

Rheumatoide Arthritis

Rheumatoid Arthritis

E. Genth

Zusammenfassung: Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste und wegen ihrer oft chronisch progredienten Schäden wichtigste entzündlich-rheumatische Krankheit. In Deutschland sind ca. 600 000 Menschen betroffen. Die symmetrische Polysynovitis kann alle peripheren Gelenke betreffen, meist Hand-, Fingergrund- und -mittelgelenke sowie die Zehengrundgelenke, und regelmäßig auch Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Schon früh können sich destruierende Gelenkveränderungen entwickeln. Die Beteiligung der oberen Halswirbelsäule kann zu Instabilität und Kompression des Rückenmarks und der Nervenwurzeln führen. Manifestationen außerhalb des Bewegungssystems wie Rheumaknotenbildung, Polyserositis und Vaskulitis sind Ausdruck des Systemcharakters der Krankheit. Rheumafaktoren und Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide sind die wichtigsten serologischen Marker der rheumatoiden Arthritis.

Die frühe Diagnose und die rechtzeitige Therapie sind entscheidend um die Entwicklung von Schäden zu verhindern oder zu verlangsamen. Dies gelingt zunehmend durch den frühen und kombinierten Einsatz von Basistherapeutika wie Methotrexat, Salazopyrin Goldsalzen, Azathioprin, Ciclosporin A oder Leflunomid, Glukokortikoide, sowie Tumor-Nekrose-Faktor-hemmenden Substanzen.

Schlüsselwörter: rheumatoide Arthritis; Autoantikörper; Diagnostik; Therapie.

Summary: Rheumatoid arthritis is the most common and important rheumatic disorder because of progressive damage of joints and other structures of the musculoskeletal system and the development of functional disability. In Germany, about 600 000 individuals are affected. The symmetrical synovitis may involve all peripheral joints, most frequently of the wrist, metacarpophalangeal or proximal interphalangeal joints of the hand or the forefoot, as well as tendon sheaths or bursae. Destructive joint alterations may develop early. The involvement of the upper cervical spine may cause insta-

bility or compression of the medulla or nerve roots. Extraarticular manifestations, like rheumatoid nodules, serositis or vasculitis, stress the systemic character of the disease. Rheumatoid factors and autoantibodies against citrullinated peptides are important serological markers.

Early diagnosis and treatment are crucial to prevent or slow down irreversible damage. Early treatment with disease modifying agents like methotrexate, salazopyrine, gold salts, azathioprine, ciclosporine or leflunomide, glucocorticosteroids as well as tumor necrosis factor inhibiting substances is successful especially when used in appropriate combinations.

Keywords: rheumatoid arthritis; autoantibodies; diagnostics; therapy.

Die rheumatoide Arthritis (RA; chronische Polyarthrit) ist eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung mit vorwiegendem Befall der peripheren Gelenke und der oberen Halswirbelsäule sowie extralokomotorischen Manifestationen durch Granulome (Rheumaknoten), Serositis, Vaskulitis und anderen Symptomen. Im Rahmen des meist schubweisen Krankheitsverlaufs mit Schmerzen und Schwellungen durch Synovitiden an Gelenken und Sehnenscheiden kommt es häufig zu Bewegungseinschränkungen, Kraftverlust, fortschreitenden destruierenden Gelenkveränderungen und Deformitäten. Hieraus entwickeln sich zunehmende Funktionseinschränkungen im Alltag und Beruf mit häufiger Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung ist die Lebenserwartung um drei bis zwölf Jahre verkürzt.

Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der RA beträgt ca. 0,5 % mit einer jährlichen Inzidenzrate von ca. 30 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Die chronische Polyarthrit kann in jedem Lebensalter auftreten. Ihre Inzidenz steigt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf 70 bis 80 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner/Jahr. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer.

Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut Aachen, Deutschland.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Ekkehard Genth, Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut Aachen, Burtscheider Markt 24, 52066 Aachen, Deutschland.

Fax: +49 241 60 96 19 63

E-Mail: ekkehard.genth@post.rwth-aachen.de

Ätiopathogenese

An der Entstehung der rheumatoiden Arthritis sind Erbfaktoren beteiligt. Bei Verwandten 1. Grades kommen weitere Erkrankungen an rheumatoider Arthritis in 3 bis 5 % der Fälle vor. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen liegt zwischen 15 und 33 %. Die HLA-DRW1-Allele DRβ1*0101, -0401, -0404, -0405 und -402 mit dem gemeinsamen Epitop QRRAA oder QKRAA finden sich bei über 90 % der Patienten. Weitere genetische Faktoren sind bekannt, die mit der Krankheitsdisposition, dem Schweregrad und besonderen Krankheitsmanifestationen assoziiert sind [1].

Auslösende Umweltfaktoren sind bisher nicht bekannt. Die Rolle verschiedener Infektionen wird diskutiert. T-Zell-abhängige Immunprozesse, die Immigration und Aktivierung von Makrophagen und Monozyten, die Entwicklung eines destruierend wachsenden Granulationsgewebes (Pannus) und die lokale Bildung von Autoantikörpern und Immunkomplexen sind bedeutsam in der Pathogenese der RA. Verschiedene Cytokine, insbesondere Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukin-1, spielen eine wichtige Rolle im Entzündungs- und Destruktionsprozess der rheumatoiden Synovitis [2].

Klinische Manifestationen

Der Beginn der rheumatoiden Arthritis kann akut oder schleichend erfolgen. Charakteristisch sind symmetrisch auftretende schmerzhaftes Schwellungen vorwiegend an den kleinen Gelenken der Hände und Füße, insbesondere an Handgelenken, sowie an den Grund- und -mittelgelenken von Fingern und Zehen (Abb. 1). Typisch ist die in der aktiven Phase oft mehrere Stunden anhaltende morgendliche Steifigkeit der Gelenke.



Abbildung 1 Synovitiden der Hand- und Fingergelenke bei rheumatoider Arthritis

Im Prinzip können alle peripheren Gelenke betroffen werden, ein Befall der Finger- oder Zehenendgelenke ist jedoch selten. Die Synovialitis äußert sich meist nicht nur an den Gelenken, sondern auch an Sehnen-scheiden (Hände, lange Bizepssehne, Streck- und Beugesehnen der Füße) und Schleimbeuteln, wo es zu Schmerzen, Schwellungen und Gleitstörungen kommt.

Bei ca. 80 % der Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu klinisch und radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden hervorgerufen durch ein destruierendes Granulationsgewebes (Pannus), das Knorpel, gelenknahen Knochen und die Gelenkkapsel zerstört. Bei 30 bis 50 % der Betroffenen sind Gelenkschäden im Röntgenbild schon im ersten Erkrankungsjahr nachweisbar (Abb. 2). Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung und der Kernspintomographie können sie schon frühzeitig nachgewiesen werden. Es entwickeln sich oft Fehlstellungen und Gelenkinstabilitäten an Händen und Füßen (Lateraldrift der Finger und Zehen, Schwanenhals- oder Knopflochdeformität, 90/90-Deformität des Daumens, Subluxation). Beweglichkeit, Kraft und Funktionsfähigkeit (z. B. Greifen, Gehen) der betroffenen Strukturen sind oft vermindert. Der Befall von Sehnen und Sehnen-scheiden kann zu Gleitstörungen und Sehnenrupturen führen. Durch den Druck des Entzündungsgewebes und die direkte entzündliche Schädigung benachbarter Nerven kommt es häufig zu Karpaltunnel-Syndrom und Sulcus-ulnaris-Syndrom, seltener zu anderen peripheren Engpaßsyndromen.

Bei bis zur Hälfte der Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickeln sich meist schleichend eine Mitbeteiligung der oberen Halswirbelsäule mit Instabilität (insbesondere von C1 auf C2), seltener auch Kompressionserscheinungen im Bereich der zervikalen Nerven-



Abbildung 2 Röntgenologische Destruktion der Zehengrundgelenke bei rheumatoider Arthritis

wurzeln und des Rückenmarks, die in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Situationen führen können.

Insbesondere bei Patienten mit polyartikulärem und schwerem entzündlichem Gelenkbefall, hoher Entzündungsaktivität und hohen Rheumafaktortitern finden sich häufig extralokomotorische Manifestationen. Bei ca. 1/3 entsteht durch anhaltende, hohe Entzündungsaktivität, intestinalen Blutverlust und andere Faktoren eine hypo- oder normochrome Anämie. An mechanisch belasteten Stellen (z. B. Ellbogenstreckseiten, Fersen) entwickeln sich bei etwa 10 bis 15 % der Patienten subkutan gelegene Rheumaknoten mit granulomatöser Entzündung, häufigen fibrinoiden Nekrosen und vaskulitischen Veränderungen. Serositische Veränderungen an der Pleura oder am Perikard sind klinisch selten, ebenso Vaskulitiden an kleinen und mittelgroßen Gefäßen, die zu Hautulzera und Nervenschäden mit Paresen und Sensibilitätsstörungen führen können. Bei etwa 10 bis 15 % der Patienten kommt es zu einer Sicca-Symptomatik von Augen und Mund. An den Augen kann sich eine Skleritis oder eine Skleromalazie entwickeln. Selten (unter 1 %) ist das Felty-Syndrom mit Leukozytopenie und Lymphadenopathie, Milzvergrößerung und Vaskulitis. Die Amyloidose vom AA-Typ mit Proteinurie und nephrotischem Syndrom ist heute selten (< 5 %).

Autoantikörper

Charakteristisch für die rheumatoide Arthritis ist der Nachweis von verschiedenen krankheitstypischen Autoantikörpern (Tab. 1). Am häufigsten (bei etwa 80 %) finden sich Antikörper gegen den Fc-Teil von IgG-Globulin, die sogenannten Rheumafaktoren. In diagnostischer Hinsicht sind vor allen Dingen die IgM-Rheuma-

faktoren von Bedeutung. Die Bestimmung von Rheumafaktoren anderer Isotypen (IgG oder IgA) verbessert nicht den diagnostischen Aussagewert der Rheumafaktorbestimmung. Die Verwendung von Human-IgG als Antigensubstrat erhöht die Sensitivität für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis bei geringerer Spezifität, während Tests, die Kaninchen-IgG (z. B. Waaler-Rose-Test) als Antigensubstrat verwenden, spezifischer, aber etwas weniger sensitiv sind. Zu Beginn der rheumatoiden Arthritis finden sich Rheumafaktoren nur bei 40 bis 50 % der Betroffenen, bei etwa einem Drittel der Patienten geht die Rheumafaktorbildung der Erkrankung voraus. Rheumafaktoren finden sich häufig auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei Kollagenosen (Tab. 2), des Weiteren im Rahmen von bakteriellen (z. B. subakute bakterielle Endokarditis) oder viralen (z. B. Pfeiffersches Drüsenfieber, Hepatitis B und C), Infekten oder bei der Tuberkulose. Sie sind auch bei 1 bis 2 % der gesunden Bevölkerung nachweisbar mit zunehmender Frequenz im Alter. Die Spezifität des Rheumafaktornachweises für die rheumatoide Arthritis nimmt mit der Titerhöhe zu, Rheumafaktor-Titer unter 70 IU/ml haben eine deutlich geringere diagnostische Spezifität. Hohe Titer von Rheumafaktoren sind assoziiert mit schwerem Krankheitsverlauf, destruierenden Gelenkveränderungen und extralokomotorischen Manifestationen. Rheumafaktoren kommen im Serum in ähnlicher Häufigkeit vor wie in der Synovialflüssigkeit, Doppeluntersuchungen sind daher nicht sinnvoll.

Neben den Rheumafaktoren finden sich im Blut von Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig andere krankheitstypische Autoantikörper (Tab. 1). Von Bedeutung sind vor allen Dingen Antikörper gegen citrullinierte Peptide, gegen das RA-33-Antigen und andere

Tabelle 1 Häufigkeit von Autoantikörpern bei der rheumatoiden Arthritis

Antikörper gegen	Häufigkeit %	Bemerkungen
IgG (Rheumafaktoren)	70–90	Nicht RA-spezifisch; häufig bei Kollagenosen, Kryoglobulinämie u. a. (Tab. 2). Hohe Titer assoziiert mit schwerem Krankheitsverlauf
Citrullinierte Peptide	50–65	Spezifität für RA >96 %; ca. 50 % positiv bei RF-negativer RA; assoziiert mit Gelenkdestruktion; assoziiert mit Keratin-Antikörpern, Fillagrin-Antikörpern und perinukleärem Faktor
Kollagen-II	30–60	Geringe Spezifität
Rheumatoid arthritis associated nuclear antigen (RANA)	bis 85	EBV-assoziertes nukleäres Antigen. Antikörper nicht spezifisch für rheumatoide Arthritis
Ra-33	25	Häufig auch bei systemischem Lupus erythematodes, mixed connective tissue disease
Sa	< 50	Hochspezifisch, wenig sensitiv; assoziiert mit Antikörpern gegen citrullinierte Peptide, typisch für Untergruppe von männlichen RA-Patienten mit schwerem destruierendem Verlauf
BIP-Protein	ca. 60	Mäßig spezifisch
Calpastatin	11–57	Nicht RA-spezifisch, häufig auch bei SLE, systemischer Sklerose, Polymyositis

Tabelle 2 Häufigkeit des Nachweises von Rheumafaktoren bei rheumatischen und nichtrheumatischen Krankheiten und bei Gesunden

Krankheit	%
Systemischer Lupus erythematodes	15–35
Primäres Sjögren-Syndrom	75–95
Mixed connective tissue disease	50–60
Gemischte Kryoglobulinämie Typ II	100
Systemische Vaskulitiden (Panarteritis nodosa, Wegenersche Granulomatose u. a.)	5–20
Chronische Sarkoidose	5–30
Chronische Leberkrankheiten (z. B. chronisch-aktive Hepatitis, primär biliäre Zirrhose)	15–70
Chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten (z. B. fibrosierende Alveolitis, Silikose, Asbestose)	10–50
Subakute bakterielle Endokarditis	25–65
Andere bakterielle Infekte (z. B. Mykobakterien, Spirochaeten, Brucellen u. a.)	5–60
Infektionen mit Parasiten (z. B. Trypanosomen, Plasmodien, Schistosomen u. a.)	20–90
Infektionen mit Viren (z. B. Epstein-Barr, Cytomegalie, Hepatitis B und C, Influenza, Röteln; auch nach Vakzination)	15–65
Neoplasien (vor allem nach Chemotherapie und Bestrahlung)	5–25
Gesunde Individuen < 50 Jahre	< 5
> 70 Jahre	10–25

Antigene. Antikörper gegen citrullinierte Peptide [3] haben hohe diagnostische Spezifität und prädiktiven Wert für die rheumatoide Arthritis. Sie finden sich auch bei ca. der Hälfte der rheumafaktornegativen RA-Patienten und sind ein Marker für destruierende Gelenkveränderungen [4]. Antinukleäre Antikörper sind fluoreszenzserologisch in Abhängigkeit von der Methode bei 20–30 % meist in niedrigen Titern nachweisbar; meist gelingt es nicht ihre Spezifität zu identifizieren. Andere Autoantikörper haben keine Bedeutung für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis.

Diagnose

Zur *Diagnose* der rheumatoiden Arthritis werden die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology [5] verwendet (Tab. 3). Die Diagnose gilt als gesichert, wenn 4 oder mehr der 7 Kriterien gleichzeitig oder im Krankheitsverlauf beobachtet wurden. Die Kriterien haben eine Sensitivität von ca. 93 % und eine Spezifität von 89 % für die rheumatoide Arthritis. Aufgrund der unzureichenden Spezifität der ACR-Klassifikationskriterien ist eine Ausschluss- bzw. Differential-

Tabelle 3 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die rheumatoide Arthritis [5]

1. morgendliche Gelenksteifigkeit mindestens 1 Stunde bis zur maximalen Besserung
2. Arthritis von drei oder mehr Gelenkregionen*
3. Arthritis von Handwurzel-, Fingergrund- und -mittelfelgelenken*
4. symmetrische Gelenkschwellungen*
5. Nachweis von Rheumaknoten*
6. Nachweis von Rheumafaktoren (mit einer Methode mit weniger als 5 % positiven Resultaten bei Gesunden)
7. typische Röntgenveränderungen der Hand (Erosionen oder eindeutige gelenknahe Knochenentkalkungen)

*von einem Arzt beobachtet

Kriterium 1 bis 4 müssen mindestens 6 Wochen bestehen.

Mindestens 4 der 7 Kriterien müssen gleichzeitig oder im Verlauf vorhanden sein (Sensitivität 91–94 %, Spezifität 89 % im Vergleich zu Patienten ohne rheumatoide Arthritis)

Tabelle 4 Differentialdiagnose der rheumatoiden Arthritis

Krankheit	Differentialdiagnostische Merkmale
Arthritis bei systemischen Autoimmunkrankheiten <ul style="list-style-type: none"> klassifizierte / undifferenzierte Kollagenosen vaskulitische Syndrome 	Destruierende Gelenkveränderungen meist fehlend, krankheitstypische extraartikuläre Symptome (z. B. interstitielle Lungenerkrankung, Exantheme, Raynaud-Phänomen), typische Autoantikörper (z. B. dsDNS-Antikörper, U1-RNP-Antikörper, Jo-1-Antikörper, Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper u. a.)
Polyarthritiden bei Spondarthritis (z. B. Psoriasis-Arthritis, enteropathische Spondarthritis, undifferenzierte Spondarthritis)	Rheumafaktornegativ, meist HLA-B27 positiv, häufig Sakroiliitis und/oder anderer entzündlicher Wirbelsäulenbefall, Enthesitis, Psoriasis, entzündliche Darmkrankheit, Iridozyklitis
Akute benigne Alterspolyarthritiden (R3SPE-Syndrom)	Diffuse ödematöse Schwellung der Hände mit Beugesehnenentenosynovitis, keine Gelenkdestruktionen, Rheumafaktoren nicht nachweisbar
Polyarthritiden bei Polymyalgia rheumatica	Meist flüchtige, nichtdeformierende Arthritis
Polyartikuläre Harnsäuregicht	Hyperurikämie, Nachweis von Mononatriumurat-Kristallen in der Synovialflüssigkeit oder in Tophi
Polyarthrose (aktiviert)	Harte Schwellung, Reiben, keine Überwärmung, röntgenologisch typische Arthrose-Zeichen,
Hämochromatosearthropathie	Bevorzugter Befall der Fingergrundgelenke (2 und 3), röntgenologisch vor allem Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Zysten; Eisensättigung des Transferrins, Serum-eisen oder Ferritin erhöht; Nachweis von Mutationen des HFE-Gens
Polyarthritiden bei Infektionen	Virusinfektionen (passager, keine Röntgenveränderungen), Parvovirus B19 (IgM-Antikörper pos.), Röteln, Hepatitis B oder C, HIV, HTLV-1 Bakterielle Infektionen (Borrelien, Yersinien, Salmonellen, β -hämolyisierende Streptokokken u. a.)
Arthritis bei Hypo- oder Agammaglobulinämie	IgG kleiner 4,0 g/l; rezidivierende sinopulmonale Infekte

diagnostik erforderlich. Tabelle 4 zeigt die wichtigsten Erkrankungen, die ausgeschlossen werden sollten und die dafür wesentlichen differentialdiagnostischen Merkmale.

Zum Nachweis der Synovitiden ist eine genaue klinische Untersuchung notwendig mit Inspektion und Palpation von Gelenken und Gleitgeweben. Bei unklarem klinischem Befund sind verschiedene bildgebende Verfahren hilfreich (Dreiphasen-Szintigraphie, Sonographie des Bewegungssystems, evtl. Kernspintomographie mit paramagnetischem Kontrastmittel). Die Röntgenuntersuchung betroffener Skelettabschnitte zeigt in der Frühphase oft indirekte Entzündungszeichen (Weichteilschwellung, Ergußbildung, gelenknahe Demineralisation). Sie ist vor allen Dingen zur Dokumentation und Verlaufskontrolle progredienter Gelenkschäden wesentlich.

Vom Beginn der ersten Beschwerden bis zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis vergehen durchschnittlich 1,6 Jahre. Die frühe Diagnose der rheumatoiden Arthritis ist entscheidend, da durch eine früh einsetzende wirksame Therapie die fortschreitende Entwicklung von funktionellen und strukturellen Schäden am Bewegungssystem verlangsamt oder verhindert werden kann.

Für die Evaluation zu Beginn und im Verlauf ist neben der diagnostischen Klassifikation insbesondere die Bestimmung der *Krankheitsaktivität* sowie die Messung

der *funktionellen Einschränkungen* und die Bestimmung der *strukturellen Schäden* erforderlich.

Die Krankheitsaktivität wird aufgrund der Zahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke des auf einer numerischen Ratingskala abgebildeten Urteils des Patienten über seine Krankheitsaktivität bzw. seinen Gesundheitszustand und mit Hilfe der Messung von Entzündungsparametern im Blut bestimmt. Hierfür eignen sich insbesondere die Blutsenkung und das C-reaktive Protein. In der Forschung und auch in der klinischen Praxis hat sich die Bestimmung des Disease-Activity-Index (DAS) bewährt, in den die Zahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, die Blutsenkung und das Patientenurteil zur Krankheitsaktivität eingehen. Die Intensität der lokalen Entzündungsaktivität wird durch die Leukozytenzahl (mit erhöhtem Anteil von Ragozyten) sowie den Eiweißgehalt im Gelenkpunktat wiedergegeben. Zur Bestimmung der funktionellen Schäden eignen sich neben Gelenkbeweglichkeits- und Kraftmaßen vor allen Dingen validierte Patientenfragebögen sowie Testbatterien mit definierten Testaufgaben. Die Progredienz struktureller Schäden wird vor allen Dingen aufgrund röntgenologischer Scores (z. B. Larsen-Score, Ratingen-Score, Sharp-Score) zur Bestimmung des Ausmaßes der Gelenkerosionen und der Abnahme des Gelenkspalts verwendet [6]. Diese Maße sind auch wichtige Verlaufsparemeter zur Kontrolle der therapeutischen Effektivität.

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis**Analgetika** (Paracetamol, Tramadol, Tilidin / Naloxon u.a.)**Nichtsteroidale Antirheumatika** (nicht COX-2-selektiv, COX-2-selektiv)**Glucocorticosteroide****Basistherapeutika** (Disease Modifying Antirheumatic Drugs [DMARD])

- Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin)
- Auranofin
- Parenterale Goldsalze
- D-Penicillamin
- Salazopyrin
- Methotrexat
- Azathioprin
- Leflunomid
- Cyclosporin A

Cytostatika (Cyclophosphamid, Chlorambucil)**Biologika**

- Anti-Tumornekrosefaktor-Präparate (Etanercept, Infliximab, Adalimumab)
- Interleukin-1-Rezeptorantagonist (Anakinra)

Intraartikuläre Injektionen

- Kristalline Glucocorticosteroide
- Radiosynoviorthese (90-Yttrium, 186-Rhenium, 169-Erbium)
- Chemosynoviorthese

Krankheitsverlauf und Outcome

Der Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis ist sehr unterschiedlich [7]. Bevölkerungsepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Erkrankung bei 10 bis 20 % der Patienten, die initial die ACR-Kriterien für eine rheumatoide Arthritis erfüllten, im weiteren Verlauf ausheilt. Die Patienten sind meist rheumafaktornegativ. Neben dem häufigen schubweisen Verlauf mit zwischenzeitlicher vollständiger oder teilweiser Remission gibt es kontinuierlich progrediente Verläufe mit fortschreitenden funktionellen und strukturellen Schäden.

Die rheumatoide Arthritis führt bei ca. 40 % der Betroffenen innerhalb von 5 Jahren zur dauerhaften Erwerbsunfähigkeit, bei 50 bis 70 % innerhalb von 10 Jahren [8]. In Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit ist die Lebenserwartung um 3 bis 14 Jahre verkürzt [9].

Therapie

Die Therapie verfolgt zum einen das Ziel, Schmerzen und Schwellungen an Gelenken und anderen Strukturen zu beseitigen und insbesondere die Entwicklung von Folgeschäden zu verhindern [10]. Hierzu stehen verschiedene Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkprin-

zipien zur Verfügung (Tab. 5). Neben den nichtsteroidalen Antirheumatika und den Glukokortikosteroiden mit kurzem Wirkungseintritt stehen vor allen Dingen eine Vielzahl verschiedener sogenannter Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs [DMARDs]) und die sogenannten Biologicals (Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Präparate, IL-1-Rezeptorantagonisten u. a.) zur Verfügung. Bei gesicherter Diagnose soll eine Basistherapie eingeleitet werden. Als besonders wirksam haben sich Methotrexat, Salazopyrin, Leflunomid, Azathioprin, D-Penicillamin und parenteral applizierte Goldsalze erwiesen. Da der Wirkungseintritt dieser Substanzen verzögert ist, sollte zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt eine ausreichende systemische Dosis von Glukokortikosteroiden verabreicht werden, evtl. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (unter entsprechender Berücksichtigung der gastrointestinalen Risiken). In zunehmendem Maße wird heute die Kombination verschiedener Basistherapeutika verwendet (z. B. Methotrexat mit einem Antimalariamittel oder Salazopyrin), um die Wirksamkeit zu erhöhen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die zusätzliche Verabreichung von niedrig dosiertem Prednison nicht nur die Krankheitsaktivität vermindert, sondern auch die Progredienz radiologischer Schäden verlangsamt.

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis insbesondere mit Basistherapeutika verlangt regelmäßige klinische

und insbesondere laboratoriumsmedizinische Kontrolluntersuchungen (z. B. Blutbild mit Thrombozytenzahl, SGPT, evtl. Urinstatus), die abhängig sind von den Nebenwirkungsrisiken der jeweiligen Substanzen.

Die systemische antirheumatische Therapie, wird gegebenenfalls durch lokale Maßnahmen wie z. B. intraartikuläre Injektionen von kristallinen Glukokortikosteroiden oder Radiosynoviorthesen (z. B. mit 90-Yttrium, 169-Erbium, 186-Rhenium) und physikalische Therapie (in akuten Phasen insbesondere Kryotherapie) ergänzt. Krankengymnastik, medizinische Trainingstherapie und Ergotherapie zur Erhaltung und Verbesserung der muskuloskelettalen Funktion und in den späteren Phasen auch rekonstruktive oder alloplastische rheumachirurgische Operationen machen es möglich, die Lebensqualität der Betroffenen deutlich zu verbessern. Darüber hinaus konnte aufgezeigt werden, dass eine konsequente Therapie z. B. mit Methotrexat die Überlebensrate auch schwerer betroffener Patienten deutlich verbessert. Die seit zwei Jahren angewendeten Tumornekrosefaktoremhemmenden Substanzen (Etanercept, Infliximab, Adalimumab) eröffnen vor allen Dingen für schwerkranke Polyarthritiker neue Therapiemöglichkeiten.

Literatur

1. Mathey DL, Hassell AB, Dawes PT, Cheung NT, Poulton KV, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WE. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1529–1533.
2. Feldmann M. Pathogenesis of arthritis: recent research progress. *Nat.Immunol* 2001;2:771–773.
3. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Menard HA, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236–243.
4. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831–1835.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–324.
6. Sharp JT. An overview of radiographic analysis of joint damage in rheumatoid arthritis and its use in metaanalysis. *J Rheumatol* 2000;27(1):254–60.
7. Pincus T, Callahan LF. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1994;21:1385–1389.
8. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1138–1141.
9. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529–2533.
10. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:713–722.