

Rheumatologie aus der Praxis

Entzündliche Gelenkerkrankungen - mit Fallbeispielen

Bearbeitet von
Rudolf Puchner

3. Auflage 2017. Buch. XV, 244. Hardcover

ISBN 978 3 662 53568 4

Format (B x L): 16,8 x 24 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Rheumatologie, Muskelerkrankungen](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei


DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Die rheumatoide Arthritis

Rudolf Puchner

Literatur – 39

Die rheumatoide Arthritis (RA, Synonym: chronische Polyarthritis) ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Etwa 0,5(-1)% der Bevölkerung sind betroffen. Es handelt sich um eine chronisch fortschreitende Entzündung mit bevorzugtem symmetrischem Gelenkbefall. Unbehandelt führt sie meist zur Gelenkzerstörung. Auch eine Beteiligung von Sehnen, Gefäßen und inneren Organen ist möglich.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, bevorzugt zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen [11], [19], [21], [33].

■ Ätiologie und Pathogenese

Typisch für die Erkrankung sind eine synoviale Entzündung und Hyperplasie, der Nachweis bzw. die Produktion von Autoantikörpern (Rheumafaktor und anticitrullinierte Protein-Antikörper [ACPA]), Zerstörung von Knorpel und Knochen sowie systemische Merkmale [21]. Die RA hat wahrscheinlich nicht nur eine Ursache. Ererbte Anlagen, epigenetische Veränderungen, eine veränderte Immunabwehr und Umweltfaktoren spielen eine Rolle. Verwandte ersten Grades von RA-Patienten erkranken häufiger. Allerdings erkranken eineiige Zwillinge nur in etwa 15–30% und zweieiige Zwillinge in 5% gemeinsam. Das Vorhandensein der Erbanlage ist häufig gekoppelt mit einem ebenfalls erblichen Oberflächenmerkmal auf den Leukozyten (HLA, **H**uman **L**eukocyte **A**ntigen). Bei Patienten mit RA ist ein bestimmtes Antigen, HLA-DR4, 3- bis 4-mal häufiger als bei Gesunden nachweisbar. Dieses Gen befindet sich am HLA-DRB1-Lokus. Genanalysen haben eine Verbindung zwischen der Entwicklung einer RA und einer Anzahl von HLA-DRB1-Genen (inkl. HLA-DR4) dokumentiert. Gemeinsam („share“) ist ihnen eine gleiche Aminosäuresequenz („shared epitope“). Studien zeigen, dass HLA-DR4 in 70% der Patienten von RA und nur in 28% bei Gesunden nachweisbar ist. Röntgenuntersuchungen von Händen zeigten bei HLA-DR4-positiven Patienten ausgeprägtere Gelenkschädigungen.

Rauchen gilt als wesentlicher Risikofaktor für das Auslösen einer RA. Vor allem Zigarettenrauchen, aber auch andere Umwelteinflüsse können bei prädisponierten Personen zu posttranslationalen Veränderungen führen, die eine Citrullinierung

mukosaler Proteine zur Folge haben. Solche Neo-Epitope bewirken einen Toleranzverlust und führen zur Ausbildung von ACPA [21].

Die Hypothese einer Infektion als (Mit-)Ursache wird immer wieder diskutiert, weil einige Formen entzündlicher Gelenkerkrankungen durch Infekte ausgelöst werden können (reaktive Arthritiden), die aber im Gegensatz zur RA in der Regel nicht chronisch verlaufen und üblicherweise keine Gelenkschädigungen hervorrufen. Zahlreiche Erreger werden bei der Auslösung der RA genannt, wie Parvovirus, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium tuberculosis* etc. Letztendlich ist aber bislang kein gesicherter Erregernachweis erbracht worden. Auch der Mechanismus ist noch nicht geklärt. Es könnte durch Ähnlichkeit viraler Antigene mit autologen Strukturen des Gelenks eine immunologische Kreuzreaktion (molekulares Mimikry) erfolgen. Die Initiierung der Entzündung könnte auch durch Ansiedlung eines noch unbekanntes Erregers im Gelenk erfolgen. Dadurch kann eine ständige Freisetzung antigener Bestandteile oder eine Veränderung ortsständiger Zellen bewirkt werden. Es könnte eine sekundäre Immunreaktion gegen Strukturen des Gelenkknorpels (z. B. das Kollagen des Knorpels), die im Rahmen der Entzündung freigesetzt werden (= „epitope spreading“), ausgelöst werden.

Die Bildung von Immunkomplexen während einer Infektion könnte die Produktion von Rheumafaktoren auslösen.

Möglicherweise spielt die Immunantwort auf eine parodontale Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* bei einer entsprechenden genetischen Disposition bei der Entwicklung der RA eine Rolle.

Man nimmt heute auch an, dass das gastrointestinale Mikrobiom einen Einfluss auf die Entwicklung der Autoimmunität im Gelenk hat.

Auch diätetische Einflüsse werden genannt. Viele Patienten berichten über bestimmte Lebensmittel, die Gelenkschmerzepisoden auslösen können, obwohl kontrollierte Studien fehlen. Wenige Studien erwähnen eine eiweißreiche Ernährung als einen Triggerfaktor.

Zum Ausbruch kommt die RA durch ein plötzliches Reagieren von (vor allem) T-Lymphozyten auf ein bislang noch unbekanntes Antigen im Sinne einer entzündlichen Veränderung der Synovialmembran und einer Produktion von Autoantikörpern durch

Plasmazellen (Toleranzverlust). Rheumafaktoren und ACPA sind aber oft auch schon vor der Entwicklung einer Arthritis (präartikuläre Phase der RA) zu finden.

B-Lymphozyten und Immunglobulin(Ig)-produzierende Plasmazellen sind in der Synovialis anzutreffen. Eine lokal stattfindende und antigengesteuerte B-Zell-Entwicklung in der Synovialmembran wird angenommen. Plasmazellen sind für die Produktion von IgG- und -M-Rheumafaktoren verantwortlich. B-Lymphozyten fungieren im Rahmen der Pathogenese auch als antigenpräsentierende und zytokinsezernierende Zellen. So kann die selektive Depletion von CD20-positiven B-Lymphozyten durch monoklonale Antikörper (Rituximab) zu einer deutlichen Unterdrückung der Krankheitsaktivität führen. Während in dieser frühen Phase der Arthritis das adaptive Immunsystem (T- und B-Lymphozyten und dendritische Zellen) eine wichtige Rolle spielt, ist in der chronischen Phase vor allem das angeborene Immunsystem relevant.

Gesteuert wird die chronische Entzündung durch Zytokine, die Botenstoffe des Immunsystems. Die wichtigsten die Entzündung fördernden Zytokine sind Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Insbesondere TNF- α produziert wieder Botenstoffe, die Entzündungszellen anlocken und ist wahrscheinlich für den Entzündungsprozess verantwortlich, IL-1 fördert die Zerstörung von Knorpel und Knochen.

Aufgrund dieser entzündlichen Vorgänge beginnt die Synovialmembran zu wuchern (Pannus). Es kommt zu einer Verbreiterung der normalerweise aus 1–2 Zelllagen bestehenden Deckzellschicht der Gelenkinnenhaut durch Einwanderung von Makrophagen und Vermehrung von fibroblastenähnlichen Zellen und Bindegewebszellen. Auch Blutgefäße werden neu gebildet. Der Pannus überwuchert Gelenkspalt und Knorpel.

Die Zerstörung des Gelenkknorpels entsteht durch direkten Kontakt von Pannus und Knorpel. Des Weiteren wird durch Enzyme aus dem Pannus wie Matrixmetallproteinase (Kollagenase, Proteinase) der Knorpelabbau gefördert. Zudem aktivieren die Zytokine TNF- α und IL-1 die Osteoklasten.

Ein weiterer wichtiger Mediator ist der Osteoklastendifferenzierungsfaktor (ODF, RANKL). Vornehmlich IL-1 fördert die Freisetzung aus

Osteoblasten und T-Lymphozyten und in der Folge dadurch die Aktivierung der knochenabbauenden Osteoklasten. Als Gegenspieler der Aktivierung fungiert das ebenfalls von Zellen des Immunsystems produzierte Osteoprotegerin.

Ein wichtiger und auch schon etablierter Ansatz, um den Entzündungsmechanismus zu unterbinden, ist die gezielte Blockade von TNF- α durch monoklonale Antikörper oder einen löslichen TNF-Rezeptor (Adalimumab, Etanercept, Infliximab und seit 2009 Certolizumab Pegol und Golimumab). Ein gentechnisch hergestellter humaner IL-1-Rezeptorantagonist ist etabliert (Anakinra). Seit 2009 steht ein humanisierter Antikörper gegen IL-6 (Tocilizumab) zur Verfügung. Durch eine selektive Hemmung kostimulatorischer Signale kann die Aktivität der T-Lymphozyten ebenfalls reduziert werden (Abatacept).

Wenn auch die auslösende Ursache (noch) unklar ist, so ist das Verständnis entzündlicher Vorgänge im Gelenk gewachsen. Die zentrale Rolle der Zytokine in der Aufrechterhaltung der Entzündung und Gelenkzerstörung ist nachgewiesen. Die folgenden Jahre werden spannend und weitere entscheidende Fortschritte in der Ursachenerforschung und Behandlung bringen [11], [19], [21], [29], [33], [36].

■ Symptomatik

Leitsymptom ist der Gelenkschmerz und eine morgendliche Steifigkeit. Die Störung der Beweglichkeit bzw. Funktionsverluste entwickeln sich am Beginn der Erkrankung durch Entzündung und Schwellung, in späteren Stadien durch Gelenkfehlstellungen und Deformierungen sowie durch Muskelabbau und Tendopathien.

Es können beinahe alle Gelenke des Körpers betroffen sein; im Vordergrund steht aber meist eine symmetrische Entzündung der Finger- und Handgelenke. Auch große Gelenke wie Hüfte oder Kniegelenke sind häufig beteiligt. Eine schmerzhafte Entzündung der Kiefergelenke ist ebenfalls typisch [27]. Eine seltene, aber schwere Erscheinungsform ist eine Beteiligung der oberen Abschnitte der Halswirbelsäule. Alleine die Brust- und Lendenwirbelsäule sind primär nicht betroffen. Finger- und Zehengelenke sind bei der RA üblicherweise nicht beteiligt.

Typisch ist ein schleichender Krankheitsbeginn mit symmetrischem Befall der Fingergrund- und

Fingermittelgelenke und der Handgelenke (■ Abb. 2.1). Ein unspezifisches Vorstadium mit Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und subfebrilen Temperaturen kann dem Gelenkschmerz vorangehen.

Abweichend vom typischen Initialmuster können andere periphere Gelenke wie Kiefergelenke, aber auch Knie-, Hüft- oder Sprunggelenke primär beteiligt sein. Bei ca. 30% der Patienten beginnt die Erkrankung atypisch mit einem mono- oder oligoarthritischen und auch asymmetrischen Gelenkbefall.

Gelegentlich ist eine lokalisierte Tendosynovitis Erstsymptom einer RA.

Bei 10–20% der Patienten kommt es zu einem akuten Krankheitsbeginn mit polyartikulärem Gelenkbefall und fieberhaften Temperaturen, meist unter Beteiligung der großen Gelenke.

■ Krankheitsverlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient mit unterschiedlich ausgeprägten arthritischen Schüben, die von Fieber und verstärktem Krankheitsgefühl begleitet sein können. Spontane Remissionen sind sehr selten.

Die Symptomatik ist geprägt durch einerseits reversible Gelenkschwellungen, andererseits durch im Laufe der Erkrankung auftretende strukturelle Schäden und Veränderungen. Der entzündliche Gelenkbefall ist gekennzeichnet durch eine

symmetrische Synovialitis kleiner und großer Extremitätengelenke mit den Symptomen Schmerz, Schwellung und Überwärmung und durch eine unterschiedlich lange ausgeprägte Morgensteifigkeit. Die Schwellung ist vordergründig prall elastisch bei Gelenkerguss oder teigig weich bei synovialer Proliferation. Eine Rötung der entzündeten Gelenke ist selten.

Bei Kniegelenkergüssen wird häufig eine Baker-Zyste beobachtet, im Sinne einer prallen elastischen Aussackung in die Kniekehle. Nicht selten kommt es zu einer Ruptur der Aussackung mit konsekutiver Schwellung der Wade, wodurch eine Phlebothrombose vorgetäuscht werden kann.

Im Verlauf der Erkrankung nehmen Gelenkdestruktion und Fehlstellungen der Gelenke zu, wodurch insbesondere in fortgeschrittenen und späten Krankheitsphasen die Symptomatik geprägt wird.

■ ■ Hand

Im Verlauf der Erkrankung wird am häufigsten die ulnare Deviation im Bereich der Finger- und Zehengrundgelenke beobachtet (■ Abb. 2.2). Typisch ist auch eine Schwanenhalsdeformität mit Überstreckung im Fingermittelgelenk und Beugung im Endgelenk (■ Abb. 2.3).

Bei der Knopflochdeformität gleiten die Strecksehnen im Fingermittelgelenk seitlich nach volar ab

■ Abb. 2.1 Symmetrische Schwellung der Fingergrundgelenke (MCP-Gelenke 2 und 3) bei früher rheumatoider Arthritis



■ **Abb. 2.2** Fortgeschrittene rheumatoide Arthritis mit Schwellung der Fingergrundgelenke und ulnarer Deviation



■ **Abb. 2.3** Fortgeschrittene rheumatoide Arthritis mit Schwanenhalsdeformität und Rheumaknoten

und führen zu einer Beugung im Mittelgelenk und Überstreckung im Endgelenk.

Beim Caput-ulnae-Syndrom, welches schon frühzeitig im Verlauf einer RA auftreten kann, wird das Ulnarköpfchen nach dorsal disloziert, als Folge einer Schädigung des Bandapparates zwischen Ulnarköpfchen und Handwurzel.

Die 90/90-Deformität des Daumens ist die Folge einer schweren Gelenk- und Weichteilschädigung im Daumengrund- und Endgelenk, wodurch ein Daumen-Zeigefinger- und Daumen-Mittelfinger-Griff nicht mehr möglich ist. 90% der

Handleistungen im täglichen Leben entfallen auf diese beiden Griffe.

■ ■ Knie

Am Kniegelenk kann es als Folge der Synovitis und Ergussbildung zu Kapseldehnung mit Wackelknie und vorderer und hinterer Instabilität kommen. Zunehmende erosive Prozesse führen zu einem Genu valgum.

■ ■ Fuß

Am Fuß kommt es zu einer lateralen Deviation im Großzehengrundgelenk, die Zehengrundgelenke luxieren als Folge von Bandinstabilitäten und Erosionen nach dorsal, wodurch die Grundphalangen überstreckt und die Endphalangen stark gebeugt werden. Schließlich kommt es zu einem Auseinanderweichen der Mittelfußknochen mit Entwicklung eines rheumatischen Spreizfußes.

■ ■ Hüftgelenk

Die Entzündung im Hüftgelenk lässt sich meist nur indirekt nachweisen. Ein frühes Zeichen ist die Streckhemmung; auch Ruheschmerzen, Endphasen- und Stauchungsschmerz lassen an eine entzündliche Beteiligung denken. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es als Folge einer Kapselschrumpfung zu Beugekontraktur und schließlich zu einer fibrösen und knöchernen Ankylosierung.

■ ■ Schultergelenk

Entzündungen im Bereich des Schultergelenks werden aufgrund des muskulären Weichteilmantels oft erst spät diagnostiziert. Die Folge sind Kapselkontrakturen, Knorpeldestruktionen und in weiterer Folge eine mögliche anteriore und superiore Subluxationstellung [19], [33].

■ ■ Wirbelsäule

Destruktionen können auch an Bändern und Knochen der Halswirbelsäule auftreten.

Eine Beteiligung der Halswirbelsäule im Verlauf einer RA ist häufig, selten kann diese auch schon im Frühstadium oder als Erstsymptom in Erscheinung treten. Typische Symptome sind Nackenschmerzen in Ruhe, vor allem in der Nacht mit frühmorgendlichem Schmerzmaximum und Ausstrahlung in Hinterhaupt, Schultern und Oberarme. Besonders gefürchtet sind Lockerungen des Bandapparats am Atlas-Axis-Gefüge und eine atlantoaxiale Dislokation. Lebensbedrohliche neurologische Komplikationen entstehen durch Kompression des Rückenmarks infolge der Ausbildung von Pannusgewebe und/oder Subluxation der Wirbelkörper. Als prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer zervikalen Manifestation werden eine hohe Krankheitsaktivität vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung sowie ausgeprägtere Erosionen peripherer Gelenke genannt [8], [18].

■ ■ Bindegewebe

Eine Beteiligung des extraartikulären Bindegewebes kann zu Entzündungen der Sehnen und Sehnen-scheiden (Tendinitis und Tendosyovialitis) vor allem im Bereich der Finger und Hände, seltener der Schultern, Füße und Sprunggelenke führen.

Entzündungen der Schleimbeutel (Bursitis) finden sich im Bereich der Ellbogen, Kniegelenke und der Achillessehnen.

Rheumaknoten finden sich bei 10–20% der Patienten mit RA und sind für diese Erkrankung charakteristisch und gehen praktisch immer mit einem serologisch nachweisbaren Rheumafaktor einher.

Rheumaknoten sind derbe, schmerzlose subkutane oder periostale Knoten, am häufigsten an den Streckseiten der Ellbogen und der Finger sowie im Bereich der Achillessehnen.

Mechanische Belastungen führen zu Entzündungen und Exulzerationen. Fallweise ist eine operative

Sanierung notwendig; Rheumaknoten neigen aber zu Rezidiven.

■ Extraartikuläre Organmanifestationen

Die RA ist eine Systemerkrankung und viele Patienten leiden an einem eingeschränkten Allgemeinbefinden mit Müdigkeit und Gewichtsverlust. Auch eine Beteiligung innerer Organe ist möglich, verläuft häufig stumm und tritt vor allem bei Rheumafaktor-positiven Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Erkrankung auf. Organbeteiligungen können aber auch mit schweren und bedrohlichen klinischen Symptomen einhergehen; oft ist die Unterscheidung von Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einer medikamentösen Therapie schwierig.

In Einzelfällen können Organmanifestationen auch im Frühstadium oder als Erstsymptom der Erkrankung auftreten (z. B. eine Pleuritis oder Vaskulitis).

■ ■ Gefäßsystem

Eine Beteiligung des Gefäßsystems im Sinne einer „rheumatoiden Vaskulitis“ manifestiert sich am häufigsten an den Fingern und Zehen im Sinne eines Raynaud-Syndroms mit fallweise schweren Durchblutungsstörungen und Nekrosen. Nekrotisierende Vaskulitiden werden auch im Bereich innerer Organe gefunden. Eine periphere Neuropathie kann die Folge einer Vaskulitis der Vasa vasorum sein (Mono-neuritis multiplex).

■ ■ Herz

Häufig findet sich bei Patienten echokardiographisch ein Perikarderguss im Sinne einer Pericarditis exudativa, seltener finden sich Klappenbeteiligungen, eine Myokarditis oder eine Koronararteriitis.

■ ■ Lunge

Die häufigste Beteiligung der Lunge ist eine Pleuritis exudativa. Fallweise findet man intrapulmonale Rheumaknoten. Auch eine Lungenfibrose, Pneumonitis oder eine pulmonalarterielle Hypertonie werden beobachtet. Die Abgrenzung zu Nebenwirkungen einer Basistherapie kann schwierig sein.

■ ■ Leber

Eine Beteiligung der Leber zeigt sich durch eine erhöhte γ -Glutamyltransferase (GGT) oder eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP), selten durch

einen Anstieg der Transaminasen. Auch hier ist eine Abgrenzung zu einer medikamentös induzierten Leberschädigung oft schwierig.

■ ■ Niere

Eine Nierenbeteiligung im Rahmen einer RA ist im Gegensatz zum systemischen Lupus erythematoses (SLE) eine Rarität und meist die Folge einer Basistherapie oder Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR); in fortgeschrittenen Stadien kann eine nachweisbare Proteinurie die Folge einer Amyloidose sein.

■ ■ Augen

Häufiges Symptom einer Augenbeteiligung ist eine Keratoconjunctivitis sicca als Folge einer verminderten Tränensekretion. Eine Episkleritis und Skleritis kann bei schweren Verlaufsformen auftreten, eine Iritis wird beim Erwachsenen nicht häufiger beobachtet.

■ ■ Nervensystem

Eine direkte Mitbeteiligung des Nervensystems manifestiert sich zumeist als Mononeuritis multiplex als Folge einer Vaskulitis der Vasa vasorum. Diese Schädigung peripherer Nerven kann zu motorischen und sensiblen Störungen führen. Häufiger sind Nerven- bzw. Rückenkompressionssyndrome.

■ ■ Hämatologische Manifestationen

Diese äußern sich im Sinne einer normo- bis hypochromen Anämie mit erniedrigtem Serumeisen und erhöhtem Ferritin. Eine Eisensubstitution ist nur indiziert, wenn es zusätzlich zu einem chronischen intestinalen Blutverlust mit Abfall des Ferritins z. B. als Folge einer Therapie mit NSAR kommt.

Eine Leukozytose und/oder Thrombozytose ist meist Ausdruck einer systemischen Entzündungsaktivität. Allerdings kann auch eine Steroidbehandlung zu einer Vermehrung der Leukozyten führen.

■ Sonderformen

■ ■ Sjögren-Syndrom

Neben einer primären Form kann es auch zu einer sogenannten sekundären Form im Rahmen chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der RA kommen. Durch eine chronische Entzündung von Tränen- und Speicheldrüsen sowie der

Schleimdrüsen des Magen-Darm-Trakts kann es zu einem Versiegen der Drüsensekretion kommen. Klinisch äußert sich das in einer typischen Mund- und Augentrockenheit sowie einer Parotisschwellung.

■ ■ Felty-Syndrom

Das Syndrom wird definiert durch die Trias RA, Leukopenie und Splenomegalie und geht meist einher mit einem schweren erosiven Verlauf einer rheumafaktor-positiven RA mit viszeraler Beteiligung.

■ ■ Kaplan-Syndrom

Dies umfasst die Kombination einer RA mit einer Pneumokoniose, meist einer Silikose. Radiologisch zeigen sich multiple Lungenrundherde in der Peripherie.

■ Verlaufsformen und Prognose

Intermittierender Verlauf Die Progression einer RA ist sehr variabel und im Einzelfall nicht voraus sagbar. Ein intermittierender Verlauf (ca. 20%) mit auch längerfristigen beschwerdearmen oder symptomfreien Phasen zeigt meist keinen erosiven oder gelenkdestruktiven Verlauf. Der Rheumafaktor ist häufiger negativ.

Chronisch progredienter Verlauf Ein chronisch progredienter Verlauf (ca. 70%) geht einher (vor allem unbehandelt) mit einer schleichenden, schubweisen oder rasch fortschreitenden Gelenkerkrankung und Gelenkzerstörung (■ Abb. 2.4).

Maligner Verlauf Ein maligner Verlauf (10%) ist gekennzeichnet durch eine rasch fortschreitende Gelenkentzündung und Destruktion sowie extraartikuläre Organbeteiligung und frühe Invalidisierung. Es zeigen sich serologisch hohe Entzündungszeichen. Auch ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen führt meist nicht zu einer (kompletten) Remission.

Patienten mit RA haben eine verkürzte Lebenserwartung. Die Haupttodesursachen sind kardiovaskuläre Ereignisse, extraartikuläre Organmanifestationen sowie Komplikationen der Erkrankung und Therapiefolgen.

Indikatoren Indikatoren eines schweren Verlaufs sind polyartikulärer Gelenkbefall, hohe entzündliche

■ **Abb. 2.4** Fortgeschrittene rheumatoide Arthritis



Aktivität mit deutlich erhöhten serologischen Entzündungszeichen, progrediente radiologische Veränderungen mit frühzeitigen Erosionen, positiver Rheumafaktor und Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP), das Auftreten von Rheumaknoten und extraartikuläre Manifestationen [19].

■ Diagnostik

Die Diagnose wird gestellt durch die typische Gelenkschwellung mit Beteiligung der Hand- und Fingergelenke, den symmetrischen Befall und die Morgensteifigkeit der Gelenke, die auch länger als eine Stunde andauern kann. Bei der laborchemischen Untersuchung des Blutes sind die Entzündungsparameter (Blutsenkung [BSG] und C-reaktives Protein [CRP]) in der Regel erhöht. Der Rheumafaktor kann, muss aber insbesondere zu Beginn der Erkrankung nicht erhöht sein.

Röntgenologisch sichtbare Veränderungen sollten insbesondere zum Zeitpunkt der Diagnose fehlen, da sie bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium hinweisen.

Insgesamt stehen die klinischen Erscheinungen bei der Diagnose im Vordergrund. Entscheidend ist die Gelenkschwellung. Ein Gelenkschmerz ohne Schwellung erlaubt nicht die Diagnose einer RA. Hilfreich für die Diagnose sind die von der American Rheumatism Association (ARA) 1988 publizierten revidierten Kriterien (► folgende Übersicht).

Diese sind allerdings meist nicht zur Frühdiagnostik geeignet [7].

ARA-Kriterien für die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (revidiert 1987) [7]

Bei Vorliegen der Symptome:

1. Morgensteifigkeit (länger als 1 Stunde)
2. Schwellung von mehr als 3 Gelenken
3. Schwellung der Hand- und Fingergelenke
4. Symmetrische Gelenkentzündung
5. Subkutane Knoten
6. Positiver Rheumafaktor
7. Radiologische Veränderungen

RA gesichert, wenn mehr als 3 Kriterien positiv, die Kriterien 1–4 müssen über 6 Wochen bestehen

Ein erfahrener Kliniker wird die richtige Diagnose auch stellen, wenn die Kriterien nicht erfüllt sind.

Im Jahre 2009 wurden neue Klassifikationskriterien für die RA vorgestellt, die von der European League Against Rheumatism (EULAR) und dem American College of Rheumatology (ACR) gemeinsam entwickelt wurden [6]. Die neuen Kriterien erlauben schon eine Diagnose im Frühstadium. Es können dadurch Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines progredient-erosiven Verlaufs

haben und einer raschen und intensivierten Basistherapie bedürfen, frühzeitig identifiziert werden. Die neuen Kriterien fordern eine aktuell nachweisbare Synovitis zumindest eines Gelenks, die nicht durch eine andere Erkrankung besser erklärt werden kann. In einem Scoringssystem werden unterschiedliche Kriterien bewertet; bei einer Punktzahl von >5 gilt die Diagnose einer RA als gesichert (■ Tab. 2.1).

■ ■ Röntgen

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer gelenknahen Entkalkung der Knochen, zu Usuren im Sinne kleiner erosiver Knochendefekte und zu einer Gelenkspaltverschmälerung. Bei fortgeschrittener Erkrankung können Subluxationen, Luxationen und Ankylosen nachweisbar sein. Ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen soll das Auftreten von Usuren, die bei chronisch progredienten Verläufen meist schon innerhalb von 2 Jahren auftreten,

verhindern. Eine radiologische Untersuchung ist daher zur Frühdiagnostik nicht geeignet, hat aber eine große Bedeutung in der Verlaufsbeurteilung, der Einordnung der Destruktionstendenz und der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen.

Bei der Erstbegutachtung wird eine radiologische Darstellung der Hände und Vorfüße empfohlen, in der Folge nach 1 Jahr und dann alle 1–2 Jahre.

■ ■ Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung hat in den letzten Jahren in der Rheumatologie an Bedeutung zugenommen und eignet sich besonders in der Frühdiagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer Synovitis oder eines Gelenkergusses. Sie eignet sich auch exzellent zur Beurteilung klinisch schwer zugänglicher Gelenke, wie dem Schulter- oder Hüftgelenk. Außerdem bietet sie die Möglichkeit einer dynamischen Untersuchung und kann zum Nachweis von

■ **Tab. 2.1** ACR/EULAR-Kriterien für die Klassifikation der rheumatoiden Arthritis. Punktebezogener Algorithmus für die Klassifikation eines geeigneten^a Patienten (Diagnose für RA gesichert: ≥6) [6]

Gelenkbeteiligung (0–5 Punkte)	
1 mittleres bzw. großes Gelenk	0
2–10 mittlere bzw. große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
>10 Gelenke (mit zumindest einem kleinen Gelenk)	5
Serologie (0–3 Punkte)	
Negativer RF und negative ACPA	0
Niedrig positiver RF oder niedrig positive ACPA	2
Hoch positiver RF oder hoch positive ACPA	3
Entzündungsparameter (0–1 Punkt)	
Normales CRP und normale BSG	0
Abnormales CRP oder abnormale BSG	1
Dauer der Symptome (0–1 Punkt)	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1

ACPA Antikörper gegen zitrullinierte Peptide, RF Rheumafaktor, CRP C-reaktives Protein, BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit.

^a Bezieht sich auf einen Patienten, bei dem bei klinischer Untersuchung zumindest ein geschwollenes Gelenk nachweisbar ist.

Läsionen der Rotatorenmanschette im Schultergelenk angewendet werden.

■ ■ Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT)

Diese Methode erlaubt die Beurteilung der die Gelenke umgebenden Weichteile, d. h. Nachweis und Ausmaß einer Synovitis ebenso wie eines Gelenkergusses. Es können aber auch Veränderungen des Knochens wie ein Knochenödem oder eine Erosion frühzeitig nachgewiesen werden.

■ ■ Skelettszintigraphie

In der Differenzialdiagnostik hilft die Szintigraphie bei klinisch nur fraglicher Synovitis, um Arthralgien von Arthritiden zu unterscheiden. Ebenso hilft die Mehrphasenszintigraphie bei fortgeschrittenen Gelenkerkrankungen, entzündliche von degenerativen Gelenkveränderungen zu differenzieren. Sie hat aber in den letzten Jahren im Vergleich zu Sonographie und MRT an Bedeutung verloren.

■ ■ Labor

Entzündungsparameter Je nach Verlauf und Aktivität der RA sind CRP, BSG und auch andere Akute-Phase-Proteine im Serum mehr oder weniger erhöht nachweisbar.

Rheumafaktoren (RF) Diese können in der Frühphase der Erkrankung oft (noch) negativ sein, sind aber im Verlauf der Erkrankung bei über 70% der Patienten nachweisbar.

Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) Diese besitzen eine höhere Spezifität und eine ähnliche Sensitivität wie der RF für eine RA und sind oft schon lange vor Ausbruch der Erkrankung nachweisbar.

Antinukleäre Antikörper Diese sind gerade bei Rheumafaktor-positiver RA häufig niedrigtitrig nachweisbar, dienen aber vor allem zur serologischen Differenzialdiagnose einer Kollagenose.

■ Differenzialdiagnose

Das differenzialdiagnostische Spektrum der RA ist sehr umfangreich und umfasst neben anderen

entzündlichen auch degenerative Gelenkerkrankungen, ebenso metabolische, virale sowie reaktive und maligne Erkrankungen (► folgende Übersicht, siehe auch ► Kap. 1).

Differenzialdiagnose der rheumatoiden Arthritis

- Psoriasisarthritis
- Spondyloarthritis (inklusive reaktive Arthritis)
- Kollagenosen (vor allem SLE)
- Arthritiden bei Viruserkrankungen (Parvovirus B19, Hepatitis B, C, Röteln, Varizellen etc.)
- Kristallarthritis (Gicht, Chondrokalzinose etc.)
- (Aktivierte) Arthrosen (der großen und kleinen Gelenke)
- Hämochromatose
- Infektiöse Arthritis
- Systemische Knochenerkrankungen
- Hämatologische Erkrankungen
- Polymyalgia rheumatica (vor allem bei älteren Menschen)
- Morbus Behçet
- Löffgren-Syndrom

■ Verlaufskontrolle und Einschätzung der Krankheitsaktivität

DAS-28 (Disease Activity Score für 28 Gelenke) Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Einschätzung und Steuerung der Therapie haben sich Aktivitätsscores sehr bewährt. Der DAS-28 [35] hat sich als ein wesentliches Element der Aktivitätsbeurteilung etabliert. Aus der Anzahl von schmerzhaften und geschwollenen Gelenken (von 28 definierten Gelenken: symmetrisch Schulter-, Ellbogen-, Hand-, Fingergrund-, Fingermittelgelenke, Kniegelenke), der BSG und der Patientenbeurteilung, wird mittels mathematischer Gleichung ein DAS-28-Wert zwischen 0 und 10 ermittelt (► folgende Übersicht und ► Tab. 2.2).

■ **Tab. 2.2** Disease Activity Score – DAS-28 Interpretation [40]

DAS-28	
<2,6	klinische Remission
≥2,6 und <3,2	geringe entzündliche Aktivität
≥3,2 und ≤5,1	moderate Aktivität
>5,1	hohe Krankheitsaktivität
Veränderung der DAS-Werte (z. B. unter Therapie)	
>1,2	gutes Ansprechen
>0,6 und ≤1,2	moderates Ansprechen
≤0,6	kein Ansprechen
Visuelle Analogskala (100 mm)	
kein Schmerz – extremer Schmerz	

Disease Activity Score – DAS-28 [35], [39]

1. Anzahl (0–28) der geschwollenen Gelenke (SJC, Swollen Joint Count)
2. Anzahl (0–28) der druckschmerzhaften Gelenke (TJC, Tender Joint Count)
3. Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm in erster Stunde
4. Patientenbeurteilung der Krankheitsaktivität (VAS, visuelle Analogskala)

Formel zur Berechnung des DAS-28:

$$0,56 \times \sqrt{\text{Anzahl druckschmerzhafter Gelenke}}$$

$$+ 0,28 \times \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}}$$

$$+ 0,70 \times \log(\text{BSG})$$

$$+ 0,014 \times \text{Patientenbeurteilung in mm (0–100 auf visueller Analogskala)}$$

der Krankheitsaktivität durch Patient und Arzt auf einer visuellen Analogskala keine weiteren Parameter, insbesondere keine Laborparameter benötigt (► folgende Übersicht).

Clinical Disease Activity Index (CDAI) [1]

1. Anzahl (0–28) der geschwollenen Gelenke (SJC, Swollen Joint Count)
2. Anzahl (0–28) der schmerzhaften Gelenke (TJC, Tender Joint Count)
3. Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Patienten (visuelle Analogskala, VAS 0–10 cm)
4. Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Arzt (VAS 0–10 cm)

Interpretation: SJC 28 + TJC 28 + VAS (Patient) + VAS (Arzt)

Remission	≤2,8
Geringe Krankheitsaktivität	>2,8 und ≤10
Moderate Krankheitsaktivität	>10 und ≤22
Hohe Krankheitsaktivität	>22

SDAI (Simplified Disease Activity Index) Der SDAI umfasst Gelenkstatus, Krankheitseinschätzung von Arzt und Patienten und CRP.

HAQ-Score (Health Assessment Score) Der HAQ-Score ist ein auf Selbstbeurteilung des Patienten beruhender Fragebogen. Durch diesen Fragebogen wird die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten im Alltag erfasst.

ACR-Score Das American College of Rheumatology (ACR) beurteilt 7 Messparameter: geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke, Bewertung der Schmerzen durch Patienten, Bewertung der Krankheitsaktivität durch Patienten und Arzt, durch den Patienten bewertete Behinderung (z. B. mit HAQ-Score), Blutsenkung oder CRP. Die Verbesserung von zumindest fünf dieser Kriterien um einen prozentuellen Wert (z. B. 20% = ACR20) gilt als Ansprechen auf eine Therapie.

Scores sind wichtige Hilfsmittel zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. In der klinischen Praxis

CDAI (Clinical Disease Activity Index) In der klinischen Routine hat sich auch der CDAI bewährt, da er neben dem Gelenkstatus und der Beurteilung

kann man entsprechend den subjektiven Erfahrungen des Untersuchers mit 1–2 Scores bzw. Indizes arbeiten. In durchschnittlich 3-monatigen Abständen sollte eine Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. Dadurch kann der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Therapie beurteilt werden. Die Indizes ersetzen naturgemäß nicht das ärztliche Gespräch, verdrängen es aber auch nicht. Sie helfen aber frühzeitig und hoffentlich auch rechtzeitig, auf eine Änderung der Krankheitsaktivität zu reagieren und die Therapie anzupassen. Mit etwas Erfahrung sind diese Indizes in der Praxis leicht und nur mit geringem Zeitaufwand einzusetzen [1], [3], [5], [13], [14], [31], [35], [38], [39], [40].

■ Therapie

■ ■ Ziele

Der Zweck der Behandlung muss sein, die Schmerzen des Patienten zu verringern und im Idealfall Schmerzfreiheit zu erreichen. Die Funktionsfähigkeit der Gelenke soll erhalten und die entzündliche Aktivität gedämpft werden. Das Fortschreiten der Erkrankung muss durch eine gezielte und der Aktivität der Gelenkentzündung entsprechende Behandlung verzögert bzw. verhindert werden. Die wesentliche Absicht der Behandlung ist die Verhinderung der Gelenkzerstörung und der Invalidität und somit die Erhaltung der Lebensqualität [2], [4], [20], [22].

Die Voraussetzung ist eine umfassende Aufklärung des Patienten, die Entwicklung einer Vertrauensbasis und eine gute Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und internistischen Rheumatologen [28].

Die Behandlung muss frühzeitig beginnen, da schon nach 3–6 Monaten irreversible Gelenkschädigungen auftreten können. Eine Basisbehandlung sollte daher nach entsprechender Diagnose einer Früharthritis innerhalb von 3 Monaten initiiert werden („window of opportunity“) [20], [33], [34], [37].

Die Betreuung erfolgt üblicherweise ambulant; eine stationäre Behandlung ist in schweren Schub-situationen, bei viszeralen Manifestationen, fieberhaften Zustandsbildern oder Auftreten von Komplikationen der Krankheit oder Therapie erforderlich.

Entsprechend dem Krankheitsbild und der Aktivität der RA sollte eine rheumatologische Kontrolle in 3- bis 6-monatigen Abständen erfolgen; zu Beginn der Erkrankung und/oder zur Etablierung

einer neuen Basistherapie sogar in 1- bis 2-monatigen Intervallen [28] (► folgende Übersicht).

Medikamentöse Behandlung der rheumatoiden Arthritis

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Analgetika
- Glukokortikoide
- Basistherapeutika (Synonym: DMARDs = Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
 - Konventionelle, synthetische DMARDs (csDMARDs)
 - Biologika (biologische originäre und biosimiläre DMARDs: boDMARDs, bsDMARDs)

Es sei auch auf die Kapitel zur medikamentösen Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und zu Erkennen und Umgang von/mit Medikamenten- nebenwirkungen (► Kap. 14 und 15) hingewiesen.

■ Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR unterscheiden sich hinsichtlich Wirkstärke, Halbwertszeit und Nebenwirkungen und zeigen auch im Einzelfall ein individuell sehr unterschiedliches Ansprechen. Es empfiehlt sich z. B. folgendes Vorgehen:

- Bei milder Krankheitsaktivität: Ibuprofen 400 mg 2- bis 3-mal täglich
- Bei mittlerer und hoher Krankheitsaktivität: Dexibuprofen 400 mg 2-mal täglich
- Diclofenac 50 mg oder 75 mg 2-mal täglich oder 1-mal täglich 100 mg retard
- Lornoxicam 8 mg 1- oder 2-mal täglich
- Meloxicam 15 mg 1-mal täglich

Nach spätestens 5–6 Tagen ist die Behandlung zu überprüfen, gegebenenfalls ist eine Anpassung oder Steigerung der Medikation notwendig. Bei Unwirksamkeit ist das Präparat zu wechseln. Auf Nebenwirkungen ist zu achten; vor allem gastrointestinale Komplikationen wie dyspeptische Beschwerden, Ulzerationen im oberen und unteren Intestinum und Blutungen sind zu bedenken. Bei einem entsprechenden Risikoprofil ist die zusätzliche Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren ratsam. Eine Polypragmasie

und eine eingeschränkte Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten, sind zu bedenken und die Dosis ist eventuell zu reduzieren. Auch das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen ist in die Therapieplanung einzubeziehen [19].

■ Analgetika

Fallweise ist auch bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen die zusätzliche Gabe von Analgetika oder schwach wirksamen Opiaten indiziert, wie z. B. bei nicht entzündlich bedingten Schmerzen als Folge einer postarthritischen Arthrose, bei NSAR-induzierter Gastropathie oder bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Es empfiehlt sich hier folgendes Vorgehen:

- Paracetamol 500 mg 3- bis 4-mal täglich
- oder Tramadol 50 mg 3- bis 4-mal täglich
- oder Tramadol 100 mg retard 2-mal täglich

■ Glukokortikoide

Glukokortikoide sind die wirksamsten Medikamente zur Behandlung der systemischen und lokalen entzündlichen Aktivität bei RA. Die Dosis der Glukokortikoid-Therapie in Prednisolon-Äquivalent richtet sich nach der Aktivität bzw. auch nach dem Stadium der Erkrankung.

Bei geringer entzündlicher Aktivität bzw. bei neu etablierter und noch unzureichend wirksamer Basistherapie ist eine niedrig dosierte („low dose“) Steroidtherapie mit 5–7,5 mg täglich etabliert.

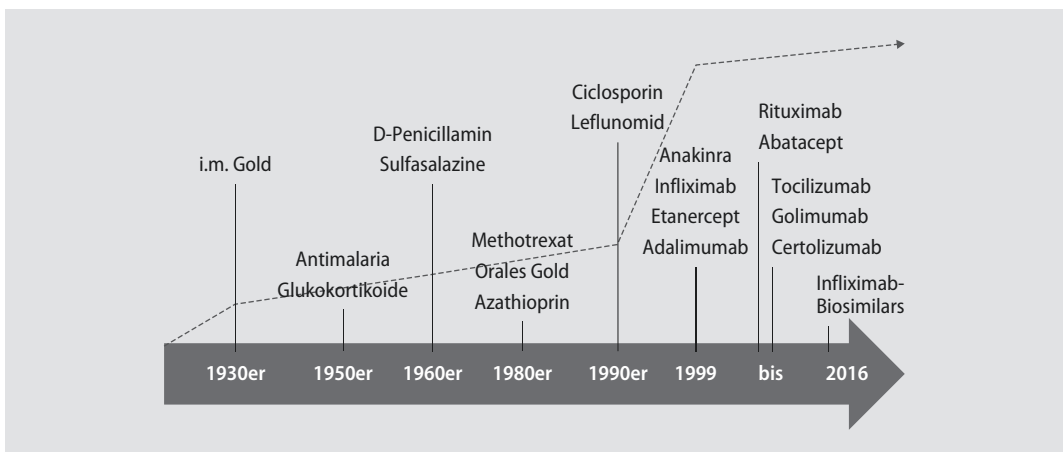
In Schubsituationen und am Beginn der Erkrankung empfiehlt sich initial eine Tagesdosis von 0,25–0,5 mg pro kg Körpergewicht in absteigender Dosierung. In schweren Schubsituationen, insbesondere mit viszeralen Manifestationen ist oft eine limitierte Tagesdosis von 0,75–1 mg pro kg Körpergewicht notwendig.

Glukokortikoide verzögern wahrscheinlich insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung das Fortschreiten erosiver Knochenläsionen und eine mittel- bis längerfristige Low-dose-Medikation kann in Kombination mit Basistherapeutika notwendig und effektiv sein.

Auf das erhöhte Risiko der Entwicklung einer Osteoporose oder eines Katarakts auch bei niedrig dosierter Steroidtherapie sei hingewiesen. Ebenso auf mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von NSAR.

■ Basistherapeutika (Synonym: DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

Basistherapeutika sind bei jeder diagnostizierten RA indiziert, wenn eine entzündliche Aktivität der Erkrankung gegeben ist und keine Kontraindikation vorliegt (■ Abb. 2.5). Eine Basistherapie ist auch bei noch nicht gesicherter (Früh-)Arthritis etabliert, um durch eine möglichst rasche Behandlung das Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden. Basismedikamente haben einen verzögerten Wirkungseintritt, auf mögliche und arzneimittelspezifische Nebenwirkungen ist zu achten. Eine genaue Aufklärung und Überwachung der behandelten Patienten ist erforderlich [10], [16].



■ Abb. 2.5 Zeitliche Entwicklung der Basistherapeutika

■ Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)

■ ■ Methotrexat (MTX)

Methotrexat (z. B. Methotrexat Lederle, Ebetrexat, Lantarel) ist das aufgrund einer meist guten Verträglichkeit und geringen Abbruchrate weltweit am häufigsten verwendete Basistherapeutikum bei RA.

Es wird bei RA mit mittlerer und höherer Krankheitsaktivität alleine oder fallweise in Kombination mit (Hydroxy)Chloroquin, Salazopyrin und Ciclosporin sowie gezielt mit Biologika eingesetzt.

MTX wird in einer Dosis von 15–25(30) mg pro Woche, an einem Tag der Woche oral, intramuskulär oder auch subkutan verabreicht und führt bei den meisten Patienten nach 4–8 Wochen zu einer Besserung der Gelenksymptomatik. Zusätzlich empfiehlt sich eine begleitende Folsäuresubstitution an 2 Tagen pro Woche (allerdings nicht am MTX-Einnahmetag), um das Risiko von Nebenwirkungen wie Stomatitis, Schleimhautulzera, Haarausfall und einer megaloblasteren Anämie zu reduzieren. Auf unerwünschte hepatale Wirkungen von MTX ist zu achten; eine Erhöhung der Transaminasen auf das doppelte der Norm unter MTX kann toleriert werden. Ein Leberschaden vor Therapiebeginn ist auszuschließen, eine Alkoholkarenz ist empfehlenswert. Häufig wird am Einnahmetag und am Tag nach der Applikation über Übelkeit und Brechreiz geklagt. Leuko- und Thrombopenien sind selten; auf die äußerst seltene Pneumonitis unter MTX ist zu achten (Methotrexat-Lunge). Fieber, Husten und Atemnot zwingen zu sofortigem Abbruch der Behandlung und unverzüglicher fachärztlicher Behandlung.

Aufgrund einer teratogenen Wirkung ist Methotrexat 3 Monate vor einer Schwangerschaft abzusetzen.

Wegen der potenziellen Nebenwirkungen ist die Therapie in den ersten 8(–12) Wochen alle 2 Wochen, in der Folge alle 6–8 Wochen klinisch und serologisch zu überprüfen.

Als Kontraindikationen für die Behandlung gelten vorbestehende Leberschäden, eine eingeschränkte Nierenfunktion, bestehende Infektionen und eine Allergie gegen die Substanz ebenso wie ein bestehender Kinderwunsch [30], [37].

Fallbeispiel: Eine Patientin mit Methotrexat

Eine 1954 geborene Patientin suchte einen internistischen Rheumatologen auf. Sie klagte seit einigen Wochen über Schmerzen im Bereich der Fingermittelgelenke und Fingergrundgelenke beider Hände, zudem wurde eine Morgensteifigkeit von 1 Stunde angegeben. Bei der Untersuchung zeigten sich mehrere druckempfindliche Fingergelenke mit geringen synovitischen Schwellungen. Aufgrund der Klinik und der erhobenen Befunde wurde unter der Diagnose einer (seronegativen) Früharthritis eine Basistherapie mit Sulfasalazin eingeleitet. Diese musste aber bereits nach wenigen Wochen wegen einer Schwindel- und Kopfschmerzsymptomatik abgesetzt werden. Die Patientin war in der Folge auch ohne Medikamente über Monate schmerzfrei.

Schließlich traten wiederum Gelenkschmerzen auf, laborchemisch zeigten sich deutlich erhöhte Entzündungsparameter sowie ein nun positiver Rheumafaktor (131 IU/ml). Es wurde folglich eine Therapie mit Methotrexat (MTX) und Glukokortikoiden (GC) initiiert. Dadurch kam es naturgemäß zu einer raschen Besserung. Die Behandlung wurde gut vertragen, der Zustand der Patientin hatte sich innerhalb von wenigen Monaten deutlich gebessert. Sie konnte auch wieder ihrem Beruf als Musikerin nachgehen.

In den darauf folgenden Jahren wurde unter regelmäßigen klinischen und Laborkontrollen (in 8- bis 10-wöchigen Abständen) die Therapie fortgesetzt. Die GC konnten auf 2,5 mg Prednisolon täglich reduziert werden. Unter laufender Behandlung war die Patientin beschwerdefrei.

Mehrmals wurde versucht, GC gänzlich abzusetzen; dies führte aber immer zu einer signifikanten Verschlechterung und konnte nicht erreicht werden. Die Knochendichtemessung war kontrolliert im Normbereich, eine Kalzium- und Vitamin-D-Substitution

wurde trotzdem empfohlen. Die Patientin nahm konsequent 20 mg MTX/Woche; einmal wurde nach 6-monatiger Remission die Basismedikation beendet. Prompt kam es wiederum zu einer Polysynovitis, und die Behandlung mit MTX musste wieder eingeleitet werden. Dies führte, wie erwartet, innerhalb von 3 Monaten zu einer Remission. Letztendlich konnte auch die Therapie mit GC beendet werden. Ein neuerliches Absetzen der Basistherapie ist bei ausgezeichneter Verträglichkeit nicht geplant. Radiologisch zeigten sich trotz 10-jähriger Krankheit keine Veränderungen im Sinne gelenknaher Erosionen.

Kommentar

Die Fallbeschreibung demonstriert einen „gutartigen“ Verlauf einer seropositiven RA. Die Patientin spricht auf MTX hervorragend an, ein Absetzen der Medikation ist aber wegen einer dokumentierten Rezidivneigung nicht indiziert. Unter regelmäßigen klinischen Kontrollen sowie Überwachung der Laborwerte und der Lungenfunktion ist trotz langjähriger Behandlung die Fortsetzung der Basismedikation notwendig und gerechtfertigt.

■ ■ Sulfasalazin (SSZ)

Sulfasalazin (z. B. Salazopyrin) führt in einer oralen Dosis von 2(–3) g pro Tag nach einer einschleichenden Periode von 6–8 Wochen zu einer Besserung der Gelenksituation. Es wird bei früher RA mit geringer oder mittlerer Entzündungsaktivität alleine oder in Kombination mit MTX (und Chloroquin) eingesetzt.

Typische und häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerz und Schwindel, Erhöhungen der Leberfunktionsparameter und generalisierte Exantheme. Regelmäßige klinische und Laborkontrollen, zu Beginn der Behandlung in 2-wöchigen, dann in 8-wöchigen Abständen sind notwendig.

■ ■ Leflunomid

Leflunomid (Arava) wird erfolgreich zur Behandlung der RA und der Psoriasisarthritis eingesetzt. Es wird bei RA mit mittlerer oder hoher entzündlicher Aktivität eingesetzt und hat eine dem MTX vergleichbare Wirkung.

Die Tagesdosis beträgt in der Regel 20 mg, es wird oral eingenommen und zeigt meist bereits nach 4 Wochen eine therapeutische Wirkung. Aufgrund hämatologischer und hepatotoxischer Nebenwirkungen sind engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen notwendig (im ersten Behandlungsmonat in wöchentlichen Abständen, dann alle 4 Wochen). Wegen einer teratogenen Wirkung und einer extrem langen Halbwertszeit muss Leflunomid 2 Jahre vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Eine strenge Kontrazeption (bis 2 Jahre nach Therapie) muss gewährleistet sein. Kontraindikationen sind vorbestehende Hepatopathien, schwere Immundefekte, bestehende Infektionen, eine höhergradige renale Funktionseinschränkung und ein Kinderwunsch.

■ ■ Ciclosporin (Cyclosporin A)

Ciclosporin (z. B. Sandimmun) wird heute noch selten bei aktiver RA in Kombination mit MTX bei ungenügender Wirksamkeit von MTX eingesetzt.

Es wird initial in einer Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht und auf maximal 5 mg/kg Körpergewicht/Tag in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität gesteigert. Renale Nebenwirkungen und eine potenzielle Erhöhung des Blutdrucks limitieren die Anwendung.

■ ■ Antimalariamittel

Chloroquin (z. B. Resochin) oder Hydroxychloroquin (z. B. Quensyl) werden bei mild verlaufender RA ohne nachweisbare Erosivität oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt. Die Wirkung setzt nach 3–4 Monaten ein, bei fehlender Wirksamkeit ist die Medikation nach 6 Monaten zu beenden. Vor und in 3- bis 4-monatigen Abständen sind augenfachärztliche Untersuchungen notwendig, da es zu (reversiblen) Hornhauteinlagerungen und sehr selten zu irreversiblen Retinopathien kommen kann. Die Dosierung beträgt 250 mg Chloroquin

oder gewichtsadaptiert 200–400 mg Hydroxychloroquin pro Tag.

■ ■ Azathioprin

Azathioprin (z. B. Imurek, Immunoprin) wird bei RA vor allem bei älteren Patienten mit erosivem Krankheitsverlauf, bei Organbeteiligung und eingeschränkter Nierenfunktion noch im Einzelfall eingesetzt.

Mit einem Wirkungseintritt ist nach 8–10 Wochen zu rechnen; Nebenwirkungen (wie z. B. Leukopenien) sind zu beachten und insbesondere in den ersten 8 Wochen sind engmaschige klinische und Laborkontrollen notwendig.

■ ■ Kombinationstherapien mit csDMARDs

Diese wirken meist besser als Monotherapien, allerdings kommt es häufiger zum Auftreten von Nebenwirkungen. Am besten untersucht sind Kombinationen von MTX, SSZ und Hydroxychloroquin.

Goldsalze und D-Penicillamin sind von historischer Relevanz, haben aber ihre Bedeutung in der Behandlung der RA verloren und können aktuell (noch) als Reservemedikamente angesehen werden [19], [33].

■ ■ Biologika (biologische originäre und biosimiläre DMARDs: boDMARDs, bsDMARDs)

Biologika sind zur Behandlung einer RA mit hoher Krankheitsaktivität bei unzureichendem Ansprechen von konventionellen Basistherapeutika zugelassen. Sie zeigen einen meist raschen Wirkungseintritt, sind besonders bei Patienten mit polyartikulärem Gelenkbefall und hoher klinischer und serologischer Aktivität wirksam. Diese Medikamente haben seit der Jahrtausendwende das Therapiespektrum entscheidend erweitert, geprägt und die Lebensqualität vieler Patienten deutlich verbessert (■ Abb. 2.5) [17], [32].

Zur Behandlung der RA sind folgende Biologika zugelassen:

■ ■ Tumornekrosefaktor- α -Blocker (TNF- α -Blocker)

Infliximab und bs Infliximab Infliximab (Remicade) und bs Infliximab (Inflectra, Remsima), ein chimärer, monoklonaler Antikörper (mit 25%igem

Mausanteil). Infliximab wird als Infusion in der Dosis von 3 mg pro kg Körpergewicht zu den Wochen 0, 2 und 6 und danach alle 8 Wochen verabreicht.

Etanercept Etanercept (Enbrel) ist ein humanes Rezeptorfusionsprotein, das 2-mal pro Woche in Form von 25 mg oder 1-mal pro Woche in einer Dosis von 50 mg subkutan verabreicht wird.

Adalimumab Adalimumab (Humira) ist ein humaner, monoklonaler Antikörper und wird alle 14 Tage in einer Dosis von 40 mg subkutan verabreicht.

Golimumab Golimumab (Simponi) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der TNF- α bindet. Der Antikörper wird einmal im Monat subkutan in Form von 50 mg appliziert und ist seit Oktober 2009 für die Behandlung der RA von Erwachsenen zugelassen.

Certolizumab Certolizumab Pegol (Cimzia) ist der erste pegylierte, Fc-freie TNF- α -Inhibitor. Bei dem Molekül wurde die Fc-Region – der lange Arm des Y-förmigen Antikörpers – entfernt und eines der Fab-Fragmente durch Pegylierung, d. h. durch Verbindung mit Polyethylenglykol stabilisiert. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg in Woche 0, 2 und 4, gefolgt von 200 mg Certolizumab Pegol als Fertigspritze alle 2 Wochen (subkutan verabreicht). Certolizumab ist seit Herbst 2009 zur Behandlung der RA von Erwachsenen zugelassen.

■ ■ Rituximab

Rituximab (MabThera) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper und bindet an das CD-20-Antigen der B-Lymphozyten und wird bei Versagen von TNF- α -Blocker(n) oder Kontraindikationen gegen Anti-TNF in Form von 1000 mg als Infusion 2-mal im Abstand von 14 Tagen verabreicht.

■ ■ Abatacept

Abatacept (Orencia) ist ein Fusionsprotein aus extrazellulärer Domäne von CTLA-4 und modifiziertem humanem IgG-Fc-Anteil. Abatacept bewirkt eine reduzierte Aktivierung von T-Lymphozyten durch die Hemmung von kostimulatorischen Signalen. Es wird bei Versagen oder unzureichendem Ansprechen eines konventionellen Basistherapeutikums

oder von Anti-TNF-Blockern verabreicht, in Form einer gewichtsadaptierten Infusion zu den Wochen 0, 2 und 4 und dann alle 4 Wochen oder wöchentlich subkutan.

■ ■ Anakinra

Anakinra (Kineret) ist ein humaner IL-1-Rezeptor-antagonist, der in Form von 100 mg subkutan 1-mal/Tag verabreicht wird.

■ ■ Tocilizumab

Tocilizumab (RoActemra) ist ein humanisierter Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor und seit 2009 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis nach Versagen eines konventionellen Basistherapeutikums zugelassen und wird gewichtsadaptiert als Infusion alle 4 Wochen oder wöchentlich subkutan verabreicht.

■ ■ Indikation und Kontraindikationen

Entsprechend den Empfehlungen der rheumatologischen Fachgesellschaften besteht die Indikation zu einer Biologika-Therapie bei RA, wenn trotz adäquater Behandlung mit MTX, einem anderen konventionellen synthetischen Basistherapeutikum oder einer Kombinationstherapie nach ausreichender Behandlungsdauer (6 Monate) weiterhin eine aktive Erkrankung besteht (► Abschn. Diagnostik), [37].

Naturgemäß können individuelle Besonderheiten, wie z. B. ein äußerst progressiver Krankheitsverlauf oder Unverträglichkeit von konventionellen Basistherapeutika, einen frühzeitigeren Einsatz von TNF-Blockern erforderlich machen; dies ist aber im Einzelfall zu begründen und zu dokumentieren [22].

An Voruntersuchungen wird ein entsprechendes Laborprofil mit Blutbild, Blutsenkung (BSG), Transaminasen, GGT, alkalischer Phosphatase, antinukleären Antikörpern (ANA) und ein Hepatitis-Screening erhoben. Des Weiteren erfolgt vor Biologika-Therapie eine pulmonologische Begutachtung inklusive eines Quantiferon-Tests oder eines intrakutanen Mendel-Mantoux-Tests (falls ein Quantiferon-Test aus logistischen Gründen nicht möglich ist) zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose.

Bei manifester Tuberkulose, Infektionskrankheiten, bei demyelinisierenden Erkrankungen und bei chronischer Hepatitis B besteht eine

Kontraindikation für eine Biologika-Therapie, ebenso stellen maligne Erkrankungen der letzten 5 Jahre eine absolute Kontraindikation dar; weiter zurückliegende Malignome zumindest eine relative Kontraindikation für eine Behandlung. Die Entscheidung muss im Einzelfall mit den Patienten und im Konsilium mit Fachkollegen entschieden werden.

Auch bei Patienten mit einer höhergradigen Herzinsuffizienz, entsprechend dem Stadium NYHA III und IV, besteht eine Kontraindikation für eine Biologika-Gabe.

Impfungen (mit Totimpfstoffen) sind bei Patienten mit RA (bzw. bei allen entzündlich rheumatischen Erkrankungen) auch unter immunsuppressiver Behandlung empfehlenswert und sinnvoll. Generell sollte aber wenn möglich vor Beginn einer Basistherapie geimpft werden.

Bezüglich einer geplanten Schwangerschaft von Patientinnen unter Biologika-Therapie sei auf ► Kap. 22 verwiesen.

Laborkontrollen unter Biologika-Behandlung erfolgen entsprechend den Leitlinien; üblicherweise werden Patienten mit Biologika-Therapie in 3-monatigen Abständen kontrolliert.

Die Patienten müssen informiert werden, bei Zeichen der Unverträglichkeit, bei Infekten, in jedem Fall aber bei unklaren Fieberzuständen über 38 Grad Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen und die Behandlung im Zweifelsfall vorübergehend zu unterbrechen.

Vor geplanten operativen Eingriffen wird den Patienten eine meist mehrwöchige Biologika-Pause entsprechend der Halbwertszeit der Substanzen empfohlen. Möglicherweise werden aber hier in der Zukunft kürzere Unterbrechungen gestattet sein.

Bei Nichtansprechen, Unverträglichkeit oder bei Wirkungsverlust des erstverabreichten Biologikums (jeder TNF- α -Blocker, Abatacept oder Tocilizumab) wird in Abhängigkeit von der individuellen Situation üblicherweise auf einen alternativen TNF- α -Blocker oder auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab gewechselt. Rituximab wird als Biologikum der ersten Wahl vor allem in ausgewählten Situationen verabreicht (Lymphom und Karzinomanamnese, Tuberkulose etc.) [12], [15], [22], [23], [24], [25], [26], [37].

Fallbeispiel: Eine verspätete Erfolgsgeschichte

Bei der heute 55-jährigen Frau begann im Jahre 2003 eine Gelenksymptomatik mit Schmerzen im Bereich der Finger-, Schulter- und Kniegelenke. Sie suchte sehr frühzeitig einen Internisten auf, der die Diagnose einer seropositiven RA stellte und eine Basistherapie vorschlug. Die Patientin konnte sich primär – aufgrund des Nebenwirkungsprofils – nicht zu einer basistherapeutischen Behandlung entschließen. Sie unterzog sich in den ersten Jahren auf eigenen Wunsch ausschließlich einer komplementärmedizinischen Betreuung und berichtete, damit – zumindest in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung – eine für sie akzeptable Situation erreicht zu haben.

Im Frühjahr 2007 suchte sie einen Rheumatologen auf. Es bot sich das Bild einer polyartikulären und polysynovitischen Gelenkerkrankung mit 11 geschwollenen Gelenken und einem DAS-28-Index von 5,8. Radiologisch zeigten sich bereits deutliche Veränderungen im Bereich der Handwurzelknochen ohne radiologische Veränderung der Fingergrundgelenke. Der RF war mit 33 IU/ml schwach positiv, die BSG mit 56 in der 1. Stunde deutlich erhöht.

Es erfolgte eine entsprechende Beratung und eine Basistherapie wurde in Übereinstimmung mit der Patientin mit Methotrexat (MTX) eingeleitet. Parallel wurden Glukokortikoide (GC) peroral verabreicht, wodurch rasch eine Besserung der Situation erreicht werden konnte. Sie fühlte durch eine MTX-Basismedikation, kombiniert mit niedrig dosiertem Prednisolon von 5 mg pro Tag, zumindest eine Besserung im Vergleich zu einem Jahr davor. Allerdings war von ärztlicher Seite die Situation wenig befriedigend, weiterhin waren 8 Gelenke synovitisch geschwollen und es wurde über die Einleitung einer Biologika-Therapie gesprochen. Die Patientin konnte sich zunächst dazu nicht entschließen; außerdem war schon seit Längerem eine Amerika-Reise geplant.

Es wurde eine zusätzliche Basistherapie mit Chloroquin eingeleitet. Die Kombinations-therapie wurde gut vertragen, brachte letztendlich aber auch keine Stabilisierung, d. h., es war weiterhin eine niedrig dosierte GC-Therapie und fallweise, zur Schubkupierung, eine erhöhte Prednisolon-Medikation bis 25 mg pro Tag notwendig. Im Herbst 2007 wurde schließlich – nach entsprechender Aufklärung – eine Biologika-Therapie begonnen. Wie viele der jüngeren Patienten hat sie sich, im Gegensatz zu den älteren, für eine subkutane Applikation entschieden. Bereits nach wenigen Injektionen kam es zu einer deutlichen Besserung der Gesamtsituation. Innerhalb von Wochen war sie weitgehend beschwerdefrei und die die GC konnten abgesetzt werden. Die Abstände zwischen den TNF- α -Blocker-Injektionen konnten aufgrund der andauernden Beschwerdefreiheit ausgedehnt werden; MTX wurde auf 10 mg pro Woche reduziert und nach einer 6-monatigen beschwerdefreien Phase wurde die Biologika-Medikation im Einverständnis und auf Wunsch der Patientin ebenso wie die MTX-Medikation abgesetzt.

Sie hat gelernt, mit beruflichen und privaten emotionalen Belastungen besser umzugehen – Probleme am Arbeitsplatz hatten, ihrer Meinung nach, in den ersten Jahren der Erkrankung zu einer Verschlechterung der Gelenksituation geführt. Nach einem Wechsel des beruflichen Umfeldes gelang es ihr, für sie emotional belastende Situationen besser in den Griff zu bekommen und sich nicht alles zu sehr „unter die Haut gehen zu lassen“. Inzwischen ist die Patientin verzogen und hat sich ein kleines Häuschen an einem ebenso kleinen See gekauft. Seit 3 Jahren, nach einer deutlichen Verschlechterung der Gelenksituation, sucht sie wieder in 3- bis 4-monatigen Abständen ihren Rheumatologen auf und appliziert „höchstens“ alle 2–3 Wochen einen TNF- α -Blocker. Sie ist damit nicht beschwerdefrei, aber zufrieden. Die Behandlung und Zielvorstellung sind einvernehmlich und den Wünschen der Patientin angepasst.

Kommentar

Bei unserer Patientin wurde die RA verspätet, aber doch erfolgreich mit Basistherapeutika behandelt. Leider wurde mit einer Behandlung erst 4 Jahre nach Beginn der Erkrankung begonnen, sodass schon entsprechend den radiologischen und klinischen Befunden irreversible Schäden an den Gelenken bzw. Handwurzelknochen nachweisbar waren. Trotzdem konnte auch noch nach verzögertem Behandlungsbeginn eine deutliche Besserung erreicht werden.

Biologika sind äußerst effektive Medikamente in der Behandlung chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen. Ziel und Aufgabe muss sein, mit Basistherapeutika für Patienten einen beschwerdefreien oder zumindest beschwerdearmen Zustand zu erreichen. Leider ist es nur sehr selten möglich, eine Behandlung mit Biologika abzusetzen, da durch diese Medikamente zwar im Idealfall Beschwerdefreiheit, aber keine Heilung erreicht werden kann und mit Rückfällen gerechnet werden muss. Berufliche und private Stresssituationen können nachweislich den Verlauf einer chronischen Gelenkerkrankung beeinflussen.

Fallbeispiel: 66-jährige Patientin mit progredienter rheumatoider Arthritis

Bei einer 1950 geborenen Patientin wurde mit der Diagnose einer seropositiven RA mit polysynovitischem Gelenkbefall eine Basistherapie mit MTX initiiert. Aufgrund eines vorübergehenden Anstiegs der Leberwerte musste MTX pausiert werden, konnte aber nach Normalisierung der Leberwerte wieder fortgesetzt werden; ein neuerlicher Anstieg der Leberwerte war nicht zu beobachten. Parallel dazu mussten, aufgrund einer nicht erreichbaren zufriedenstellenden Besserung der Gelenksbeschwerden, Glukokortikoide (GC) in Dosierungen zwischen 5 und 15 mg Prednisolon pro Tag verabreicht werden. Wegen der polyartikulären Symptomatik,

trotz einer ausreichenden MTX-Dosis (25 mg/Woche) und des ständigen Bedarfs an GC, wurde nach 6 Monaten die Indikation für eine Biologika-Therapie gestellt.

Die Patientin entschied sich für eine intravenöse Therapie in 8-wöchigen Abständen; GC in Form von täglich 5 mg Prednisolon mussten weiter gegeben werden. Die Gelenksituation besserte sich deutlich; die Zahl der schmerzhaften Gelenke reduzierte sich. Nach ca. 8-monatiger Infusionstherapie berichtete die Patientin über einen Wirkungsverlust und es wurde in der Folge eine alternative TNF-Blocker-Therapie begonnen. Es konnte dadurch eine vorübergehende Besserung erreicht und GC auf 2,5 mg pro Tag reduziert werden. Ein gänzlich Ausschleichen war nicht möglich. Unter engmaschiger Kontrolle konnte der DAS-28-Index nie in einen Bereich unter 3,2 gesenkt werden, d. h. eine Remission nicht erreicht werden.

Schließlich wurde eine Behandlung mit Abatacept, das über eine Hemmung von kostimulatorischen Signalen wirkt, eingeleitet. Diese Substanz wurde in der Folge in Infusionen in monatlichen Abständen verabreicht; nach der 4. Infusion trat erstmalig eine signifikante Besserung ein und die GC konnten abgesetzt werden.

Aufgrund des sehr guten Ansprechens wurden die Infusionsabstände ausgedehnt (auf das doppelte der normalen Abstände, d. h. auf 2 Monate). Dadurch kam es neuerlich zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtsituation mit polyartikulären Gelenkschwellungen und einem konsekutiven Anstieg der Entzündungsparameter. Nach Etablierung 4-wöchiger Abstände konnte wieder eine prolongierte Stabilität erreicht werden. Die Patientin nimmt zusätzlich 10 mg MTX pro Woche und benötigt keine GC. Wegen des langen Anfahrtswegs zu ihrem Rheumatologen wurde ihre Biologika-Therapie auf eine subkutane Applikation umgestellt. Sie ist weiterhin in einem anhaltend stabilen und zufriedenstellenden Zustand.

Kommentar

Es handelt sich um einen akzentuierten Verlauf einer RA; unsere Patientin hat auf TNF- α -Blocker nur vorübergehend angesprochen. Erst durch Umstellen auf ein alternatives Biologikum mit einem unterschiedlichen Wirkansatz konnte eine deutliche Besserung erreicht werden. Biologika sind äußerst potente Medikamente, die die Behandlung der rheumatoiden Arthritis wesentlich verbessert haben, sie helfen aber nicht bei allen Patienten und haben keine kurative Wirkung; ein Absetzen oder zu lange Behandlungsintervalle können wiederum zu einer Verschlechterung der Gelenksituation führen.

Fallbeispiel: Christiaan Barnard

Der im Jahr 2001 verstorbene Christiaan Barnard war wohl zu seinen Lebzeiten der berühmteste Arzt des 20. Jahrhunderts. Jeder kennt ihn als Herzspezialisten und denjenigen Chirurgen, der 1967 die erste erfolgreiche Herztransplantation durchgeführt hat. Weniger bekannt ist, dass Prof. Barnard an einer RA litt, obwohl er sogar über seine Krankheit ein Buch geschrieben hat. Im Dezember 1955 reiste Christiaan Barnard in die USA, um in Minnesota auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie zu arbeiten. Erstmals verspürte er im darauffolgenden Winter Schmerzen im Bereich einer Knöchelregion sowie im Bereich der Hände. Zunächst wurde gerade im Bereich des Knöchels an eine Verletzung vom Schlittschuhlaufen gedacht. Als sich aber die Schwellung nicht zurückbildete und mehrere Gelenke betroffen waren, suchte er einen Rheumatologen an der Mayo-Klinik auf, der die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis stellte. Für einen jungen Arzt, der gerade auf dem Weg war, ein Chirurg zu werden, eine niederschmetternde Diagnose. Er erinnerte sich, dass er bereits in Jugendjahren des Öfteren an Gelenkschmerzen gelitten hatte,

die so schlimm waren, dass er nachts nicht schlafen konnte, und die als Wachstums-schmerzen bezeichnet wurden. Der Arthritis zum Trotz arbeitete er weiterhin hart und wurde zusehends besser und anerkannter. Er arbeitete bis zu 18 Stunden täglich und verbrachte lange Zeitspannen im Operationssaal. Vielleicht ahnte er schon, dass er nur eine begrenzte Zeit als Chirurg zur Verfügung hatte, um alles verwirklichen zu können, was ihm vorschwebte. Er ließ sich Spezialschuhe anfertigen, da in den ersten Jahren vornehmlich seine Füße betroffen waren. Die Arthritis war beim Operieren weniger störend als bei den Nebenarbeiten, z. B. Plastikschläuche über bestimmte Verbindungsstücke zu stülpen, was er zunehmend seinen Assistenten überließ. Während seiner ersten Herztransplantation 1967 litt er bereits seit 12 Jahren an einer RA. Er erinnert in seinem Buch vor allem an seine zweite Herzoperation an dem britischen Arzt Dr. Philip Blaiberg, wo er Schwierigkeiten beim Anlegen der Nähte hatte, da seine Hände und Finger steif waren und stark schmerzten. Trotzdem war die Operation erfolgreich. Professor Christiaan Barnard wollte alle Ziele als Arzt und Wissenschaftler verwirklichen und sah diesen inneren Antrieb als positive Verstärkung. Der Psychologe würde sagen, als Motivation über Schmerzen und schlechte Lebensphasen. Er lernte, mit seiner Behinderung zu leben, und die Hoffnung auf Erfolg, oder wenigstens das Gefühl, nicht zu versagen, ließ ihn weitermachen. Im Jahre 1948 wurde von amerikanischen Wissenschaftlern Kortison für den therapeutischen Gebrauch entwickelt und dies half ihm über viele schmerzhafte Phasen hinweg. Er war in seinen Aufzeichnungen immer ein Befürworter der Kortison-Gabe bei RA, wenn auch mit Vorsicht und Bedacht und in höheren Dosen nur über eine kurze Zeit. Viele Herzoperationen wären wohl ohne ausreichende Schmerztherapie nicht möglich gewesen. Schließlich musste er aber doch

seine chirurgische Karriere beenden, und er versuchte in der Folge, durch zahlreiche Vortragsreisen auf der ganzen Welt, in Büchern und Zeitschriften anderen Menschen Mut zu machen, vor allem aber Herz- und Rheumakranken.

Bis zuletzt nahm er MTX in niedriger Dosis 1-mal pro Woche und Prednisolon 5 mg pro Tag. Für die neuen und sehr wirksamen Biologicals war er um Jahrzehnte zu früh auf die Welt gekommen. Wäre sein Ruhm als Herzchirurg ein noch größerer gewesen? Dies ist wohl kaum möglich; sicherlich hätten ihm die neuen Medikamente aber viel Schmerz und Leid erspart [9].

Literatur

- [1] Aletaha D, Smolen J (2005) The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23 [Suppl 39]:S100–S108
- [2] Aletaha D, Smolen J (2009) Rheumatoide Arthritis. Zielkriterien der Behandlung. *Z Rheumatol* 68:10–15
- [3] Aletaha D, Nell VPK, Stamm T et al. (2005) Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: Validation of a clinical activity score. *Arthritis Res* 7:R796–R806
- [4] Aletaha D, Smolen J, Ward MM (2006) Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum* 54:2784–2792
- [5] Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC et al. (2009) Progression of rheumatoid arthritis joint damage in sustained clinical remission: Effect of disease activity levels preceding the radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 60:1242–1249
- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69(9):1580–1588
- [7] Arnett FC, Edworthy SM, Block DA (1998) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315–323
- [8] Arlt AC, Steinmetz J (2004) Die zervikale Myelopathie als Komplikation der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 63:281–295
- [9] Barnard C (1984) *Mit Arthritis leben*. Scherz, Berlin
- [10] Breedfeld FC, Kalden JR (2004) Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63:627–633
- [11] Buch M, Emery P (2002) The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist* 9:5–10
- [12] Emery P, Van Vollenhofen R, Ostergaard M, Choy E, Chomb B, Graninger W et al (2009) Guidelines for initiation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: Similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis* 68:456–459
- [13] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al (1993) The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36:729–740
- [14] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al (1995) American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:727–735
- [15] Furst DE, Breedfeld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR et al (2007) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 66: iii2–iii22
- [16] Graninger W, Leeb B, Wagner E (Arbeitsgruppe der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie) (ÖGR) (2006) Konsensusstatement der ÖGR für den Arzt zur Basistherapie der chronischen Polyarthritiden und anderen entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen, 3. Auflage. ÖGR, Wien
- [17] Kalden JR (2016) *Biologika*. *Z Rheumatol* 75:604–610
- [18] Kotte R, Wiesner L, Rütger W (2004) Therapie der zervikalen rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 63:303–311
- [19] Kuipers JG, Zeidler H (2008) Seropositive rheumatoide Arthritis. In: Zeidler H, Zacher J, Hiepe F (Hrsg) *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie*, 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 497–536
- [20] Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS (2006) Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18:282–288 (Review)
- [21] McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 365(23):2205–2219. doi: [10.1056/NEJMra1004965](https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965). Review
- [22] Mierau M, Schoels M, Gonda G et al (2007) Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 46:975–979
- [23] Patloch D, Richter A, Manger B et al (2016) Das erste Biologikum bei rheumatoider Arthritis: Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung. *Z Rheumatol* Doi: [10.1007/s00393-016-0174-3](https://doi.org/10.1007/s00393-016-0174-3)
- [24] Pflugbeil S, Smolen J (2004) Richtlinien zum Beginn und zur Fortsetzung einer TNF-Blocker-Therapie bei Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der österreichischen Gegebenheiten. *J Miner Stoffwechs* 4:50–53
- [25] Pierer M, Baerwald C (2008) Biologikatherapie bei rheumatologischen Erkrankungen. *Internist* 49:938–946
- [26] Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G (2009) TNF- α -Blocker bei rheumatoider Arthritis. *J Miner Stoffwechs* 16:7–16

- [27] Puchner R (2011) Perspektiven der Biologika-Therapie. *rheuma plus* 2:24–27
- [28] Puchner R, Krennmaier G (2004) Über die Mitbeteiligung des Kiefergelenkes bei rheumatoider Arthritis. *Acta Med Austriaca* 31:18–22
- [29] Puchner R, Steglegger-Friede B, Roithinger FX, Knoflach P (1994) Die niedrig dosierte Methotrexatbehandlung der chronischen Polyarthrit. *Acta Med Austriaca* 21:107–110
- [30] Puchner R, Edlinger M, Mur E et al. (2016) Interface management between general practitioners and rheumatologists –Results of a survey defining a concept for future joint recommendations. *PLoS One* 11(1):e0146149
- [31] Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS (2003) Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and Interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 48:3308–3319 (Review)
- [32] Rintelen B, Leeb BF (2009) Krankheitsaktivitätsindizes für die rheumatoide Arthritis in der täglichen Praxis. *J Miner Stoffwechs* 16:20–23
- [33] Scherer HU, Burmester GR (2006) Biologika in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 131:2279–2285
- [34] Schneider M (2015) Rheumatoide Arthritis. In: Hettenkofer HJ, Schneider M, Braun J (Hrsg) *Rheumatologie*. Thieme, Stuttgart, S 134–158
- [35] Smolen JS, Hayer S, Schett G, Redlich K, Kollias G, Wagner E, Steiner G (2004) Autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 3 [Suppl 1]:S23 (Review)
- [36] Smolen JS, Aletaha D, Machold KP (2005) Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19:163–177 (Review)
- [37] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al (2014) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73(3):492–509. doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573). Epub 2013 Oct 25.
- [38] Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PLCM et al (1992) Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 51:177–181
- [39] Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB (1993) Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists 20:579–581
- [40] Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel CL (1998) Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 41:1845–1850
- [41] Welsing PM, Gestel AM van, Swinkels HL et al (2001) The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44:2009–2017



<http://www.springer.com/978-3-662-53568-4>

Rheumatologie aus der Praxis

Entzündliche Gelenkerkrankungen - mit Fallbeispielen

Puchner, R. (Hrsg.)

2017, XV, 244 S. 31 Abb., Hardcover

ISBN: 978-3-662-53568-4