CrossMark

Punkte sammeln auf ...

SpringerMedizin.at

Das DFP Literaturstudium ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post, Fax oder eMail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.springermedizin.at/fortbildung/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per eMail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 3 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
E-Mail: susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at

DFP-Fortbildung

Thomas Karonitsch

Klinische Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Rheumatoide Arthritis (RA)

Inhalt

Übersicht und Epidemiologie
Ätiologie und Pathogenese
Klinik und Diagnose
Wichtige Differentialdiagnosen
Therapie der RA
Zusammenfassung

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Medizinische Universität Wien,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich

Lecture Board

P. Balcke, St. Pölten
W. Hilbe, Wien
R. Koppensteiner, Wien
I. Lang, Wien
C. Marosi, Wien

I. Pabinger, Wien
E. Pohanka, Linz
G.-H. Schernthaner, Wien
M. Steurer, Innsbruck
F. Thalhammer, Wien

M. Trauner, Wien
F. Weidinger, Wien
C. Wenisch, Wien
G. Zollner, Graz

Die Prävalenz der RA liegt bei
0,5–1 %

Genetische und nicht-genetische
Faktoren führen zu einer Störung
der Immuntoleranz

Rauchen ist der bedeutendste
exogene Risikofaktor für RA

Die Klinik ist wegweisend für die
Diagnose der RA

Übersicht und Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von 0,5–1 % die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit dem Lebensalter und ist bei Frauen über dem 65. Lebensjahr am höchsten. Unbehandelt kommt es bei dieser chronischen Erkrankung zu Schmerzen und progressiver, irreversibler Gelenkdestruktion. Damit einhergehend ist natürlich die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der PatientInnen deutlich eingeschränkt. Da es sich bei der RA um eine systemisch, entzündliche Erkrankung handelt, haben RA PatientInnen auch ein erhöhtes Risiko kardiovaskuläre sowie maligne Erkrankungen (z. B. Lymphome) zu bekommen. Durch die Entwicklung neuer hochwirksamer Medikamente und Therapiekonzepte, wie „Treat-to-target“ sind in den letzten Jahren schwere Verlaufsformen zunehmend seltener geworden und es ist zu erwarten, dass sich die Prognose der RA in den kommenden Jahren weiter deutlich verbessern wird [1].

Ätiologie und Pathogenese

Genetische als auch nicht-genetische (exogene) Faktoren fungieren als Auslöser der RA. Obwohl die genauen Mechanismen nicht bekannt sind, kommt es letztendlich, ausgelöst durch ein Zusammenspiel dieser Faktoren zu einer Störung der Immuntoleranz, mit Auftreten von Autoantikörper, vermehrter Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. TNF, IL6) und dramatischen Veränderungen in der Synovialmembran. Neben einer Hypervaskularisierung und einer massiven Infiltration durch Leukozyten entwickelt sich im Verlauf der RA in der Synovialmembran das sogenannte Pannusgewebe. Diese aggressive Zellmasse, bestehend aus Synovialfibroblasten und Makrophagen, fungiert ähnlich einem „Tumorgewebe“, in dem es den Gelenkknorpel infiltriert und irreversibel zerstört. Die radiologisch, charakteristischen, erosiven Knochenveränderungen werden durch aktivierte Osteoklasten verursacht.

Das sogenannte „shared epitope“, eine spezielle Konstellation im Bereich des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-DRB1, ist der derzeit bekannteste genetische Faktor, der mit dem Auftreten einer RA einhergeht. Das Vorliegen ist mit einem bis zu 10-fach erhöhten Risiko eine RA zu entwickeln assoziiert. Genetische Faktoren alleine sind aber nur zum Teil für die Entstehung der RA verantwortlich; die Konkordanz für eineiige Zwillinge liegt nämlich bei 15 %. Auch epigenetische Veränderungen (z. B. DNA Methylierung) und sogenannte SNPs (Single nucleotide polymorphism) spielen bei der Pathogenese (z. B. STAT4, PTPN22), als auch hinsichtlich der Prognose der RA eine Rolle. So wurde z. B. vor kurzem publiziert, dass SNPs im Transkriptionsfaktor FOXO3 mit dem Schweregrad der radiologischen Progression der RA assoziiert sind.

Der bisher prominenteste exogene Risikofaktor ist Nikotin. Bei Nikotinabusus und gleichzeitigem Vorliegen des „shared epitope“ kommt es zu einem deutlich erhöhten Risiko an einer RA zu erkranken. Unter den weiteren exogenen Faktoren die mit einer RA assoziiert sind werden Parodontitis, Alkoholkonsum, physischer als auch psychischer Stress, sowie ein niedriger sozialökonomischer Status diskutiert [2–5].

Klinik und Diagnose

Das klinisch wichtigste Charakteristikum der RA ist die synovitische Gelenkschwellung. Durch die oben genannten pathologischen Veränderungen der Synovialmembran (Hypervaskularisierung, Leukozyteninfiltration, Vermehrung der Synovialfibroblasten) kommt es zu einer gut tastbaren teigig weichen Schwellung der betroffenen Gelenke. Bei der RA liegt meist ein symmetrischer Befall der Gelenke vor. Zu den am häufigsten befallenen Gelenken zählen die Hand- und Fingergelenke; insbesondere die Metacarpo-Phalangeal (MCP) Gelenke und proximalen Interphalangeal (PIP) Gelenke. Ebenso können Zehengrundgelenke (Metatarso-Phalangeal (MTP) Gelenke), Sprung-, Knie-, Schulter-, oder Ellenbogengelenke betroffen sein. Im Bereich der Wirbelsäule kann das Atlantodentalgelenk befallen sein. Entzündliche Veränderungen können hier zu einer gefürchteten Komplikation, nämlich der atlantodentalen Instabilität, führen.

Die 2010 publizierten Klassifikationskriterien der EULAR (European League against Rheumatism) und des ACR (American College of Rheumatology) stellen eine wichtige Orientierungshilfe hinsichtlich der Diagnose der RA dar. Diese Kriterien wurden entwickelt um die RA in einem

Abb. 1 ▲ Links: Fortgeschrittene (nicht adäquat therapierte) RA mit ausgeprägten Gelenkdeformitäten. Rechts: Frühe RA mit synovitischen Gelenkschwellungen in typischer Lokalisation: Metacarpophalangeal (MCP)- und proximale Interphalangeal (PIP)-Gelenke

möglichst frühen Stadium zu erkennen, da Daten aus klinischen Studien die Wichtigkeit der frühen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie gezeigt haben. Durch die frühzeitige, effektive Therapie können nämlich Spätfolgen der RA (Knochenerosionen, Gelenkfehlstellungen,...) verhindert werden. Im Gegensatz zu den lange gebräuchlichen ACR Kriterien von 1987 kommt in den neuen Kriterien der Klinik und der Serologie (hochpositiver Rheumafaktor oder ACPA-Titer) deutlich mehr Bedeutung in der RA-Diagnostik zu. Späte Manifestationen der RA wie radiologische Gelenkveränderungen oder Rheumaknoten, welche noch wesentliche Bestandteile der 1987 veröffentlichten Kriterien waren, sind gänzlich aus den neuen Kriterien verschwunden. Nach den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien sollten Patienten mit sicherer, klinischer Synovitis in mindestens einem Prädispositionsgelenk, die nicht mit einer anderen Erkrankung erklärt werden kann, auf das Vorliegen einer RA untersucht werden. Das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) korrelieren nachweislich gut mit der Krankheitsaktivität der RA. Zusätzlich helfen diese Parameter die RA von „nichtentzündlichen“ Gelenkerkrankungen (z. B. Arthrose) zu unterscheiden. Beide Parameter sind natürlich nicht spezifisch für die RA. Die Bestimmung des Rheumafaktors und der „anti-citrullinated peptide/protein“ Antikörper (ACPA) sind ebenso unverzichtbar in der Diagnostik der RA und in den Klassifikationskriterien enthalten, wobei eine Stratifizierung je nach Höhe des Titers erfolgt (niedrig positiv: $< 3 \times$ höher als der oberste Normwert; hoch positiv: $> 3 \times$ höher als der oberste Normwert). Als Verlaufsp Parameter werden sie derzeit aber nicht eingesetzt. Der RF ist ein Autoantikörper, der gegen das Fc-Fragment des Immunglobulin G gerichtet ist. Er ist bei etwa 70–80 % der PatientInnen mit RA positiv („seropositiv“) und gilt als wichtiger prognostischer Faktor. Da der RF aber auch bei 5–10 % der Gesunden als auch bei anderen Erkrankungen (z. B. Osteoarthritis, Kryoglobulinämie, Kollagenosen) nachgewiesen werden kann, ist seine Spezifität gering. ACPA haben bei gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität als der RF ([6, 7]; ■ Abb. 1 und 2).

Bildgebung

Durch das **konventionelle Röntgen** können knöcherne Veränderungen wie Erosionen oder Gelenkspaltvermindierungen nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, liegen diese radiologischen Veränderungen bei frühzeitiger Diagnose der RA nicht vor (siehe ACR/EULAR Klassifikationskriterien). Das konventionelle Skelettröntgen hat somit hinsichtlich der Diagnosestellung an Bedeutung verloren. Eine zentrale Rolle haben Skelettröntgenaufnahmen jedoch weiterhin bei der Verlaufsbeurteilung hinsichtlich des Ansprechens auf eine Therapie. Deshalb werden Röntgenaufnahmen der Hände, Füße und der Halswirbelsäule zu Beginn und im weiteren Verlauf regelmäßig durchgeführt. Entzündliche Veränderungen der Synovialmembran können mittels

ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA

Wer sollte getestet werden?

PatientInnen...

- a) ...die mind. ein Gelenk mit einer klinisch erhebbarer, synovitischer Schwellung aufweisen.
- b) ...deren Synovitis nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann.

A. Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	2
4-10 kleine Gelenke (mit und ohne Beteiligung der großen Gelenke)	3
>10 Gelenke (mit mind. 1 kleinen Gelenke)	5
B. Serologie	
Negativer Rheumafaktor und negative ACPA	0
Niedrig positiver Rheumafaktor oder niedrig positive ACPA	2
Hoch positiver Rheumafaktor oder hoch positive ACPA	3
C. Akute Phase Proteine	
Normales CRP und normale BSG	0
Abnormales CRP oder abnormale BSG	1
D. Dauer der Symptome	
< 6 Wochen	0
> 6 Wochen	1

Die Punkte der Kategorie A-D werden addiert; ≥ 6 Punkte bedeutet, dass eine RA vorliegt.

Abkürzungen: BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-Reaktives Protein; ACPA: Antikörper gegen zitrullinierte Proteine

Abb. 2 ▲ ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA

Sonografie und **MRT** detektiert werden. Beide Methoden kommen daher ergänzend bei unklarem klinischem Befund zum Einsatz [8, 9].

Wichtige Differentialdiagnosen

Wichtige Differentialdiagnosen sind: Osteoarthritis, Psoriasis-Arthritis, Reaktive Arthritis, virale Arthritiden, Kollagenosen mit Gelenkbeteiligung

Einige Erkrankungen müssen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Klinisch unterscheidet sich die **Osteoarthritis (OA)** der Fingergelenke von der RA durch das Muster des Gelenkbefalls, durch die Klinik, als auch durch die Art der Gelenkschwellung. Im Gegensatz zur RA ertastet man bei der OA, hervorgerufen durch knöcherne Appositionen, „harte, derbe, knöcherne“ Schwellungen an den betroffenen Gelenken (meist PIP- (Bouchard-Arthrose) oder DIP-Gelenken (Heberden Arthrose)). Die Morgensteifigkeit (die morgendliche Beweglichkeit) in den Fingern ist bei der OA deutlich schwächer und kürzer ausgeprägt als bei der RA. Entzündungszeichen sind bei der Arthrose meist negativ, ebenso mit Ausnahmen (siehe oben) auch die Autoantikörper (RF und ACPA). Weiters helfen in fortgeschrittenen Stadien Röntgenaufnahmen die RA von der OA zu unterscheiden. Die **Psoriasis Arthritis (PsoA)** kann ebenso wie die RA zu symmetrischen, synovitischen Gelenkschwellungen führen. Oft zeigt sich bei der PsoA aber ein Befall im Strahl (Daktylitis), inklusive Schwellung der DIP-Gelenke. Auch ein transversales (z. B. alle MCP-Gelenke einer Hand) Gelenkbefallsmuster kann Vorliegen. Zur Diagnose einer PsoA können charakteristische psoriatische Hautveränderungen oder Nagelveränderungen (Tüpfelnägel, Ölflecken), ebenso wie eine positive Familienanamnese hinsichtlich Psoriasis vulgaris führen. Der RF ist bei der PsoA negativ (seronegativ). Radiologisch unterscheidet sich die PsoA von der RA durch das gleichzeitige Auftreten von Knochenneubildung und Erosionen an den betroffenen Gelenken. Die **reaktive Arthritis (ReA)** präsentiert sich meist als Mono- oder asymmetrische Oligoarthritis. Oft sind die Gelenke der unteren Extremitäten betroffen. Zu einer Polyarthrit der Hände kommt es nur sehr selten. Der ReA geht eine gastrointestinale Infektion oder ein Harnwegsinfekt voran. Zumeist ist Arthritis selbstlimitierend und bedarf daher nur einer symptomatischen Therapie. Eine Polyarthrit kann auch im Rahmen zahlreicher **viraler Erkrankungen** auftreten. Die Arthritis

Abb. 3 ▲ Algorithmus zur Therapie der RA nach „treat-to-target“

bei Röteln oder bei Parvovirusinfektion dauert meist nur einige Tage bis Wochen an. Virusarthritiden sind meist von Fieber und Hautausschlägen begleitet. Die frühe RA ist klinisch schwer von Arthritiden die bei **Kollagenosen** (SLE, Sjögren Syndrom, usw.) auftreten zu unterscheiden. Kollagenosen sind aber, anders als die RA, durch das auftreten weiterer Symptome wie Hautausschläge, Sicca, Myositis oder Nephritis gekennzeichnet. Die genaue Anamnese, sowie Bestimmung der antinuklearen Antikörper (ANA) sind differentialdiagnostisch wegweisend [10–13].

Therapie der RA

Therapieziele der RA („Treat-to-target“)

Oberstes Ziel ist die adäquate Kontrolle der (entzündlichen) Krankheitsaktivität um Gelenkdestruktion und irreversibler körperlicher Behinderung zu verhindern und dadurch eine normale Lebensqualität zu erzielen und zu erhalten. Dies soll durch eine Kontrolle der Symptome, durch Verhinderung struktureller Schäden und Wiedererlangen der Funktionalität erreicht werden. Klinisch wird daher eine Remission, d. h. dass Anzeichen und Symptome die eine Krankheitsaktivität und somit Entzündung anzeigen fehlen, angestrebt. Falls eine Remission nicht erreicht werden kann, wird auch eine niedrige Krankheitsaktivität akzeptiert. Zur Evaluierung der Krankheitsaktivität können verschiedene Summenscores wie DAS-28, CDAI oder SDAI angewendet werden. Diesen Scores gemeinsam ist, dass 28 Gelenke (Schulter, Ellenbogen, Handgelenke, MCP- und PIP-Gelenke der Finger sowie Knie) hinsichtlich synovitischer Schwellungen und Druckschmerzhaftigkeit untersucht werden. Zusätzlich wird auf einer Visuellen Analog-Skala (VAS) die Krankheitsbeurteilung durch den Patienten erhoben. Im Gegensatz zum DAS-28 (disease activity score) wird beim SDAI (simple disease activity index) und CDAI (clinical disease activity index) auch die Krankheitsbeurteilung durch den Untersucher berücksichtigt. Während der CDAI ohne Bestimmung der Akutphase berechnet werden kann, was vorteilhaft im klinischen Alltag ist, benötigt man zur Berechnung des SDAI und des DAS-28 entweder ein CRP (mg/dl) oder eine BSG. Die Therapie wird dann je nach erhobener Krankheitsaktivität adaptiert bis das Therapieziel, meist Remission, erreicht wurde ([6, 8, 14–18]; ■ **Abb. 3 und 4**).

Medikamentöse Therapie der RA

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist bei RA-PatientInnen unbedingt anzustreben, da der weitere Verlauf der Erkrankung dadurch nachgewiesenermaßen positiv beeinflusst werden kann. Die Therapie sollte daher prinzipiell eingeleitet werden, sobald die Diagnose RA gestellt worden ist. Das Repertoire der Therapeutika zur Behandlung der RA hat sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. Neben den synthetische Basistherapeutika (sog. „disease modifying antirheumatic drugs“, sDMARDs) wie Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin, gehören mittlerweile biologi-

Primäres Therapieziel der RA ist die Remission

Der frühzeitige Therapiebeginn ist entscheidend für die weitere Prognose der RA

Beurteilung der Krankheitsaktivität (Untersucher)

Beurteilung der Krankheitsaktivität (Patient)

Geschwollene Gelenke: 6 Druckschmerzhafte Gelenke: 8

	CDAI	SDAI
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC)	0-28	0-28
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC)	0-28	0-28
Entzündungsparameter	-	CRP (mg/dl)
Beurteilung der Krankheitsaktivität (Untersucher) (VAS_E)	VAS in cm	VAS in cm
Beurteilung der Krankheitsaktivität (Patient) (VAS_P)	VAS in cm	VAS in cm

Formeln für CDAI und SDAI

CDAI: SJC+TJC+VAS_E+VAS_P

SDAI: SJC+TJC+VAS_E+VAS_P+CRP

CDAI < 2.8: Remission

2.8 < CDAI < 10: Niedrige Krankheitsaktivität

10 < CDAI < 22: Mittlere Krankheitsaktivität

CDAI > 22: Hohe Krankheitsaktivität

SDAI < 3.3: Remission

3.3 < SDAI < 11: Niedrige Krankheitsaktivität

11 < SDAI < 26: Mittlere Krankheitsaktivität

SDAI > 26: Hohe Krankheitsaktivität

Abb. 4 ▲ Summenscores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der RA

sche (b)DMARDs zu den unverzichtbaren Säulen der RA-Therapie. Kortikosteroide sind initial sowie beim aktiven Schub immer noch Bestandteil der Therapie, da die Wirkung der DMARDs in der Regel erst mit einigen Wochen Verzögerung eintritt [8, 15, 19].

Initialtherapie der RA

Methotrexat als Initialtherapie der RA nach wie vor Goldstandard

Alle RA-PatientInnen sollen nach Diagnosestellung umgehend mit einem sDMARD behandelt werden, da dadurch bei einem signifikanten Anteil der PatientInnen zügig eine Remission oder eine sehr geringe Krankheitsaktivität erreicht werden kann. **Methotrexat** (MTX) ist nach wie vor

das Mittel der Wahl zur Behandlung der RA. MTX ist ein Folsäureantagonist. Verträglichkeit und Sicherheit sind durch viele Studien und jahrzehntelanger klinischer Anwendung gezeigt worden. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch weiterhin unklar. MTX wird bis zur Zieldosis, die bei 20 bis 30 mg/Woche liegt (als Einmalgabe oral oder s.c.), eingeschlichen. Ein Wirkungseintritt ist nach 6 bis 12 Wochen zu erwarten. Zur Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen (Haarausfall, Stomatitis, usw.) wird die zusätzliche Einnahme von Folsäure, üblicherweise 24–48 h nach MTX Einnahme, empfohlen. Typische Nebenwirkungen einer MTX-Behandlung sind unter anderem Blutbildveränderungen (z. B. Leukopenien) und eine Erhöhung der Lebertransaminasen. Deshalb werden regelmäßige Kontrollen dieser Parameter empfohlen. Häufig treten nach der Einnahme Übelkeit, Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten auf. Durch Verlegen der Einnahme auf den Abend („Verschlafen“ der Nebenwirkungen) oder durch subkutane Applikation (bei Übelkeit) kann diesen Nebenwirkungen entgegengewirkt werden. Eine gefürchtete, aber sehr seltene Nebenwirkung ist die MTX-Pneumonitis. Da MTX und seine Metaboliten renal ausgeschieden werden, sollte bei Nierenfunktionseinschränkung von einer Therapie mit MTX Abstand genommen werden. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen MTX werden entweder **Leflunomid** oder **Sulfasalazin** eingesetzt. **Sulfasalazin** wird wie MTX zu Beginn der Therapie eingeschlichen. Letztendlich liegt die Standarddosierung bei 2–3 g/Tag. Wie bei MTX sind zu Beginn engmaschige Laborkontrollen (Blutbild, Nieren-, und Leberfunktion) notwendig. Die Tagesdosis von **Leflunomid** liegt bei 20 mg/Tag. Leflunomid ist ein Prodrug, dass nach oraler Einnahme rasch in den aktiven Metabolit Teriflunomid umgewandelt wird. Das Medikament wird sowohl renal als auch hepatal eliminiert und dadurch, dass Teriflunomid im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert, besitzt es eine sehr lange Halbwertszeit. Wie bei den anderen sDMARD sind zu Beginn der Therapie engmaschige Laborkontrollen, um Nebewirkungen (z. B. Leberschädigung, Myelosuppression) rechtzeitig zu erkennen, empfohlen. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts sind niedrig dosierte **Glukokortikoide** meist Teil der initialen Therapiestrategie. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen sollten Glukokortikoide aber rasch wieder ausgeschlichen werden. Kommt es 3 Monate nach Beginn der Therapie zu keiner Verringerung der Krankheitsaktivität oder wurde das Therapieziel nach 6 Monaten nicht erreicht so wird empfohlen die Therapie zu modifizieren. Bei Vorliegen von prognostisch ungünstigen Faktoren (hohe RF und/oder ACPA-Titer, hohe Krankheitsaktivität, früh aufgetretene radiologische Veränderungen) wird die bestehende Therapie um ein bDMARD (TNF-Blocker oder Abatacept oder Tocilizumab oder unter gewissen Umständen Rituximab) erweitert. Ansonsten kann auf ein anderes sDMARD gewechselt werden [8, 19, 20].

Biologische DMARDs (Biologika)

Die ersten bDMARDs, die bei der RA Anwendung fanden, waren die TNF-Blocker. Mittlerweile sind 5 verschiedene TNF-Blocker (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol), sowie auch sogenannte Biosimilars (von Infliximab) für die Behandlung der RA in Österreich zugelassen. Trotz struktureller Unterschiede besitzen diese Substanzen denselben Wirkmechanismus. Sie blockieren die pro-inflammatorische Wirkung des Zytokins TNF. Infliximab wird i.v., die anderen TNF-Blocker werden s.c. verabreicht. Die potentiellen Nebenwirkungen sind bei allen zugelassenen Präparaten gleich. Neben Transfusionsreaktionen oder lokalen Hautreaktionen kann es zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen. Deshalb werden alle PatientInnen mittels Lungenröntgenaufnahmen und „Interferon-gamma Release assay“ (IGRA) vor Beginn der Therapie auf eine latente TBC gescreent. Weiters sollten die PatientInnen über die generell erhöhte Infektanfälligkeit unter TNF-Blocker Therapie aufgeklärt werden. Demyelinisierende Erkrankungen werden als Kontraindikation für eine TNF-Blocker Therapie angesehen. Auch bei Herzinsuffizienz sollten TNF-Blocker mit großer Vorsicht angewendet werden. Mit **Tocilizumab** steht ein monoklonaler Antikörper der gegen den IL-6 Rezeptor gerichtet ist und somit die Signaltransduktion des proinflammatorischen Zytokins IL-6 hemmt, zur Behandlung der RA zur Verfügung. Tocilizumab kann sowohl i.v. als auch s.c. verabreicht werden. Die häufigsten Nebenwirkungen die unter Therapie mit Tocilizumab beobachtet wurden, sind Infektionen, gastrointestinale Beschwerden und Veränderungen des Lipidstoffwechsels. Mit **Abatacept** ist auch ein bDMARD, dass die T-Zell-Ko-Stimulation hemmt zur Behandlung der RA zugelassen. Bei Abatacept handelt sich um das vollständig humane Fusionsprotein CTLA4-Ig. Abatacept wird s.c.

Bei unzureichender Wirkung eines sDMARDs werden zusätzlich bDMARDs eingesetzt

oder i.v. appliziert. Der Einsatz von Abatacept ist natürlich bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen stellen schwere, sowie unkontrollierte Infektionen dar. Als Nebenwirkungen wurden Entzündungen des Nasenrachenraums, Kopfschmerz und Übelkeit beobachtet. **Rituximab** ist ein monoklonaler anti-CD20 Antikörper, der eine vorübergehende Depletion der (CD20-positiven) B-Zellen bewirkt. Rituximab kommt vor allem dann zum Einsatz wenn Kontraindikation (z. B. Lymphom in der Anamnese, latente TBC bei Kontraindikation für Tuberkulostatika, Vorliegen einer demyelinisierenden Erkrankung) für andere bDMARDs vorliegen. Rituximab wird i.v. appliziert. Infusionsassoziierte Reaktionen sind die häufigsten, beobachteten Nebenwirkungen.

Prinzipiell sollen alle bDMARDs mit einem sDMARD (bevorzugt MTX) aufgrund einer dadurch erzielten besseren Effektivität kombiniert werden. Eine Kombination von bDMARDs untereinander ist aufgrund erhöhter Nebenwirkungen nicht zielführend. Als bald werden mit den Janus kinase Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) neue Therapien zur Behandlung der RA zur Verfügung stehen. JAK-Inhibitoren greifen direkt in den Signaltransduktionsweg proinflammatorischer Zytokine ein. Mit Tofacitinib ist in den USA bereits der erste JAK-Inhibitor, zur Behandlung der RA zugelassen [19, 21–23].

Zusammenfassung

Die RA ist eine chronische, entzündlich verlaufende Erkrankung, die ohne suffizienter Therapie nicht nur zu Gelenkdestruktionen und Funktionseinschränkungen, sondern auch zu einer verringerten Lebenserwartung, führt. Durch zahlreiche neue Medikamente und Therapiekonzepte („Treat to target“) ist das Erreichen von Remission der Erkrankung ein realistisches Ziel. Die Prognose der Erkrankung hat sich damit in den letzten Jahren deutlich gebessert.

Corresponding address

Dr. T. Karonitsch

Klinische Abteilung für Rheumatologie, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
Wien, Österreich
thomas.karonitsch@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Open Access. Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution Noncommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Dadurch sind die nichtkommerzielle Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108.
2. Lee JC, Espeli M, Anderson CA, Linterman MA, Pocock JM, Williams NJ, Roberts R, Viatte S, Fu B, Peshu N, et al. Human SNP links differential outcomes in inflammatory and infectious disease to a FOXO3-regulated pathway. *Cell*. 2013;155:57–69.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19.
4. Kiener HP, Karonitsch T. The synovium as a privileged site in rheumatoid arthritis: cadherin-11 as a dominant player in synovial pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:767–77.
5. Bluml S, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of tissue damage in arthritis. *Semin Immunopathol*. 2014;36:531–40.
6. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796–806.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8.
8. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:252–8.
9. Karonitsch T, Aletaha D, Boers M, Bombardieri S, Combe B, Dougados M, Emery P, Felson D, Gomez-Reino J, Keystone E, et al. Methods of deriving EULAR/ACR recommendations on reporting

- disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1365–73.
10. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:935–59.
 11. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2001;357:1027–32.
 12. Salliot C, Dernis E, Lavie F, Cantagrel A, Gaudin P, Wendling D, Claude-pierre P, Flipo RM, Goupille PM, Le Loet X, et al. Diagnosis of peripheral psoriatic arthritis: recommendations for clinical practice based on data from the literature and experts opinion. *Joint Bone Spine.* 2009;76:532–9.
 13. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dincer F, Dziedzic K, Hauselmann HJ, Kaklamanis P, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:8–17.
 14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compan MV, Oliver S, Schoels M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3–15.
 15. Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:S2–6.
 16. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7.
 17. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:244–57.
 18. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Haraoui B, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:16–22.
 19. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509.
 20. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, Scholte-Voshaar M, van Riel P, Gossec L. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1004–9.
 21. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370:1861–74.
 22. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Res Ther.* 2011;13 (Suppl 1):S2.
 23. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewe R, Smolen JS, Emery P, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976–86.

DFP-Literaturstudium

Bitte beachten Sie:

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das Literaturstudium in der Wiener Klinische Wochenschrift Education Punkte für das DFP zu erwerben.

1. Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen drei DFP-Fachpunkte für das Sonderfach Innere Medizin zuerkannt.

2. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Postfach 11, Fax: 01 / 330 24 26.

3. Einsendeschluss: 25.04.2017

4. Internet: Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter www.SpringerMedizin.at/fortbildung/ herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte www.meindfp.at auszufüllen.

DFP-Fragen

? Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) liegt bei..

- ☐ 0,0001–0,001 %
- ☐ 0,5–1 %
- ☐ 5–10 %
- ☐ 15–20 %
- ☐ > 20 %

? Welche Lokalisation ist für die RA nicht typisch?

- ☐ MCP-Gelenke
- ☐ Knie
- ☐ Atlantodental-Gelenk
- ☐ DIP-Gelenke
- ☐ Ellbogen

? Infliximab ist ein...

- ☐ TNF-Blocker
- ☐ IL6-Blocker
- ☐ IL2-Blocker
- ☐ TGF-Blocker
- ☐ e)IL1-Blocker

? Folgendes Medikament ist Mittel der Wahl zur Initialtherapie der RA

- ☐ Methotrexat
- ☐ Adalimumab
- ☐ Endoxan
- ☐ Rituximab
- ☐ Abatacept

? Welches Medikament hat bei der Behandlung der RA keinen Stellenwert?

- ☐ Leflunomid
- ☐ Belimumab
- ☐ Adalimumab
- ☐ Etanercept
- ☐ Rituximab

? Welches Vitamin wird verabreicht um Nebenwirkungen von Methotrexat zu vermindern?

- ☐ Vitamin D
- ☐ Vitamin B6
- ☐ Vitamin B12
- ☐ Folsäure
- ☐ Niacin

? Zu den synthetischen Basistherapeutika (sDMARDs) der RA Behandlung gehört...

- ☐ Salazopyrin
- ☐ Azathioprin
- ☐ Thalidomid
- ☐ Mycophenolat-Mofetil
- ☐ Endoxan

? Welcher Score wird zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der RA eingesetzt?

- ☐ HAQ
- ☐ RADA1
- ☐ CDAI
- ☐ BASDAI
- ☐ NDAI

? Nach Therapie mit Rituximab kommt es zu einer Verringerung folgendes Zelltyps im Blut?

- ☐ T-Zelle
- ☐ Synovialfibroblast
- ☐ Granulozyt
- ☐ Monozyt
- ☐ B-Zelle

? Welche Nebenwirkung wäre nicht auf eine Therapie mit Methotrexat zurückzuführen?

- ☐ Haarausfall
- ☐ Leukopenie
- ☐ Anstieg der Transaminasen
- ☐ Hirsutismus
- ☐ Pneumonitis