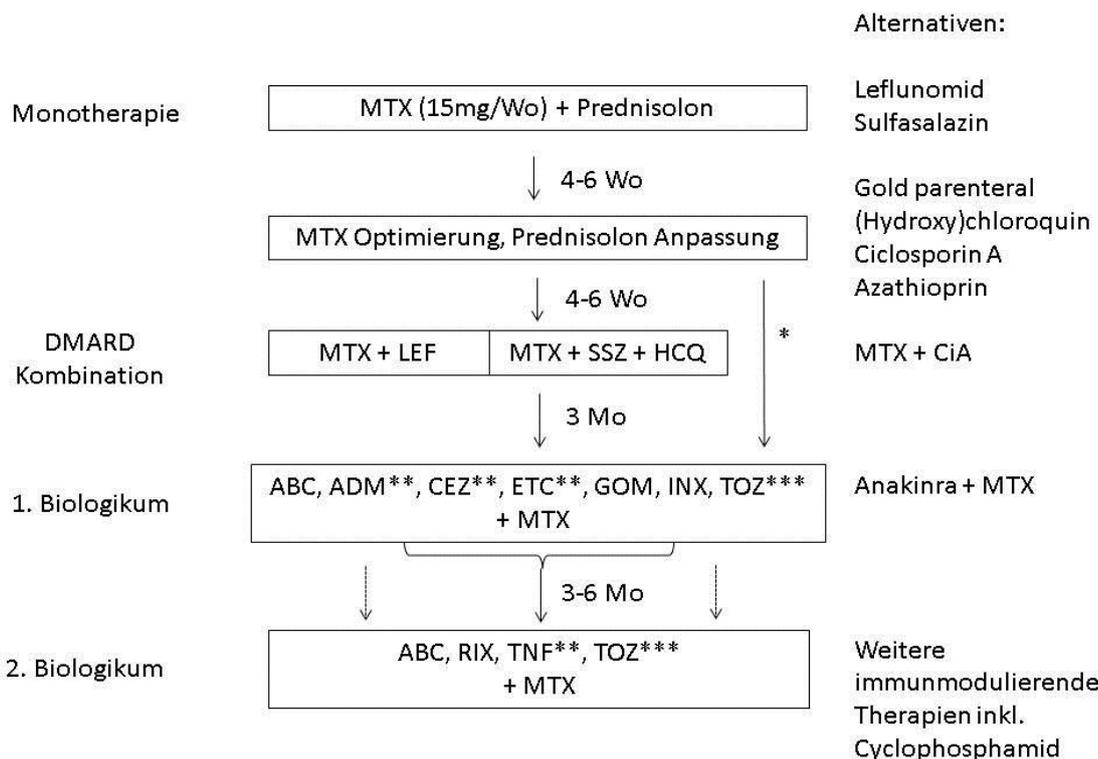
Dosierung bei älteren Patienten: Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder pulmonalen Vorerkrankungen ist eine niedrigere Anfangsdosis von 7,5–10 mg/d sinnvoll; diese kann dann nach Bedarf kontrolliert gesteigert werden.

Reduktion der DMARD-Therapie

Eine Remission sollte über 6 bis 12 Monate anhalten, bevor eine medikamentöse Reduktion erwogen wird. Die Entscheidung zum Therapieabbau ist von Patient und Arzt gemeinsam zu treffen. Da bei Beendigung der DMARD-Therapie mit Rezidiven zu rechnen ist, müssen die Patienten sorgfältig überwacht und ggf. umgehend wieder therapiert werden. In der BeST-Studie gelang es, im Fünfjahres-Verlauf vor allem bei kurzer Symptombdauer bei einem Viertel der Patienten eine medikamentenfreie Remission zu erreichen.

Bei erneuter Aktivität der RA kann in einem Großteil der Fälle mit erneutem Erfolg der vorher abgesetzten DMARD-Therapie gerechnet werden.

Therapie-Algorithmus²⁶



* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist

*** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen

Abk.: ABC: Abatacept, ADM: Adalimumab, CEZ: Certolizumab, ETC: Etanercept, GOM: Golimumab, INX: Infliximab, RIX: Rituximab, TOZ: Tocilizumab, CiA: Ciclosporin A, HCQ: Hydroxychloroquin, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, SSZ: Sulfasalazin, TNF: TNF-Inhibitoren

26 DGRh. Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus, S. 10

Anhang²⁷

Leflunomid (LEF) Initialtherapie: 100 mg/die für 3 Tage Erhaltungstherapie: 10-20 mg/die

LEF kann bei Patientinnen mit Unverträglichkeit von oder Kontraindikationen für MTX (zB leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz) eingesetzt werden. Auch dieses DMARD führt zur Verbesserung . klinischer Parameter, des Funktionsstatus und einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Krankheitsprogression. Mögliche Nebenwirkungen von LEF sind Übelkeit und Durchfall, Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg, verstärkter Haarausfall, Zytopenien und kutane Reaktionen (Hautausschläge, Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom). Häufig ist ein Leberenzymanstieg, und auch Fälle von Leberversagen sind bekannt. Zum überwiegenden Teil treten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Eine Ausnahme kann die Erstmanifestation bzw. Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie sein, welche unter LEF in bis zu 11 % und damit zwei- bis dreimal häufiger als in den jeweiligen Vergleichsgruppen auftritt und sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr manifestiert.

Sulfasalazin 2x1 g bis 3x1 g/die, ist klinisch ähnlich wirksam wie MTX. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Hautausschläge, Leberenzym erhöhungen, Leukopenie und Thrombozytopenie

Hydroxychloroquin 250 mg/die

²⁷ wörtlich übernommen aus A&V RA



Dieser Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung
durch **AMEOS – Klinikum Bad Aussee & Privatklinikum Bad Aussee**
... Ihr kompetenter Partner für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie!



>> Impressum

TGAM - Tiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

Präsident: Dr. Herbert J. Bachler, Tel.: +43 512 575566

A-6020 Innsbruck, Innrain 71/2 • E-Mail: office@tgam.at • www.tgam.at • ZVR-Zahl: 498986374