

01. Mai 2018

---

## Diagnostik und Therapie bei Rheumatoider Arthritis

Mai 2018

Die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung beim Erwachsenen (ca. 0,8% der erwachsenen Bevölkerung) ist die Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis; RA). Differenzialdiagnostisch kommen insbesondere die Spondyloarthritis (Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)) in Frage, aber auch weitere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises können mit Arthritiden einhergehen. Zwar ist die Rheumatoide Arthritis nicht heilbar, aber durchaus mit zunehmendem Therapieerfolg behandelbar. Bei früher Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist die anhaltende Krankheitsremission ein realistisches Therapieziel. Unbehandelt nimmt die Erkrankung hingegen insbesondere bei Vorliegen von Autoantikörpern und humoraler Entzündungskonstellation einen destruirenden Verlauf mit reduzierter Lebensqualität und verkürzter Lebenserwartung. Entsprechend sollten Patienten mit chronischen entzündlichen Gelenkschmerzen insbesondere bei Vorliegen von Gelenkschwellungen frühzeitig einem internistischen Rheumatologen zur weiteren Abklärung vorgestellt werden.

### Leitsymptome

Unabhängig von der Zuordnung zu einer Krankheitsentität kann bei einer Arthritis meist eine typische Anamnese erhoben werden: Schmerzen mit nächtlicher/morgendlicher Beschwerdedominanz und ggf. nächtlichem Erwachen, Morgensteifigkeit > ½ h, weiche Schwellung teilweise mit Überwärmung und Rötung sowie Besserung durch Bewegung und ggf. Kälteanwendung. Bestehen die Beschwerden länger als 6 Wochen, spricht man von einer chronischen Arthritis. Neben der Anamnese des entzündlichen Gelenkschmerzes zeigt sich bei der Rheumatoiden Arthritis auch ein typisches, meist symmetrisches Befallmuster vorwiegend der kleinen Finger- und Zehengelenke mit Aussparung der Endgelenke (distale Interphalangealgelenke (DIP)). Viele Patienten haben zusätzlich auch einen Befall der großen Gelenke. Insbesondere an den kleinen Gelenken kommt es bei unzureichend kontrollierter Krankheitsaktivität zu progredienten erosiven Veränderungen, die im Langzeitverlauf zu typischen Deformationen (Schwanenhalsdeformität, Knopflochdeformität, ulnare Deviation, Bajonettstellung) und sekundärer Arthrose führen können. Bei anhaltender Krankheitsaktivität entwickeln zudem viele Patienten im Langzeitverlauf komplizierend eine Schmerzchronifizierung und -generalisierung im Sinne eines sekundären Fibromyalgiesyndroms.

Bei anhaltenden Schmerzen der oberen Halswirbelsäule ist die unter den heutigen Therapien sehr seltene, aber potenziell vital bedrohliche Atlanto-Axiale Instabilität zu bedenken. Die extraartikulären Manifestationen wie Vaskulitis, interstitielle Lungenerkrankung und Rheumaknoten sowie die AA-Amyloidose als Folgeerkrankung sind dank der verfügbaren Therapieoptionen ebenfalls selten geworden.

### Diagnostik

Die Rheumatoide Arthritis ist durch die Nachweisbarkeit des Rheumafaktors (RF) und/oder des CCP-Antikörpers (Anti-CCP) charakterisiert. Seltener tritt eine Rheumatoide Arthritis mit typischem Befallmuster auch ohne Autoantikörper-Nachweis als „seronegative“ RA auf. Die Autoantikörper-Tests sind im klinischen Alltag gut etabliert. Anti-CCP ist der wesentlich spezifischere, mit tatsächlicher Erkrankung stärker assoziierte Autoantikörper, während RF mit zunehmendem Lebensalter in signifikanter Häufigkeit auch bei Gesunden (ca. 10% bei Frauen > 60 Jahre) ohne Krankheitswert zu detektieren sind. Außerdem können RF auch regelmäßig bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises nachgewiesen werden.

Der Nachweis von RF und/oder Anti-CCP ist prognostisch ungünstig und ebenso mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert wie das weibliche Geschlecht, das Auftreten früher Erosionen, die hohe klinische und serologische Aktivität und fehlendes Ansprechen auf die ersten Immunsuppressiva, daher ist eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei diesen Patienten von besonderer Bedeutung (1,2).

Ferner kann bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis eine humorale Krankheitsaktivität im Sinne einer CRP-Erhöhung und/oder beschleunigten Blutsenkung nachgewiesen werden. Allerdings weisen bei weitem nicht alle Patienten eine humorale Entzündungskonstellation auf, sodass sich die Bewertung der entzündlichen Krankheitsaktivität nie alleine auf die Laborbefunde stützen sollte.

Bei Diagnosestellung sollten konventionelle Röntgenaufnahmen der Hände und Füße in 2 Ebenen erstellt werden. Im weiteren Verlauf erfolgen Kontrollaufnahmen ca. alle 12-24 Monate, wobei die radiologische Progression im Sinne von zunehmenden erosiven Veränderungen ein Grund zur Therapieeskalation ist (2,3).

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Gelenksonographie als aussagekräftiges Instrument bei der Beurteilung entzündlicher Krankheitsaktivität etabliert. Die Gelenksonographie hat ebenso wie weiterführende Bildgebung mittels MRT, CT oder Skelettszintigraphie ihren Stellenwert bei der Abklärung unklarer Gelenksymptomatik. Der Vorteil der Sonographie im Vergleich zu anderen Diagnostikmaßnahmen liegt in der risikoarmen, breit verfügbaren und kostengünstigen Anwendung. Außerdem kann die Untersuchung ggf. direkt mit einer Gelenkpunktion kombiniert werden.

Die entzündliche Krankheitsaktivität bei Rheumatoider Arthritis (und anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen) ist ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor (4). Daher sollten bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, Lipidwerterhöhung, arterielle Hypertonie, Familienanamnese) bedacht und ggf. behandelt werden.

## **Differentialdiagnosen**

Die meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind Multisystemerkrankungen, sodass die sorgfältige Anamnese und vollständige körperliche Untersuchung für die korrekte Zuordnung zu einer Krankheitsentität unentbehrlich sind. Ein Zusammenhang zwischen Symptomen an verschiedenen Organsystemen ist dem Patienten meist nicht bewusst, sodass Leitsymptome konkret abgefragt werden sollten.

Grundsätzlich können alle Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Arthritiden einhergehen. Die wichtigste Differenzialdiagnose stellen die Spondyloarthritiden dar, die sich oft anhand des eher asymmetrischen Befallsmusters, ggf. Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnen(-ansätze) sowie der anamnestischen Angaben von Psoriasis vulgaris in Eigen- oder Familienanamnese, Daktylitiden, Uveitiden und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen abgrenzen lassen.

Neben den Laborbefunden mit Nachweis von ANA und ggf. spezifischen ENA finden sich bei den Kollagenosen verstärkt Allgemeinsymptome mit B-Symptomatik, Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Myalgien, (Schleim-)Hautbeteiligung, Sicca- und Raynaud-Symptomatik mit klassischer Trikolore. Allerdings können bei der Mischkollagenose Überlappungen der Leitsymptome mit der Rheumatoiden Arthritis auftreten, bzw. ein Nebeneinander beider Krankheitsentitäten im Rahmen eines Overlap-Syndroms bestehen.

Insbesondere im höheren Lebensalter (Late-onset Rheumatoide Arthritis (LORA)) manifestiert sich die Erkrankung oft mit stammnahen Polymyalgien, die zunächst zur Diagnose einer Polymyalgia rheumatica führen. Bei degenerativen Veränderungen werden typischerweise Besserung der Schmerzen in Ruhe und Verschlechterung unter Belastung, abendliches Maximum, nur kurze morgendliche Anlaufbeschwerden und im Verlauf zunehmende knöcherne, persistierende Auftreibungen berichtet. Bei Überlagerung von degenerativer und entzündlicher Gelenksymptomatik wird bei ausgeprägter Polyarthrose sowie bei chronischem Schmerzsyndrom die („Pfropf“)-Arthritis oft lange verkannt.

Nicht zuletzt wird bei Fehlen prominenter Tophi immer wieder die chronische Gichtarthritis als Rheumatoide Arthritis fehldiagnostiziert und erst im Verlauf bei Therapieversagen korrekt abgegrenzt. Zudem sollte bei

atypischen, therapierefraktären Beschwerden stets auch an die Möglichkeit einer paraneoplastischen muskuloskelettalen Symptomatik gedacht und ggf. eine Tumorsuche eingeleitet werden.

## Therapie

Für alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gilt, dass sie in der Regel chronisch schubförmig und/oder progredient verlaufen. Sie sind nicht heilbar, aber behandelbar und das Spektrum verfügbarer Therapieoptionen hat sich in den letzten Jahren stetig erweitert. Die Therapie variiert je nach klinischem Erscheinungsbild, Krankheitsschwere und den bestehenden Komorbiditäten. Das gemeinsame Therapieziel ist das Erreichen einer anhaltenden Krankheitsremission bei akzeptabler Therapieverträglichkeit (2,3). Neben dem Nachweis von Anti-CCP und RF sind hohe klinische und humorale Entzündungsaktivität sowie früher radiologischer Nachweis entzündlicher Skelettveränderungen prognostisch ungünstig und ein Hinweis auf die Notwendigkeit engmaschigerer Kontrollen (1,2).

Allen systemischen Basistherapien gemeinsam ist, dass der Wirkeintritt verzögert erst nach ca. 8-12 Wochen zu erwarten ist, sodass initial häufig ein überbrückender Steroidstoß mit anschließender niedrigdosierter Erhaltungstherapie und/oder ggf. intraartikulärer Steroidinjektion unumgänglich ist. Dabei ist auf eine ausreichende Substitution von Calcium und Vitamin D3 zur Osteoporoseprophylaxe zu achten. Die Notwendigkeit einer begleitenden Schmerztherapie ist individuell zu evaluieren.

Die Basistherapie der ersten Wahl ist Methotrexat (2,3), das bevorzugt subkutan zu applizieren ist. Unter der oralen Gabe gibt es aufgrund der teils eingeschränkten intestinalen Resorption eine relevante Anzahl an Therapieversagern, die unter einer parenteralen Applikation nachträglich aufgrund der höheren Bioverfügbarkeit gut auf Methotrexat ansprechen. Patienten äußern häufig Bedenken aufgrund der Anwendung von Methotrexat als Chemotherapie, was immer wieder zum verzögerten Beginn dieser auch im Bezug auf die radiologische Progression potenten Therapie führt. Demgegenüber ist einzuwenden, dass Methotrexat in der Therapie hämatologischer Neoplasien mit akzeptabler Verträglichkeit in bis zu tausendfach höherer Dosierung eingesetzt wird. Weitere gängige konventionelle Basistherapeutika (Synonym: DMARDs, „Disease-modifying anti-rheumatic drugs“) bei der Rheumatoiden Arthritis sind Leflunomid, Sulfasalazin sowie im Rahmen der Tripple-Therapie (Synonym: O'Dell Schema) das Hydroxychloroquin.

Spätestens nach Versagen zweier konventioneller DMARDs besteht die Indikation für die Therapie mit Biologika (2,3). Diese sind mit Ausnahme des IL-6-Inhibitors Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat zugelassen und werden parenteral appliziert. Die Kombinationstherapie ist nicht nur aufgrund der synergischen Wirkung sinnvoll, sie schützt zusätzlich vor sekundärem Wirkverlust der Biologika. Die größte Substanzgruppe mit der längsten Anwendungsdauer sind die TNF $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab). Bedingt durch das Auslaufen der Patentrechte kommen derzeit zunehmend Biosimilars in den Handel. Weitere zugelassene Biologika sind das CTL4-Fusionsprotein Abatacept, IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra und bei besonders schweren Krankheitsverläufen der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (zugelassen erst nach Scheitern eines Biologikums). Seit 2017 sind in Deutschland ferner die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib als orale Medikamente bereits nach Versagen eines konventionellen DMARDs in Mono- oder Kombinationstherapie mit Methotrexat zugelassen.

Für viele Patienten steht die Frage nach Lebensstilmaßnahmen im Vordergrund. Insbesondere die Nikotinkarenz ist hier hervorzuheben, da hierdurch nicht nur das kardiovaskuläre Risiko sondern auch der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen positiv beeinflusst werden. Ernährungstechnisch ist eine ausgewogene, ballaststoffreiche und fleischarme Kost zu empfehlen, spezielle Diäten können nicht allgemein empfohlen werden. Auch die ungerichtete (Selbst-)Medikation mit Vitaminpräparaten ist kritisch zu sehen, zumal beispielsweise eine vermehrte Folsäurezufuhr die Methotrexat-Wirkung aufheben kann. Sinnvoll ist es zudem, moderate sportliche Tätigkeit in den Alltag zu integrieren, dabei sind gelenkschonende Sportarten zu bevorzugen. Gegebenenfalls kann unterstützend initial eine physiotherapeutische Anleitung zu Übungen in Eigenregie verordnet oder der Anschluss an gruppengymnastische Maßnahmen beispielsweise von der Rheuma-Liga empfohlen werden. Die Integration in eine gut organisierte Patientenselbsthilfeorganisation wie die Rheuma-Liga ist immer sinnvoll.

## Fazit

Im letzten Jahrzehnt haben wissenschaftliche Erkenntnisse zur Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis das Spektrum verfügbarer Therapien erheblich erweitert. Zwar ist die Erkrankung weiterhin nicht heilbar, dank innovativer Therapieansätze ist die anhaltende Krankheitsremission jedoch ein realistisches Therapieziel geworden. Durch Verhinderung der Folgeerkrankungen und Senkung des kardiovaskulären Risikos konnte ein Anstieg der Lebenserwartung und Zunahme der Lebensqualität vieler Patienten erzielt werden. Hierfür sind jedoch weiterhin eine frühe Erkennung und Therapieeinleitung, regelmäßige Verlaufsuntersuchungen beim internistischen Rheumatologen und die Therapieadhärenz des Patienten unabdingbar.

### Dr. med. Karolina Benesova

---



Ass. Ärztin Rheumatologie  
Abt. Innere Medizin V  
Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg

Tel: 06221/568030  
Fax: 06221/565256  
E-Mail: Karolina.Benesova@med.uni-heidelberg.de

### Prof. Dr. med. Hannes-Martin Lorenz

---



Leiter der Sektion Rheumatologie  
Abt. Innere Medizin V  
Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg

Tel: 06221/568044 oder 568008  
Fax: 06221/566824  
E-Mail: Hannes.Lorenz@med.uni-heidelberg.de

### Literatur:

1. Albrecht K, Richter A, Meissner Y et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Z Rheumatol 2017;76:434-442.
2. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen Rheumatoiden Arthritis. 3, überarbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2011. Online verfügbar unter [https://dgrh.de/dam/jcr:3d594d56-03b1-49eb-92d8-5fbd435901c0/Leitlinie%20fr%C3%BChe%20RA\\_gesamt\\_II\\_ra\\_2011.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:3d594d56-03b1-49eb-92d8-5fbd435901c0/Leitlinie%20fr%C3%BChe%20RA_gesamt_II_ra_2011.pdf).

3. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2012. Online verfügbar unter [https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie\\_s1\\_\\_\\_medikamentoese\\_therapie\\_ra.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie_s1___medikamentoese_therapie_ra.pdf).
4. Puttevils D, De Vusser P, Geusens P et al. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol* 2014;69(2):111-8.