



# ENTZÜNDLICHE GELENKS- ERKRANKUNGEN

Rheumatoide Arthritis – Spondylarthritiden

**FRAGEN AUS DER PRAXIS**  
Ausgabe 1 – Januar 2012



Initiative  
für Allgemeinmedizin  
und Gesundheit

### Editorial

In der täglichen Praxis kommt der Allgemeinmedizin eine wesentliche Rolle im Rahmen der Früherkennung, Differenzialdiagnose, Zuweisung zur weiterführenden strukturierten Diagnostik und Therapieeinleitung sowie der nachgelagerten, langfristigen und engmaschigen Betreuung von Patienten mit chronischen Erkrankungen zu. Jede einzelne dieser Aufgaben ist per se sehr differenziert zu betrachten und erfordert ständigen Informations- und Wissensaustausch mit Kollegen aus anderen Fachgruppen und Institutionen. Der Informations- und Wissensaustausch ist gerade im Fall von chronisch entzündlichen Gelenkserkrankungen besonders wesentlich, um Betroffene frühzeitig zu identifizieren, diagnostische und therapeutische Maßnahmen rasch einleiten zu können und somit den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Betroffenen langfristig positiv zu beeinflussen.

Aus dieser Überlegung heraus wurde die vorliegende Publikation über entzündliche Gelenkserkrankungen erarbeitet, bei der Fragen aus der allgemeinmedizinischen Praxis anhand aktuellster wissenschaftlicher Literatur von Fachärzten für Rheumatologie aus Österreich aufbereitet und beantwortet werden. Die AM PLUS Publikation „FRAGEN AUS DER PRAXIS | ENTZÜNDLICHE GELENKSERKRANKUNGEN“ wurde unter dem Vorsitz von **Dr. Erwin Rebhandl** (Arzt für Allgemeinmedizin, Haslach) und **Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb** (Facharzt für Rheumatologie, LKH Weinviertel Stockerau) gemeinsam mit den nachfolgenden Fachärzten für Rheumatologie und Allgemeinmedizinern verfasst (Auflistung in alphabetischer Reihenfolge):

**Dr. Michael Ausserwinkler, Villach**

**Dr. Ulrich Busch, Lengsfeld**

**Dr. Gabriele Eichbauer-Sturm, Linz**

**Dr. Walter Fiala, Graz**

**Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Universitätsklinik LKH Innsbruck**

**Doz. Dr. Erich Mur, Universitätsklinik LKH Innsbruck**

**OA Dr. Bernhard Rintelen, LKH Weinviertel Stockerau**

**Dr. Wolfgang Zillig, Linz**

Die praxisorientierte Publikation soll Allgemeinmediziner in ihrer Tätigkeit unterstützen und sie mit den relevanten Informationen über entzündliche Gelenkserkrankungen versorgen sowie Antworten auf die für die Praxis wesentlichen Fragestellungen liefern.

In diesem Sinne zeichnen

**Dr. Erwin Rebhandl**

Arzt für Allgemeinmedizin  
Präsident Verein AM PLUS

**Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb**

Facharzt für Rheumatologie, LKH Weinviertel Stockerau  
Past-President der Österreichischen Gesellschaft für  
Rheumatologie

**Dr. Monika Peretz, Update Europe, Medical Writer**

Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

Mit freundlicher Unterstützung von



# 1. Rheumatoide Arthritis

Die chronische Polyarthritis oder rheumatoide Arthritis (cP, RA) ist die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung, die in hohem Prozentsatz zu einer Destruktion der betroffenen Gelenke führt. Eine bei schweren Verlaufsformen mögliche Organbeteiligung weist auf den systemischen Charakter der Erkrankung hin. Die Prävalenz liegt zwischen 0,5 und 1%, Frauen sind etwa zwei bis dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung betrifft alle Altersstufen, der Krankheitsbeginn weist einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und dem 45. Lebensjahr und einen weiteren um das 60. Lebensjahr auf.

Die RA manifestiert sich bevorzugt an den peripheren Gelenken, aber auch an der Halswirbelsäule (20% der Patienten; man spricht auch von einer „5. Extremität“). Meistens sind die kleinen Gelenke der Hände und Füße, häufig aber auch große Gelenke wie Schultern, Ellbogen und Kniegelenke befallen. Die RA beginnt gelegentlich als Monoarthritis, meistens aber als Oligoarthritis (2–4 Gelenke) oder bereits als Polyarthritis ( $\geq 5$  Gelenke) und entwickelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren zu einer symmetrischen Polyarthritis.

Bei 15–30% der RA-Patienten können bereits im ersten Krankheitsjahr radiologisch Knochendestruktionen nachgewiesen werden. 45% der Patienten zeigen bei einer Krankheitsdauer von 4 Monaten bereits Erosionen in der MRT [McQueen et al., 1998].

## 1. WAS SIND DIE TYPISCHEN SYMPTOME (FRÜH-SYMPTOME) DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS?

Das **Kardinalsymptom** einer Arthritis ist die ohne Trauma auftretende **Gelenkschwellung**, meist ohne Rötung aber verbunden mit Schmerzen. Die meist gut palpable Schwellung der Arthritis ist durch den Gelenkerguss **weich bis prall**. Zur Verdachtsdiagnose genügt das Auftreten eines der in Tabelle 1 aufgelisteten Symptome.

### TABELLE 1: SYMPTOME, BEI DENEN AN EINE BEGINNENDE RHEUMATOIDE ARTHRITIS GEDACHT UND DIE ZUWEISUNG ZU EINEM RHEUMATOLOGEN ERFOLGEN SOLLTE:

- $\geq 3$  geschwollene Gelenke
- Beteiligung der MTP/MCP Gelenke (positives Gänslens Zeichen)
- Morgensteifigkeit  $\geq 30$  Minuten

*modifiziert nach Emery, et al. Ann Rheum Dis 2002;61:290-297*

## 2. WELCHE KOMORBIDITÄTEN TRETEN BEI DIESER ERKRANKUNG AM HÄUFIGSTEN AUF?

Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen weisen aufgrund der zugrunde liegenden immunologischen Störung und der systemischen Entzündungsaktivität eine erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten auf. Insbesondere die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind signifikant höher als bei Nichtrheumatikern. An Polyarthritis Erkrankte zeigen auch eine erhöhte Disposition für Infektionen, Osteoporose und manche Tumorerkrankungen.

### KARDIOVASKULÄRE MORBIDITÄT

In der großen prospektiven Beobachtungsstudie „Nurses Health Study“, in die mehr als 87.000 Frauen eingeschlossen waren, wurde gezeigt, dass das relative Risiko eines Myokardinfarkts oder eines plötzlichen Herztods bei Frauen mit RA doppelt so hoch ist wie jenes bei Frauen ohne RA [Solomon et al., 2004]. Demnach scheint die Entzündung ein arteriosklerotischer Promotor zu sein, da auch in der Normalbevölkerung ohne entzündliche Grunderkrankung die systemische Mikroinflammation gemessen anhand des C-reaktiven Proteins (CRP) als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse gilt [Ridker et al., 2000].

### INFEKTIONEN

Patienten mit RA haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein von der Krankheitsaktivität abhängiges bis zu zweifach erhöhtes Risiko, an Infektionen zu erkranken. Die Ursache können immunologische Fehlreaktionen im Rahmen der rheumatischen Erkrankung, immunsuppressive Therapien oder Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und Nikotinabusus sein [Meyer-Olson et al., 2010].

Während unter der Therapie mit krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika (in der englischen Sprache disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) wie Methotrexat (MTX) oder Sulfasalazin (SSZ) das Infektionsrisiko nur leicht erhöht zu sein scheint, ist unter einer Dauertherapie mit Prednisolon  $>10$  mg täglich das relative Risiko für schwere und opportunistische Infektionen signifikant erhöht [Smitten et al., 2008].

Unter einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie kann es in 5–20% der Fälle zu schweren Infektionen kommen, die insbesondere in den ersten 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn auftreten [Meyer-Olson et al., 2010].

▶▶ Bei einer schweren Infektion ist die Therapie mit MTX, anderen Immunsuppressiva und Biologika zu unterbrechen.

▶▶ Bei Verdacht auf eine Infektion unter Tocilizumab ist die klinische Infektionsdiagnostik wesentlich, da unter dieser Therapie das C-reaktive Protein sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit durch Blockade der IL-6 Signalgebung meistens in den Normbereich gesenkt werden.

# 1. Rheumatoide Arthritis

### OSTEOPOROSE

Die lokalen und systemischen Auswirkungen der Entzündung bei RA führen nicht nur zu einer gelenksnahen, sondern auch zu einer systemischen Osteoporose, die das Frakturrisiko erhöht. Die proinflammatorischen Zytokine IL (Interleukin)-1 und IL-6 sowie TNF- $\alpha$  gelten als Mediatoren der systemischen Osteoporose, da sie eine direkte stimulierende Wirkung auf Osteoklasten ausüben. Die eingeschränkte Mobilität der Rheumapatienten, Muskelatrophie und Störungen des Vitamin-D-Metabolismus bewirken weitere negative Effekte auf den Knochenstoffwechsel. In mehreren Studien konnte bei Patienten mit RA eine von Knochendichte und Glukokortikoid-Therapie unabhängige Erhöhung des Frakturrisikos um den Faktor 1,5 bis 2 für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen gezeigt werden [Kanis et al., 2004; van Staa et al., 2006]. Als Risikofaktoren für ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko gelten eine Krankheitsdauer der RA von über 10 Jahren, ein niedriger Body Mass Index (BMI) und die orale Einnahme von Glukokortikoiden.

Glukokortikoide erhöhen das Osteoporoserisiko, indem sie auf zellulärer Ebene den Auf- und Abbau des Knochens durch direkte und indirekte Effekte auf verschiedene Knochenzellen beeinflussen. Glukokortikoide bewirken beispielsweise eine vermehrte Expression von RANK-Ligand (RANKL) mit dem Resultat einer gesteigerten Knochenresorption, parallel dazu eine Verminderung der Produktion des Osteoprotegerins (OPG) und auf hormoneller Ebene eine reduzierte Produktion der osteoprotektiven Sexualhormone [Lange & Müller-Ladner, 2007].

### TUMORERKRANKUNGEN

Epidemiologische Studien haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei Patienten mit RA eine erhöhte Inzidenz für Lymphome gezeigt [Baecklund et al., 2004].

Aktuelle Registerdaten aus Deutschland von RA-Patienten unter Biologika zeigen kein erhöhtes Malignomrisiko gegenüber nicht mit Biologika behandelten RA-Patienten [Strangfeld et al., 2010].

### 3. WELCHE VORUNTERSUCHUNGEN BZW. LABORPARAMETER KANN DER ARZT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN DURCHFÜHREN BZW. VERANLASSEN?

#### UNTERSUCHUNG UND ANAMNESE

Die **körperliche Untersuchung** sowie eine **gründliche Anamneseerhebung** berücksichtigen die Gelenke, die Muskulatur, das Skelett, die Allgemeinbefindlichkeit und Morgensteifigkeit des Patienten sowie die Familienanamnese und Medikamentengebrauch (Tabelle 2).

**TABELLE 2: ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG VON PATIENTEN MIT ENTZÜNDLICHEN GELENKSYMPTOMEN**

ANAMNESE	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG
Morgensteifigkeit $\geq$ 30 min	Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen)
Schwellung eines oder mehrere Gelenke	Schwellung, nicht knöcherner Auftreibung/Deformierung
Schmerz (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?)	extraartikuläre Manifestationen
allgemeines Krankheitsgefühl	
Komorbiditäten	
Familienanamnese	

*modifiziert nach DGRh-Leitlinie, (Schneider et al., 2007)*

►► Bei über 6 Wochen bestehenden Gelenkschwellungen in einem oder mehr Gelenken ohne erkennbarer Ursache sollten die Patienten mit Verdacht auf beginnende RA an einen Rheumatologen überwiesen werden (Tabelle 1).

Diese Empfehlung gilt unabhängig von den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten Laboruntersuchungen, die der weiteren Diagnosesicherung dienen [DGRh-Leitlinie, 2007, (Schneider et al., 2007)].

#### LABORDIAGNOSTIK

Die Labordiagnostik dient der Diagnosesicherung. Die Basislabordiagnostik umfasst daher:

**BSG** (Blutkörperchengeschwindigkeit)

**CRP** (C-reaktives Protein) als schnell reagierender serologischer Entzündungsmarker. Es kann zu Diskrepanzen zwischen Akute-Phase-Reaktion und Klinik in beiden Richtungen kommen. Bei Diskrepanz gibt das klinische Bild den Ausschlag für die Beurteilung.

**RF** (Rheumafaktor): Für die Diagnose gilt der Rheumafaktor vom Typ IgM. CAVE: RF-Aktivität ist bei 5 bis 15% der Gesunden über 60 Jahre und bei einer Reihe von anderen Erkrankungen nachweisbar, in Frühfällen der RA sind nur ca. 50% seropositiv. Im weiteren RA-Verlauf werden 70 bis 80% der Patienten positiv.

**ACPA** (Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine wie anti-CCP, Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide oder anti-MCV, Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin, oder anti-Sa) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für die richtige Diagnose.

# 1. Rheumatoide Arthritis

ACPA sind zur frühen Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (bis zu 80%) wie ein hoch positiver Rheumafaktor (bis zu 86%). Der Vorteil von ACPA ist die etwas höhere Spezifität für die RA (96–97%) gegenüber dem (IgM-)Rheumafaktor (84%) und dass sie auch bei RF-negativer Verlaufsformen positiv sein können [Bas et al., 2002; van Boekel et al., 2002; Lindqvist et al., 2005; Avouac et al., 2006]. In den neuen Klassifikationskriterien für RA nach der europäischen (EULAR) und amerikanischen (ACR) Rheumadachorganisation sind Rheumafaktor und ACPA in der Diagnose gleichwertig. Ähnlich wie andere Autoantikörper können ACPA und Rheumafaktor vor Ausbruch der Erkrankung im Blut nachweisbar sein [Nielen et al., 2004; Berglin et al., 2006]. In der Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz von ACPA 0,4%.

▶▶ In Zusammenschau mit der Klinik richtungsweisende Laborbefunde für eine RA sind:

- Erhöhte BSG
- Erhöhtes CRP
- Nachweis von RF
- Nachweis von ACPA

▶▶ Nach internationalen Empfehlungen sind RF und ACPA gleichwertig, die Bestimmung von einem der beiden Parameter ist für die Diagnose ausreichend. Verlaufskontrollen sind nicht üblich und haben keine praktische Konsequenz.

▶▶ Ist der RF negativ, jedoch die Klinik richtungsweisend, dann können ACPA bestimmt werden.

▶▶ RF und ACPA sind Risikofaktoren für einen erosiven Krankheitsverlauf, jedoch keine Indikatoren für die Krankheitsaktivität.

## BILDGEBENDE VERFAHREN

Unter den bildgebenden Verfahren ist die nativ radiologische Untersuchung, insbesondere von Händen und Füßen in zwei Ebenen nach wie vor wesentlicher Bestandteil der Primärdiagnostik der RA. Der Nachweis von (typischen) erosiven Gelenkveränderungen ist beweisend für die Diagnose. Die Diagnose und die Therapie sollten aber vor dem Auftreten von radiologisch erkennbaren Erosionen erfolgen. Daher schließt das Fehlen der radiologischen Zeichen in der Frühphase eine RA nicht aus. Bei einer mittleren Beschwerdedauer von 8 Wochen hatten lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen [Machold et al., 2002].

Dennoch ist auch bei frühen Formen und Verdachtsfällen ein Röntgenbild von Händen und Vorfüßen als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung sinnvoll. Eine Ultraschalluntersuchung eignet sich zur Erhärtung der Diagnose, da sie frühzeitig eine Synovitis anzeigen kann. Die Kernspintomographie erlaubt zum Teil eine frühere Sicherung struktureller Gelenkveränderungen oder eine bessere Darstellung von Knochenveränderungen und Gelenkergüssen. Die Indikationsstellung für die Durchführung einer MR-Tomographie betroffener Gelenke obliegt primär dem Rheumatologen.

**TABELLE 3: NEUE EULAR-/ACR-KRITERIEN ZUR DIAGNOSE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS**

<b>GELENKBETEILIGUNG (0 BIS 5 PUNKTE)</b>	
1 großes Gelenk	0
2–10 große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (große Gelenke zählen nicht)	2
4–10 kleine Gelenke (große Gelenke zählen nicht)	3
> 10 Gelenke (mindestens ein kleines Gelenk)	5
<b>SEROLOGIE (0 BIS 3 PUNKTE)</b>	
RF und ACPA im Normbereich	0
RF oder ACPA niedrig positiv	2
oder ACPA hoch positiv	3
<b>SYMPTOMDAUER (0 BIS 1 PUNKT)</b>	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
<b>AKUTE-PHASE-REAKTION (0 BIS 1 PUNKT)</b>	
CRP und BSG im Normbereich	0
CRP und/oder BSG erhöht	1

Bei 3 bis 4 Punkten ist eine Überweisung an einen Rheumatologen oder einen rheumatologisch versierten Facharzt indiziert, bei 6 und mehr Punkten können die Symptome als RA klassifiziert werden.

Ab 4 Punkten besteht nach dieser Klassifikation eine mögliche RA, ab 6 Punkten sind die Klassifikationskriterien für eine RA erfüllt. Die Diagnose obliegt jedoch dem behandelnden Arzt.

**Abkürzungen:**

- RF: Rheumafaktor
- ACPA: Antikörper gegeben citrullinierte Peptidantigene
- CRP: C-reaktives Protein
- BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Aletaha et al., 2010

## 4. WIE SIEHT DIE THERAPIEKASKADE AUS UND WIE WIRD DAS ANSPRECHEN AUF DMARDS BZW. BIOLOGIKA BEURTEILT?

Eine dem individuellen Krankheitsverlauf angepasste Therapie zielt auf die Beherrschung der Schmerzen, die Unterdrückung der Entzündung sowie die Verhinderung der Knochenzerstörung und den Erhalt der Funktion ab, was am ehesten durch den möglichst frühzeitigen Einsatz von DMARDs erreicht werden kann. Basistherapeutika (DMARDs) können die Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Funktionsverlust aufhalten. Die Langzeitprognose wird durch eine frühzeitige, innerhalb von 6 Monaten nach Beschwerdebeginn eingeleitete Behandlung mit DMARDs entscheidend verbessert [Egsmose et al., 1995; Tsakonas et al., 2000; Korpela et al., 2004; Puolakka et al., 2005], da sie die radiologisch fassbare Progression der Gelenkzerstörung hemmt [Jones et al., 2003]. Der konsequente kontinuierliche Einsatz von DMARDs halbiert das Risiko einer radiologischen Progression [Möttönen et al., 1996].

▶▶ Die RA sollte bereits ab der Diagnosestellung mit konventionellen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.

### 1. Rheumatoide Arthritis

Zu den am häufigsten verwendeten DMARDs zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF; Arava®), Sulfasalazin (SSZ; Salazopyrin®) und die Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ; Quensyl®) und Chloroquin (Resochin®).

**MTX** gilt als Goldstandard der Basistherapie mit **DMARDs**. Nach Versagen eines anderen Basistherapeutikums ist in jedem Fall MTX indiziert. Eine Ausnahme bildet Kinderwunsch. Aus Gründen der Sicherheit sind alle Basistherapeutika bei geplanter Schwangerschaft sowohl beim Mann als auch bei der Frau kontraindiziert. Vor einer MTX-Therapie werden ein Thoraxröntgen und eine Abdomensonographie sowie Laborkontrollen (komplettes Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Hepatitisserologie und Harnbefund) empfohlen (Haindl et al., 2010).

Allgemein liegt die Ansprechrate auf konventionelle DMARDs bei etwa 40–70%. Bei längerer Krankheitsdauer wirken sie zwar krankheitslindernd, aber zumeist nicht remissionsinduzierend.

Mehrfache Exazerbationen, inakzeptable hohe Krankheitsaktivität oder fortschreitende Gelenkzerstörung erfordern ein schnelles Korrigieren der Therapie.

▶▶ Spätestens drei Monate nach Therapiebeginn ist eine Überprüfung der Basistherapie durch einen Rheumatologen notwendig.

Bei Nichtansprechen auf konventionelle DMARDs bzw. nicht ausreichender Wirkung einer Kombinationstherapie stehen heute Medikamente aus der Gruppe der Biologika zur Verfügung.

In Österreich sind derzeit neun Biologika zugelassen, die selektiv gegen proinflammatorische Zytokine oder deren Funktion wirken, gegen B-Lymphozyten oder die Funktion von TNF-α blockieren (Tabelle 4).

Alle Biologika haben bei früher RA eine gute Wirksamkeit bewiesen. In vergleichenden Studien konnte bis dato gezeigt werden, dass Biologika in Kombination mit MTX jeder Monotherapie überlegen sind [Kremer et al., 2003; Lipsky et al., 2000; Weinblatt et al., 1999 & 2003; Cohen et al., 2002]. Aktuell konnte in ersten Studienergebnissen gezeigt werden, dass eine Monotherapie mit Tocilizumab einer Kombinationstherapie mit MTX oder herkömmlicher DMARDs gleichwertig ist [Dougados et al., 2011; Sibilía et al., 2011].

Bedingung für den Einsatz von Biologika ist eine vorangegangene adäquate Basistherapie mit DMARDs in ausreichender Dosierung und Dauer und ein ungenügendes Ansprechen auf diese Therapie inklusive MTX. **Die Erstverschreibung muss dem erfahrenen Rheumatologen vorbehalten bleiben.**

In mehreren Studien und im klinischen Alltag ist die Wirksamkeit der Biologika in Bezug auf die Verminderung der Krankheitsaktivität, die Verbesserung der Lebensqualität und die radiologische Progressionshemmung gut belegt [Baumgartner et al., 2004; Fleischmann et al., 2003; Bathon et al., 2000; Moreland et al., 1999 & 2001; Breedveld et al., 2004].

**Die Kombination von zwei Biologika ist nicht zugelassen. Ein additiver Effekt konnte nie bewiesen werden, sehr wohl aber war ein dramatischer Anstieg von unerwünschten Nebenwirkungen zu beobachten.**

WIRKPRINZIP	SUBSTANZ (HANDELSNAME)	STRUKTUR & BINDUNGSZIEL
<b>TNF-α-Inhibitor</b>	Infliximab (Remicade®)	chimärer, human-muriner monoklonaler Antikörper gg. TNF-α
	Adalimumab (Humira®)	humaner monoklonaler Antikörper gg. TNF-α
	Etanercept (Enbrel®)	humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc Fusionsprotein
	Certolizumab (Cimzia®)	rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gg. TNF-α, pegyliert
	Golimumab (Simponi®)	monoklonaler humaner IgG1κ-Antikörper gg. TNF-α
<b>B-Zell-Antikörper</b>	Rituximab (MabThera®)	monoklonaler chimärer Antikörper gegen das auf B-Zellen lokalisierte CD20-Transmembranprotein
<b>Selektiver T-Zellen-Costimulationsmodulator</b>	Abatacept (Orencia®)	rekombinantes Fusionsprotein von CTLA-4 und Fc
<b>IL-6-Rezeptor-Inhibitor</b>	Tocilizumab (RoActemra®)	rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gg. den IL-6-Rezeptor
<b>IL-1-Rezeptor-Antagonist</b>	Anakinra (Kineret®)	rekombinanter humaner IL-1-Rezeptor-Antagonist

## 2. Spondylarthritiden (SpA)

Spondylarthritiden (SpA) sind chronisch entzündliche Erkrankungen mit pathophysiologischen Gemeinsamkeiten. Neben der führenden klinischen Symptomatik, die die Zuordnung zu einer bestimmten Subgruppe bestimmt, zeigen viele Patienten auch andere Symptome wie entzündliche Rückenschmerzen, Enthesitis, Iridozyklitis, Hautpsoriasis und Symptome entzündlicher Darmerkrankungen.

SpA sind typischerweise RF- und ACPA-negativ und häufig mit dem genetischen Marker HLA-B27 assoziiert. Klinische Gemeinsamkeiten sind der Befall des Achsenskeletts oder die asymmetrische Entzündung der großen und mittelgroßen peripheren Gelenke vorwiegend an den unteren Extremitäten. Häufig komplizieren Enthesitiden und Uveitiden, fallweise auch Enteritiden, den Krankheitsverlauf.

Gemäß der ASAS-Gruppe (Assessment of Spondylarthritis International Society) sind zwei Gruppen von Spondylarthritiden zu unterscheiden [Sieper et al., 2009]:

- die vorwiegend **axiale SpA**, zu der die frühe, radiologisch nicht nachweisbare axiale SpA sowie die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) als Prototyp der SpA zählen

und

- die vorwiegend **periphere SpA**, zu der die reaktive Arthritis, die Psoriasis-Arthritis, die enteropathische Spondylarthritis und die undifferenzierte Spondylarthritis gehören.

Zwischen den Gruppen gibt es einen Überlappungsbereich von ca. 20–40%.

Für die axiale SpA ist eine Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesien) charakteristisch. Die ersten Symptome treten bei Männern und Frauen im Durchschnitt um das 26. Lebensjahr auf. Männer sind 2,5-mal häufiger betroffen. Eine korrekte Diagnose wird durchschnittlich erst 5–7 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt, da im Röntgenbild in den Frühstadien meist keine eindeutige Sakroiliitis zu sehen ist [Feldtkeller et al., 2003].

Krankheitsspezifische Befunde sind bei Männern radiologisch früher nachweisbar, sind ausgedehnter und führen signifikant häufiger zur Ankylose als bei Frauen. Frauen haben jedoch keinen milderen Krankheitsverlauf, sondern sind mehr durch Schmerzen beeinträchtigt als Männer und werden auch häufiger arbeitsunfähig [Braun et al., 2011].

**TABELLE: ASAS-KLASSIFIKATIONSKRITERIEN FÜR SPONDYLARTHROITIS UND PERIPHERE SPONDYLARTHROITIS**

BEI PATIENTEN MIT ≥ 3 MONATEN RÜCKENSCHMERZEN UND ALTER BEI BEGINN < 45 JAHRE		BEI PATIENTEN MIT NUR PERIPHEREN SYMPTOMEN	
Sakroiliitis in der Bildgebung plus ≥ SpA- Parameter	oder HLA-B27 plus ≥ 2 andere SpA-Parameter	Arthritis oder Enthesitis oder Daktylitis plus	
<b>SpA Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entzündlicher Rückenschmerz (ERS)</li> <li>• Arthritis</li> <li>• Enthesitis (Ferse)</li> <li>• Uveitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• M.Crohn/C. ulcerosa</li> <li>• Gutes Ansprechen auf NSAR</li> <li>• Pos. Familienanamnese für SpA</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Erhöhtes CRP</li> </ul>		<b>≥ 1 SpA-Parameter</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uveitis</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• M. Crohn/Colitis ulcerosa</li> <li>• Vorangegangene Infektion</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Sakroiliitis in der Bildgebung</li> </ul>	<b>≥ 2 andere SpA Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis</li> <li>• Enthesitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• Entzündlicher Rückenschmerz jemals</li> <li>• Pos. Familienanamnese für SpA</li> </ul>

Sensitivität: 79,5%, Spezifität: 83,3%, n= 975

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31; siehe auch: <http://www.asas-group.org/education.php?id=04>

## 2. Spondylarthritiden (SpA)

### 1. WAS SIND DIE TYPISCHEN SYMPTOME (FRÜH-SYMPTOME) DER AXIALEN SPONDYLARTHTRITIS?

**Leitsymptom** ist der **entzündliche Rückenschmerz**. Das ist ein persistierender, tief sitzender Rückenschmerz, der sich im Gegensatz zu Rückenschmerzen anderer Genese bei Bewegung bessert und in Ruhe verschlechtert. Typischerweise besteht eine axiale Morgensteifigkeit von 30 Minuten oder mehr. Ein Teil der Patienten berichtet auch einen so genannten alternierenden Gesäßschmerz. Ein schleichender Beginn des Rückenschmerzes findet sich bei einigen, jedoch nicht bei allen Patienten. Etwa 25% aller Patienten geben einen akuten Beginn ihrer Rückenschmerzen an. Kriterien zur Klassifikation des entzündlichen Rückenschmerzes finden sich in Tabelle 5 [Rudwaleit et al., 2005].

#### TABELLE 5: DEFINITION/DIAGNOSEKRITERIEN EINES ENTZÜNDLICHEN RÜCKENSCHMERZES

Bei Patienten, die länger als 3 Monate Rückenschmerzen haben und bei Beginn jünger als 45 Jahre alt waren:

- Morgensteifigkeit > 30 min
- Besserung bei Bewegung, nicht in Ruhe
- Nächtliches Erwachen, schmerzbedingt
- Alternierender Gesäßschmerz

**Bewertung:** entzündlicher Rückenschmerz liegt vor, wenn mindestens 2 der 4 Parameter erfüllt sind. 2 von 4 Kriterien ergeben 70% Sensitivität und 80% Spezifität; 3 von 4 Kriterien erhöhen die Spezifität auf 97% bei niedrigerer Sensitivität von 34%.

*Rudwaleit et al., 2005*

Die große Mehrzahl der Patienten mit chronischem Rückenschmerz wird vom Orthopäden und/oder Hausarzt betreut. Um Patienten mit SpA frühzeitig zu identifizieren, kommen neben dem Symptom entzündlicher Rückenschmerz auch andere Parameter zum Einsatz:

- gutes bis sehr gutes Ansprechen des Rückenschmerzes auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- positive Familienanamnese
- aktuelle oder frühere Iritis, Uveitis
- Enthesitis der Ferse
- periphere Arthritis
- Psoriasis
- M. Crohn/Colitis ulcerosa
- Laborparameter CRP, BSG

Zur **Basisdiagnostik** der SpA gehört initial das Röntgenbild des Beckens im Stehen inklusive der Sakroiliakalgelenke. Weitere diagnostische Hinweise können sich durch die Röntgendarstellung von eindeutigen Syndesmophyten in einem der 3 Wirbelsäulensegmente ergeben [Braun et al., 2007]. Welche Aufnahme man anfordert, richtet sich nach der Lokalisation der Beschwerden. Während bei der Beckenübersicht die Hüftgelenke mitbeurteilt werden können, kann die anterior-posteriore LWS-Aufnahme den thorakolumbalen Übergang mit einbeziehen, der bei der AS häufig betroffen ist [Braun et al., 2007].

### 2. WIE SIEHT DIE THERAPIEKASKADE BEI AXIALER SPA AUS UND WIE WIRD DAS ANSPRECHEN AUF NSAR BZW. BIOLOGIKA BEURTEILT?

Basistherapie ist eine aktive Bewegungs- bzw. Physiotherapie. Medikamentös kommen NSAR zum Einsatz. Bei Versagen von mindestens zwei verschiedenen NSAR sind TNF- $\alpha$ -Blocker indiziert.

Konventionelle DMARDs sind nur bei peripherem Befall indiziert, bei axialer SpA sind sie wirkungslos.

Klinische Studien zeigen die überlegene Wirksamkeit der TNF- $\alpha$ -Blockade selbst in solchen Fällen, bei denen zuvor alle bisherigen konventionellen Therapiemethoden unzureichend angesprochen hatten [Langer, 2008].

►► Wenn der Patient unter zwei Therapieversuchen mit NSAR über ausreichend lange Zeit und in ausreichender Dosierung keine Verbesserung erfährt, sollte er zum Rheumatologen überwiesen werden.



### 3. Allgemeines zur Therapie

#### 1. WIE SOLLTE DIE VERLAUFSKONTROLLE BEI RA AUSSEHEN?

##### KONTINUIERLICHE ÜBERPRÜFUNG DER THERAPIE

Eine **kontinuierliche Überprüfung der Therapie** in Hinblick auf Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen ist wichtig. Eine **regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität** ist entscheidend für die Beurteilung des Therapieerfolges. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung und der ausführlichen Anamnese im Hinblick auf infektiöse oder allergische Episoden werden folgende Laboruntersuchungen empfohlen [Graninger et al., 2006]:

Blutbild, Leberwerte (GPT, alk. Phosphatase) und zur Überprüfung der Nierenfunktion zumindest Kreatinin. Diese sollten etwa alle 3 bis 6 Monate erfolgen.

**Klinische Parameter** zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie sind u. a.:

- subjektive Einschätzung des Patienten
- subjektive Einschätzung durch den Arzt
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und/oder schmerzhafter Gelenke)
- Dauer/Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z. B. Morgensteifigkeit)
- Funktionsstatus (z. B. HAQ)

##### BEURTEILUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT

Zur **Beurteilung der Krankheitsaktivität** stehen verschiedene Scores zur Verfügung:

Der **Disease Activity Score 28 (DAS28)** integriert Gelenkscores (druckschmerzhafte und geschwollene Gelenke, erhoben an 28 Gelenken), Akutphasereaktion (CRP oder BSG) und auch die subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität des Patienten sowie des Arztes, welche durch eine komplexe Formel unterschiedlich gewichtet werden (siehe dazu <http://gmatic.de/gmatic/applet/index.html> oder <http://www.rheuma-studynurse.de/instrumente/das-28.html>). Da eine Berechnung ohne technische Hilfsmittel kaum möglich ist, wurde der Wunsch nach einfacheren Scores laut.

Der **Simplified Disease Activity Index (SDAI)**: Der Name drückt bereits aus, dass anhand dieses vereinfachten Scores die Summation einzelner Variablen ein rasches Erfassen der Krankheitsaktivität ermöglicht.

**Clinical Disease Activity Index (CDAI)**: Da durch Integration von Akutphase in DAS28 und SDAI eine Laboruntersuchung verpflichtend ist, wurde ein noch einfacherer Score entwickelt, der die Einschätzung der Krankheitsaktivität unmittelbar noch im Beisein des Patienten ermöglicht.

Der **Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index anhand von 5 numerischen Skalen (RADAI-5)** dient dazu, die Krankheitsaktivität einer rheumatoiden Arthritis anhand von 5 Fragen zu erfassen. Dabei werden nicht nur Störungen auf Organebene, sondern auch Einbußen auf Aktivitäts- und Partizipationsebenen betrachtet (Leeb et al., 2005 + 2008, siehe Anhang).

#### ABBILDUNG: METHODEN ZUR QUANTIFIZIERUNG DER RA-AKTIVITÄT

Keine Schmerzen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Stärkste vorstellbare Schmerzen

Score	Formel
DAS28	$0,56 \times \sqrt{(TJC\ 28)} + 0,28 \sqrt{(STC\ 28)} + 0,70 \times \ln\ BSG + 0,014 \times VAS\ pat.$
SDAI	$SJC\ 28 + TJC\ 28 + VASp + VASa + CRP$
CDAI	$SJC\ 28 + TJC\ 28 + VASp + VASa$

Visuelle Analogskala (Arzt und Patient);  
TJO = Tender Joint Count (Zahl der druckschmerzhaften Gelenke);  
STC = Swollen Joint Count (Zahl der geschwollenen Gelenke);  
CRP = C-reaktives Protein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

#### 2. WAS IST BEI DER THERAPIE MIT BASISTHERAPEUTIKA (DMARDS) ZU BEACHTEN?

Die Wirkung der Basistherapeutika tritt nicht sofort, sondern je nach Substanz erst nach einigen Wochen bis zu mehreren Monaten ein. Bis zum Erreichen der Wirkung der DMARDS ist die **überbrückende Therapie mit niedrig dosiertem Glukokortikoid** (5 mg bis max. 25 mg/Tag) geeignet, die Krankheitsaktivität zu reduzieren. Danach soll das Glukokortikoid in abfallender Dosierung wieder ausgeschlichen und abgesetzt werden.

Bei **Auftreten einer Infektion** sind MTX und Leflunomid eventuell zu pausieren, insbesondere wenn Antibiotika eingesetzt werden.

Leflunomid kann den Blutdruck erhöhen, daher sind regelmäßige Blutdruckkontrollen indiziert. Zu beachten ist dabei, dass Leflunomid eine Halbwertszeit von 1 bis 4 Wochen hat.

Bei orthopädischen oder zahnärztlichen Eingriffen ist es nicht notwendig, die Therapie mit MTX zu unterbrechen.

**Schwangerschaft und Stillzeit:** Leflunomid mit Methotrexat sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die MTX-Therapie sollte mindestens drei (besser sechs) Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (Haindl et al., 2010).

Dies gilt auch für alle anderen Basistherapeutika außer für Sulfasalazin, das während der gesamten Schwangerschaft gegeben werden kann.

### 3. Allgemeines zur Therapie

#### 3. WELCHE VORTEILE HAT DIE PARENTERALE GABE VON METHOTREXAT GEGENÜBER DER ORALEN FORM?

MTX oral verabreicht (1x wöchentlich) wird nicht von allen Patienten gleich gut resorbiert. Dieses Problem kann man durch die parenterale Gabe (1x wöchentlich) umgehen. In einer kontrollierten Untersuchung erwies sich die parenterale Applikation signifikant wirksamer als die Tablettenform. Bei ACR20-Non-Respondern konnte durch den Wechsel von oralem auf parenterales MTX sowie die Erhöhung der parenteralen Dosis ein ACR20 bei 30% bzw. 23% erzielt werden [Braun et al., 2008].

In Hinblick auf Nebenwirkungen konnte in der überwiegenden Mehrzahl der Studien eine wesentlich bessere Verträglichkeit der parenteralen Form dokumentiert werden [Breslin & Owen, 2005; Ostrov et al., 1998; Robbins et al., 1997; Russo et al., 2000; Mardsen, 2005].

Eine Dosisescalation ist zwar bei oraler Gabe leichter möglich, allerdings stehen mittlerweile Fertigspritzen mit unterschiedlichen MTX-Dosen zur Verfügung, die auch parenteral eine individuelle Therapieanpassung ermöglichen.

Da die Wirkung von MTX auf einer Blockade des Folsäure-Stoffwechsels in den Zielzellen beruht und MTX 48 Stunden im Körper verbleibt, wird die Gabe von mindestens 5 mg Folsäure einmal pro Woche empfohlen [Visser et al., 2009]. Die Folsäure-Supplementierung kann das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen von MTX signifikant verringern [Visser et al., 2009].

#### 4. WAS IST BEI DER THERAPIE MIT BIOLOGIKA ZU BEACHTEN?

Unter ärztlicher Kontrolle sind Biologika sichere Medikamente und werden im Allgemeinen auch gut vertragen. Neben unerwünschten Sofortreaktionen (z.B. Infusionsreaktionen oder lokale Hautreaktionen bei s.c.-Gabe) wird ein erhöhtes Infektionsrisiko diskutiert.

Der Einsatz von Biologika erfordert daher eine sorgfältige Überwachung der Therapie zur Erfassung eventueller Nebenwirkungen und Dokumentation der Krankheitsaktivität. Dabei kommen dem Allgemeinmediziner entscheidende Aufgaben in der Patientenbetreuung zu.

Bei jeder **neu auftretenden, schweren Infektion** oder einer Tumorerkrankung ist eine Überweisung an einen Rheumatologen oder einen rheumatologisch versierten Facharzt indiziert.

Zu beachten sind auch **neurologische Symptome** (z.B. Parästhesien) sowie die Änderung der Schmerzqualität.

Prinzipiell wird unter Biologikatherapie von einer **Schwangerschaft** abgeraten, da es keine ausreichenden Studiendaten dazu gibt. In den bis dato mehr als 1.000 publizierten Schwangerschaften konnten keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, Spontanaborte oder Schwangerschaftskomplikationen, wenn eine Biologika-Therapie bis zur Konzeption weitergeführt wird, gefunden werden. Sicherheitshalber sollten Biologika vor einer geplanten Schwangerschaft bzw. nach der Konzeption abgesetzt werden [Fischer-Betz & Schneider, 2010].

►► Bei Verdacht auf Nebenwirkungen und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (z.B. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz) sollte mit dem Rheumatologen, der das Biologikum verordnet hat, Kontakt aufgenommen werden.

#### 5. WIE SOLLTE DIE VERLAUFSKONTROLLE BEI AXIALER SPA AUSSEHEN?

Zur **Messung der Krankheitsaktivität** bei axialer SpA wird seit Jahren der „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“ (BASDAI) herangezogen [Garrett et al., 1994] (siehe Anhang).

#### 6. WAS IST IN BEZUG AUF IMPFUNGEN UNTER BIOLOGIKA-THERAPIE BESONDERS ZU BEACHTEN?

Derzeit gibt es in der Literatur keinen ausreichenden Anhaltspunkt dafür, dass es durch eine Impfung zur Aktivierung von entzündlich rheumatischen Erkrankungen kommt oder diese Patienten besonders anfällig sind für unerwünschte Nebenwirkungen auf die Impfung.

Lebendimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Patienten vorerst abzulehnen, da es nur kleine Pilotstudien und Fallserien dazu gibt [Ehrenstein, 2011]. Allerdings enthält der aktuelle Impfplan des Obersten Sanitätsrates keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen [siehe dazu: <http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Praevention/Impfen/>].

# Literatur

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):845-51
- Baeklund E, Askling J, Rosenquist R, et al. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:254-261
- Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology [Oxford]* 2002; 41:809-814
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-1593
- Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004;31:1532-1537
- Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4):453-458.
- Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Spondyloarthritis. *Internist* 2011;52:657-670
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81
- Braun J, Rudwaleit M, Hermann KG, Rau R. Bildgebung bei Spondylitis ankylosans. *Z Rheumatol* 2007;66:167-178
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:149-155
- Breslin A, Owen C. Improving tolerance and bioavailability of methotrexate by switching from oral to subcutaneous route of administration [abstract]. *Rheumatology [Oxford]* 2005;44 Suppl 1:i150
- Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-624
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45
- Dougados M, et al. Tocilizumab (TCZ) plus Methotrexate (MTX) does not have superior clinical efficacy to TCZ alone in RA patients with inadequate response to MTX: 24-week results of the ACT-Ray study. OP0020, EULAR 2011
- Egsmose C, Lund B, Borg G, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;95:22:2208-2213
- Ehrenstein B. Impfungen vor Reisen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2011;70:292-298
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendations for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-297
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-66
- Fischer-Betz RE, Schneider M. Biologika in Schwangerschaft und Stillzeit. *Z Rheumatol* 2010;69:780-787
- Fleischmann RM, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003;30:691-696
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-2291
- Granger W, Leeb B, Wagner E [Arbeitsgruppe der ÖGR]. Konsensusstatement der ÖGR für den Arzt zur Basistherapie der chronischen Polyarthritis und anderen entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen. 3. Auflage, Dezember 2006
- Haindl PM, Rintelen B, Brezinschek HP, et al. Österreichische Empfehlungen zum Gebrauch von Methotrexat in der Rheumatologie – Expertenkonsensus basierend auf einer systematischen Literatursuche. *Akt. Rheumatol* 2010;35(4):251-259
- Herold M, Böser V, Schirmer M. Biologika in der Rheumatologie. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2004;11:35-37
- Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology [Oxford]* 2003;42:6-13
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-899
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2072-2081
- Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum* 2003;48:1493-1499
- Lange U, Müller-Ladner U. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. *Z Rheumatol* 2007;66:129-136
- Langer HE. Biologics in der frühen Behandlung des M. Bechterew und verwandter Spondyloarthritis. *Wien Med Wochenschr* 2008;158/7-8:200-205
- Leeb BF, Andel I, Leder S, et al. The patient's perspective and rheumatoid arthritis disease activity indexes. *Rheumatology [Oxford]*. 2005;44(3):360-5
- Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, et al. Patient-centered rheumatoid arthritis disease activity assessment by a modified RADAI. *J Rheumatol* 2008;35(7):1294-9.
- Lindqvist E, Eberhard K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):196-201
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-2287
- Mardsen CH. A preliminary survey of patients views in relation to the use of subcutaneous methotrexate in the management of inflammatory arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl III:411-2
- McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-356
- Meyer-Olson D, Hoepfer K, Schmidt RE. Infectious complications of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2010;69:879-888
- Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1238-1244
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-486
- Möttönen T, Paimela L, Ahonen J, et al. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996-1005
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):380-6
- Ostrov B, Robbins L, Ferriss JA, et al. Improved tolerance and cost-effectiveness of subcutaneous versus oral methotrexate in rheumatoid arthritis (RA) and juvenile rheumatoid arthritis (JRA) [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998;41Suppl 9:S75
- Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):36-41
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-8
- Robbins L, Maclary S, Ostrov B, Ferriss J. Methotrexate use in rheumatic diseases: comparison of efficacy and tolerance of oral, intramuscular and subcutaneous methods of administration [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl 9:S230.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25-31
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-1008
- Russo RA, Katsicas MM. Tolerance of parenteral, higher dose methotrexate in children with juvenile chronic arthritis [letter]. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:425
- Schneider M, Leitgamm M, Abholz HH, et al. DGRh-Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2. überarbeitete Auflage. Steinkopff Verlag Darmstadt 2005, 2007
- Sibilia J, et al. Comparison of Tocilizumab as Monotherapy or with Add-on DMARDs in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate response to previous treatments: ACT-SURE Results. FRI0365, EULAR 2011
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93
- Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3444-49
- Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5
- Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000;27:623-629
- van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4:87-93
- van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104-3112
- Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1086-93
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-259
- Westhoff G, Weber C, Zink A. Comorbidity in rheumatoid arthritis of early onset. Effects on outcome parameters. *Z Rheumatol* 2006;65:487-496

# Anhang

## RHEUMATOID ARTHRITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (RADAI-5)

1. Wie aktiv war Ihre Arthritis (entzündliche Gelenkserkrankung) im Allgemeinen während der letzten 6 Monate?

Überhaupt nicht aktiv           extrem aktiv

2. Wie aktiv ist Ihre Arthritis heute bezüglich Druckempfindlichkeit und Schwellung der Gelenke?

Überhaupt nicht aktiv           extrem aktiv

3. Wie stark ist Ihr Arthritis-Schmerz heute?

keine Schmerzen           unerträgliche Schmerzen

4. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

sehr gut           sehr schlecht

5. Waren Ihre Gelenke (Hände) steif, als Sie gestern aufwachten? Wenn ja, wie lange dauerte diese Steifigkeit?

keine Steifigkeit (den ganzen Tag)           lange Steifigkeit

Berechnet wird der RADAI-5 durch Addition der 5 Fragen und Division durch 5 (Wert zwischen 0 und 10)

Leeb et al., 2005 + 2008

## MESSUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT ANHAND DES BASDAI

1. Wie ausgeprägt war Ihre Erschöpfung/Müdigkeit in der letzten Woche insgesamt?

überhaupt nicht ausgeprägt           extrem ausgeprägt

2. Wie ausgeprägt waren Ihre durch den M. Bechterew bedingten Nacken-, Rücken- oder Hüftschmerzen in der letzten Woche insgesamt?

überhaupt nicht ausgeprägt           extrem ausgeprägt

3. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen/Schwellungen in anderen Gelenken in der letzten Woche insgesamt?

überhaupt nicht ausgeprägt           extrem ausgeprägt

4. Wie ausgeprägt waren Ihre Beschwerden in berührungs- oder druckempfindlichen Körperstellen in der letzten Woche insgesamt?

überhaupt nicht ausgeprägt           extrem ausgeprägt

5. Wie ausgeprägt war die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in der letzten Woche insgesamt?

überhaupt nicht ausgeprägt           extrem ausgeprägt

6. Wie lange dauerte die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in der letzten Woche im Durchschnitt an?

Keine Steifigkeit (den ganzen Tag)           lange Steifigkeit

Die Bewertung erfolgt auf einer visuellen Analogskala (VAS) oder numerischen Rating-Skala (NRS), Bereich 0 bis 10 bzw. 100 pro Item. Die Fragen 5 und 6 werden addiert und der Mittelwert zu der Summe der anderen Werte hinzugefügt, bevor die Summe durch 5 geteilt wird. Der Bereich liegt zwischen 0 bis 10.

Garrett et al., 1994



Initiative  
für Allgemeinmedizin  
und Gesundheit

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** AM Plus Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit, Dr. Erwin Rebhandl, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier, Lazarettgasse 19/OG 4, 1090 Wien, Tel.: 01/409 52 01, E-Mail: office@amplusgesundheit.at, Web: www.amplusgesundheit.at in Kooperation mit: Update Europe Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH (Redaktionelle Umsetzung), Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel.: 01/4055734, Geschäftsführung: Dr. Monika Peretz, Chefredaktion: Dr. Martin Langeder; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Dr. Michael Ausserwinkler, Dr. Ulrich Busch, Dr. Gabriele Eichbauer-Sturm, Dr. Walter Fiala, Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold, Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb, Doz. Dr. Erich Mur, Dr. Erwin Rebhandl, OA Dr. Bernhard Rintelen, Dr. Wolfgang Zillig; **Layout & DTP:** Welldone Werbeagentur, Titelbild: Getty Images, **Auflage:** 11.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung von AM PLUS oder der Update Europe GmbH.