

Interdisziplinäre Leitlinie

Management der frühen rheumatoiden Arthritis

M. Schneider^{1,12}, G. Baseler², O. Funken^{3,13}, S. Heberger^{3,14}, U. Kiltz^{1,15}, P. Klose^{4,5,16}, K. Krüger^{1,17}, J. Langhorst^{4,5,18}, W. Mau^{1,6,7,19}, R. Oltman^{8,20}, B. Richter²¹, S. Seitz^{9,22}, P. Sewerin^{1,12}, R. Tholen¹⁰, C. Weseloh¹, M. Witthöft^{11,23}, C. Specker^{1,24}

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin, Deutschland
2. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, Deutschland
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Berlin, Deutschland
4. Gesellschaft für Phytotherapie, Bergisch Gladbach, Deutschland
5. Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde, Essen, Deutschland
6. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Bielefeld, Deutschland
7. Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Dresden, Deutschland
8. Deutscher Verband der Ergotherapeuten, Karlsbad-Ittersbach, Deutschland
9. Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, Hamburg, Deutschland
10. Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V., Köln, Deutschland
11. Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Berlin, Deutschland
12. Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
13. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Rheinbach, Deutschland
14. Niedergelassener Allgemeinmediziner, Weyarn, Deutschland
15. Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Deutschland
16. Naturheilkunde und Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus, Essen, Deutschland
17. Rheumatologisches Praxiszentrum, München, Deutschland
18. Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Bamberg, Deutschland
19. Institut für Rehabilitationsmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland
20. Hochschule für Gesundheit, University of Applied Sciences, Department für Angewandte Gesundheitswissenschaften, Department of Applied Health Sciences, Bochum, Deutschland

21. Institut für Allgemeinmedizin, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
22. Klinik für Orthopädie, Klinikum Hochsauerland, Marienhospital, Arnsberg, Deutschland
23. Psychologisches Institut, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland
24. Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, KEM-Kliniken Essen-Mitte, Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden, Essen, Deutschland

4. überarbeitete und erweiterte Auflage

[https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-\(federfuehrend\).html](https://dgrh.de/Start/Publikationen/Leitlinien/DGRh-Leitlinien-(federfuehrend).html)

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	8
Redaktionelle Anmerkungen	9
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Prognose.....	1
1.3 Begründung der Leitlinie	2
1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie	2
2 Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis.....	4
2.1 Einleitung	4
2.2 Anamnese.....	4
2.3 Klinischer Befund	5
2.4 Technische Untersuchungen.....	6
2.4.1 Laboruntersuchungen	6
2.4.2 Bildgebende Verfahren.....	7
2.5 Empfohlene Diagnostik	8
2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen	8
2.5.2 Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA.....	9
2.5.3 Prädiktionsmodell für eine frühe RA	10
2.5.4 Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79)	11
2.6 Diagnostischer Algorithmus.....	12
3 Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis.....	13
3.1 Zielsetzung.....	13
3.2 Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis	13
3.2.1 Anamnese.....	14

3.2.2	Ergänzende Diagnostik	14
3.3	Überweisungskriterien in eine rheumatologische Mitversorgung	15
3.4	Überbrückende Therapie.....	15
3.5	Koordinierte Versorgung von RA-Patienten.....	15
4	Prinzipien der Therapie.....	17
4.1	Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung	17
4.2	Früher Therapiebeginn	18
4.3	Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation	19
4.4	Dokumentation	20
4.5	Treat-to-Target	21
4.6	Komorbiditäten	23
5	Medikamentöse Therapie.....	24
5.1	Antirheumatika – DMARDs.....	24
5.1.1	DMARD–Monotherapie	27
5.1.2	DMARD-Kombinationstherapie	27
5.1.3	DMARD-Therapiestrategien	28
5.1.4	Wahl des ersten DMARD	29
5.1.5	Therapiesicherheit.....	29
5.2	Glucocorticoide (GC).....	31
5.2.1	Beeinflussung der Funktion.....	32
5.2.2	Radiologische Progression.....	32
5.2.3	Unerwünschte Wirkungen	32
5.2.4	Intraartikuläre Therapie	33
5.3	Symptomatische analgetische Therapie	34
5.3.1	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	34

5.3.2	Nicht-Opioide	34
5.3.3	Opioidanalgetika	34
6	Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung	36
6.1	Physiotherapie	36
6.1.1	Bewegungstherapie und Sporttherapie	36
6.1.2	Physikalische Therapie	37
6.2	Sport und körperliche Aktivität.....	38
6.3	Ergotherapie	38
6.4	Orthopädische Schuhversorgung	39
6.5	Psychologische Interventionen	39
7	Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis	41
7.1	Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Diäten, Mind-Body-Medizin.....	41
7.2	Nahrungsergänzungen	42
8	Patientenleitlinie.....	43
8.1	Was bedeutet die Erkrankung für mich?.....	43
8.2	Was verbirgt sich hinter einer RA?	43
8.2.1	Das Gelenk	44
8.2.2	Auslöser der RA	44
8.2.3	Folgen einer unbehandelten RA.....	44
8.2.4	Ziel der Therapie	45
8.2.5	So früh wie möglich zum Rheumatologen	45
8.2.6	Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognose)	45
8.3	Was kann mein Arzt für mich tun?.....	45
8.3.1	Körperliche Untersuchung durch den Rheumatologen	45
8.3.2	Labor.....	46

8.3.3	Bildgebung	46
8.4	Prinzipien der Therapie	47
8.4.1	Medikamentöse Therapie	47
8.4.2	Die Wahl des passenden Medikaments	49
8.4.3	Nicht-Medikamentöse Therapie.....	50
8.5	Dokumentation der Krankheitsaktivität	52
8.6	Rheumatologischer Akutfall.....	52
8.7	Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen	52
9	Anhang.....	54
9.1	ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010	54
9.2	Health Assessment Questionnaire (HAQ): Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	56
9.3	Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH.....	60
9.4	Klinische Aktivitätsscores	62
9.4.1	Disease Activity Score 28 (DAS28) (345)	62
9.4.2	Simple Disease Activity Index (SDAI) (346).....	62
9.4.3	Clinical Disease Activity Index (CDAI) (347).....	62
9.5	ACR /EULAR Definitionen einer Remission der rheumatoiden Arthritis in klinischen Studien (126).....	64
9.5.1	Boolesche Definition:.....	64
9.5.2	Indexbasierte Definition:.....	64
9.6	Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie.....	65
9.6.1	ACR-Response-Kriterien	65
9.6.2	EULAR-Response-Kriterien.....	65
9.6.3	Radiologische Progression.....	66
9.7	Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)	66
9.8	Abkürzungsverzeichnis	66

9.9	Glossar.....	69
9.10	Kommissionsmitglieder	73
9.11	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte	75
10	Literatur.....	84

Vorwort

Die frühzeitige Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) ist von zentraler Bedeutung für den gesamten weiteren Krankheitsverlauf.

Das Ziel der Leitlinie ist, die Versorgung der Patienten mit früher RA kontinuierlich zu optimieren: in Deutschland sollen alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten. Wegen der sehr großen Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose ist ein Behandlungspfad für die Erkennung der Erkrankung in diese Leitlinie integriert. Evidenz-basierte Empfehlungen für die Behandlung sind in dieser 4. überarbeiteten und erweiterten Leitlinie zusammenfassend dargestellt.

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Versorgung der RA Beteiligten, insbesondere auch an alle primär versorgenden Ärzte, denen eine große Bedeutung und Verantwortung in der Früherkennung zukommt.

Die zugrundeliegenden Suchstrategien, Ein-Ausschluss-Kriterien und Studienüberblick mit Qualitätsbewertung und Evidenztabelle finden sich im Anhang.

Redaktionelle Anmerkungen

Mit dem Ziel einer besseren Lesbarkeit haben wir in der Leitlinie auf eine geschlechtsspezifische Formulierung verzichtet.

Die Autoren haben sich dafür entschieden, die begründenden Studien jeweils in den die Empfehlungen umgebenden Text einzufügen. Dieser „body of evidence“ bestimmt die Empfehlung sowohl vom Inhalt als auch bezüglich der Graduierung.

- ↑↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die einen eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen.
- ↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und/oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko zugrunde.
- ☒ Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensusgruppe.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) beträgt nach nationalen und internationalen Studien zwischen 0,3 und 1,0% – je nach Datengrundlage und Falldefinition (1, 2). Angaben zur Inzidenz sind unsicherer, da unterschiedliche Latenzen zwischen Symptombeginn, Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, Diagnosestellung und Therapie einer RA bestehen, und so zu unterschiedlichen Angaben über das Vorliegen einer RA führen. Allgemein wird die Inzidenz der RA in Bevölkerungsstudien mit 0,1-0,5% der Erwachsenen angegeben (1), nach einer systematischen Literaturrecherche aus 2010 liegt die Zahl der Neuerkrankungen in Nordamerika und Nordeuropa zwischen 20 und 50 je 100.000 Personen pro Jahr (3). Der Häufigkeitsgipfel für Neuerkrankungen ist bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65 und 75, wobei Frauen etwa dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (1, 2). Neben höherem Alter und weiblichem Geschlecht sind genetische Merkmale, Rauchen und Übergewicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine RA verbunden (4-6). Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis, welche in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eher abgenommen hatte, in den letzten beiden Dekaden wieder leicht zugenommen hat, was zusätzlich zur demographischen Entwicklung zu einer Zunahme der Prävalenz führt (5, 7, 8).

1.2 Prognose

Die der RA zugrundeliegende Gelenkentzündung führt nicht nur zu schmerzhaften und geschwollenen Gelenken und Funktionseinschränkungen, sondern unzureichend behandelt zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung. Diese Entzündung beeinflusst entscheidend die Prognose, sowohl hinsichtlich des Erhalts körperlicher Funktionen als auch hinsichtlich Komorbiditäten und Mortalität (9).

In den ersten zehn Jahren der Erkrankung erleiden etwa die Hälfte aller Patienten schwere Einschränkungen ihrer Funktionsfähigkeit (10), was durch die Anwendung veränderter Therapiekonzepte deutlich minimiert werden kann (11). Zwar scheint der Schweregrad der Erkrankung insgesamt abgenommen zu haben (12), dennoch besteht weiter eine erhöhte Mortalität (13-15). Auch der Verlust sozialer und finanzieller Selbständigkeit stellt für RA-Patienten ein großes Problem dar.

Eine individuelle Prognoseabschätzung ist zu Beginn der Erkrankung nur begrenzt möglich. Für eine adäquate Behandlung gilt es, insbesondere bei undifferenzierter Arthritis und früher RA selbstlimitierende von persistierenden und milde von schweren Verläufen zu unterscheiden (siehe Kap. 2). Etwa die Hälfte der Patienten mit noch undifferenzierter Arthritis und 2/3 aller Patienten mit einer frühen RA entwickeln im Verlauf von fünf Jahren eine wesentliche Funktionseinschränkung (16-18), die übrigen Patienten haben einen milden Verlauf(19).

Prognostisch ungünstige Faktoren für eine RA sind (9, 20-32):

- höheres Alter bei Beginn der Erkrankung (> 60 Jahre)

- weibliches Geschlecht: Frauen erleiden eine größere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit und die krankheitsbedingte Mortalität ist höher
- fehlende soziale Bezugssysteme, schlechte ökonomische Bedingungen
- niedriges Bildungsniveau
- Rauchen
- positiver Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine
- bereits eingetretene knöcherne Destruktion (Erosionen, Knochenödem)
- verzögerter Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARDs)

1.3 Begründung der Leitlinie

Trotz geringer Inzidenz hat die RA auf Grund der Schwere der Erkrankung und des chronischen Verlaufes eine erhebliche Bedeutung für jeden Betroffenen und die Gesellschaft. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität durch den frühzeitigen Beginn einer Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen entscheidend für die weitere Prognose ist (9, 33-35).

Um dieses sogenannte „window of opportunity“ zu nutzen, soll bei Vorliegen einer RA innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Symptome eine krankheitsmodifizierende (DMARD) Therapie begonnen werden (9, 36, 37). Damit dieses Ziel möglichst viele Betroffene erreichen, wird eine koordinierte interdisziplinäre Versorgung benötigt, in der möglichst frühzeitig die ersten Krankheitssignale richtig gedeutet werden, unverzüglich die Indikation für eine krankheitsmodifizierende Therapie geprüft wird und die Betroffenen zeitnah zum Rheumatologen überwiesen werden.

1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie

Das Ziel dieser Leitlinie ist, dass in Deutschland alle von einer RA Betroffenen innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten und damit eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer krankheitsmodifizierenden und bei Bedarf multidisziplinären Therapie.

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an alle primär versorgenden Ärzte und auch an alle weiteren an einer koordinierten, problemorientierten Versorgung von Rheumapatienten beteiligten Fachgruppen. Neben den Rheumatologen gehören hierzu u. a. Orthopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen sowie Kranken- und Rentenversicherungen.

Damit diese Ziele der Leitlinie erreicht werden, sollen die Beteiligten optimale Organisationsabläufe vorhalten, z. B. für eine schnelle Übernahme von Patienten, die mit dem Verdacht auf eine RA zugewiesen werden. Darüber hinaus will die Leitlinie dazu beitragen, diejenigen Informationen, welche der Patient im Rahmen der Versorgung durch das multidisziplinäre Team erhält, zu synchronisieren.

Da im heutigen Gesundheitssystem der informierte Patient zunehmend entscheidend zum Erfolg seiner Behandlung beitragen kann, enthält auch die beigefügte Patienteninformation die in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

2 Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis

2.1 Einleitung

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems gehören zu den häufigsten und kostenträchtigsten Leiden in Deutschland und geben häufig Anlass einen Arzt aufzusuchen (Robert Koch-Institut). Muskuloskelettale Beschwerden können vielfältige, auch nicht rheumatologische Ursachen haben. Richtungsweisend für die Diagnose einer frühen rheumatoiden Arthritis (ERA, early rheumatoid arthritis) ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und einer reinen Arthralgie, also Gelenksbeschwerden z.B. bei degenerativen Gelenkveränderungen. Wesentlich für diese Differenzierung sind eine sorgfältige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung. Weitere diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung dienen dann zielgerichtet der Bestätigung der Diagnose, deren Ausschluss oder der Abklärung von Differenzialdiagnosen (9).

Nach Feststellung einer Arthritis ist es wichtig (9),

- die zugrundeliegende Erkrankung zu differenzieren (z. B. RA, Spondyloarthritis, Psoriasisarthritis, Kollagenosen und Vaskulitiden) und
- das Risiko für eine persistierende oder erosive Arthritis einzuschätzen,
- um darauf aufbauend eine optimale therapeutische Strategie zu entwickeln.

Während eine etablierte RA recht einfach zu diagnostizieren ist, kann sich diese Erkrankung in frühen Phasen noch diskret, atypisch oder nur vorübergehend symptomatisch zeigen (9). Studien, welche Prädiktoren für den Übergang einer frühen, undifferenzierten Arthritis (UA, undifferentiated arthritis) in eine persistierende oder destruierende entzündliche Gelenkerkrankung untersuchten, konnten die Bedeutung anamnestischer (Dauer und Lokalisation der Beschwerden), klinischer (Befund und Verteilung von Synovitiden) und serologischer (Nachweis von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide) Befunde für die Diagnose einer ERA aufzeigen (9, 38).

Die Klassifikationskriterien von ACR (American College for Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) von 2010 (39) [Anhang 9.1], basieren auf diesen Risikofaktoren. Sie erleichtern auch die frühe Diagnose einer RA (40) und damit die frühe Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie und somit die Verhinderung irreversibler Krankheitsfolgen.

2.2 Anamnese

Ein typischer Patient mit einer RA beschreibt folgende Symptome: Schmerz, Schwellung und Steifheit von Hand- (HG), Fingergrund- (MCP), Fingermittel- (PIP) und/oder Zehengrundgelenken (MTP). Grippe-ähnliche Allgemeinsymptome treten nicht selten begleitend auf.

Bestehen die Symptome einer Arthritis (Gelenkschwellung) mindestens sechs Wochen, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer frühen RA und bei einer Persistenz von mehr als drei bis sechs Monaten ist eine RA wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlich-

rheumatischen Erkrankungen vorliegen (38). Typisch für die etablierte RA ist das polytope (mindestens drei Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster (41), das mit zunehmender Zahl befallener Gelenke wahrscheinlicher wird (39).

Die Wahrscheinlichkeit, eine RA zu entwickeln, steigt mit der Zahl der betroffenen Gelenke und deren Verteilung auf die vier Extremitäten sowie der Dauer der Morgensteifigkeit über 30 Minuten (28-30), die über Tag – auch nach Ruhephasen – nicht wieder eintritt (im Gegensatz zur rezidivierenden Gelenksteife und den wiederkehrenden Anlaufschmerzen nach kurzen Ruhephasen bei der Arthrose). Eine Arthritis bereitet typischerweise auch in Ruhe Beschwerden, bei der Arthrose sind diese vorwiegend belastungs- und bewegungsabhängig.

Auch in der Frühphase der Erkrankung können mittlere und große Gelenke betroffen sein. Gelenkveränderungen der Fingerendgelenke, Daumensattelgelenke und Großzehengrundgelenke sind meist arthrotisch bedingt, weshalb diese Gelenke bei der Beurteilung nach den neuen Klassifikationskriterien der RA ausdrücklich nicht berücksichtigt werden (39) [Anhang 9.1].

2.3 Klinischer Befund

Die **klinische Untersuchung** ist die Methode der Wahl zum Nachweis einer Arthritis, obwohl bildgebende Verfahren zum Nachweis einer Synovitis sensitiver sein können (9). Auch wenn nur ein einzelnes Gelenk als betroffen geschildert wird, sollte auf Pathologika anderer Gelenke oder anderer Organsysteme (z. B. der Haut) geachtet werden, weil über solche Befunde die Einordnung des Krankheitsbildes erleichtert werden kann.

Eine Gelenkschwellung unklarer Genese stellt eine Indikation zur Ganzkörperuntersuchung dar
--



Die **Gelenkentzündung** (Arthritis) zeigt sich als Schwellung, meist begleitet von Schmerzen bei Druck bzw. Prüfung der maximalen Beweglichkeit. Prädilektionsgelenke der RA sind die Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie die Zehengrundgelenke (außer MTP I, CMC I & DIPs). Die Gelenkschwellung ist als 'prallelastische' Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovialitis) bedingt ist (9). Auch auf weitere Entzündungszeichen wie Rötung und Überwärmung ist zu achten. Im Bereich der Fingergrund- und Zehengrundgelenke ist oft ein sog. Querdruckschmerz (seitliches Zusammendrücken der Gelenke mittels der Untersucherhand) festzustellen.

Demgegenüber finden sich bei der Arthrose eine Deformierung und eine „knochenharte“ Auftreibung des Gelenkes (Osteophyten), die auf Druck nicht nachgibt. Im Bereich der Hände ist diese besonders leicht zu erkennen an den Fingerend- (sog. Heberden-Arthrose) oder -mittelgelenken (sog. Bouchard-Arthrose). Bei einer "aktivierten" Arthrose entstehen durch Überbeanspruchung der Gelenke (z. B. bei Gonarthrose nach langem Gehen) auch „Reizergüsse“, die sich bei Schonung innerhalb weniger Tage wieder resorbieren. Die Ergussbildung bei der Arthritis ist hingegen weitgehend unabhängig von der Belastung.

Wenn bei einer Arthritis keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sollten Risikofaktoren für eine persistierende und/oder erosive Erkrankung, einschließlich der Anzahl der geschwollenen Gelenke, Akut-Phase-Parameter, Rheumafaktor (RF), anti-citrullinierte Peptid-Antikörper (ACPA) und bildgebende Befunde für die Entscheidung zum weiteren Vorgehen herangezogen werden (Kap. 2.4 und 2.5; (9, 39)).

2.4 Technische Untersuchungen

Nach den Klassifikationskriterien von 2010 (39) reicht zwar der alleinige Nachweis von RA-typischen Knochenerosionen in ≥ 3 Gelenken für die Klassifikation als RA aus (42). Da sich Erosionen aber noch nicht im frühen Stadium einer RA nachweisen lassen, werden für die Sicherung der klinischen Diagnose oder Verdachtsdiagnose die Ergebnisse verschiedener technischer Untersuchungen herangezogen (9).

2.4.1 Laboruntersuchungen

Patienten mit einer aktiven RA weisen meist **unspezifische serologische Entzündungszeichen** (Blutsenkungsgeschwindigkeit, BSG; C-reaktives Protein, CRP) auf, die dann auch gut die Krankheitsaktivität widerspiegeln (43). Eine gesteigerte sog. Akut-Phase-Reaktion (meist erfasst durch ein erhöhtes CRP) korreliert dabei auch mit einem progressiv destruierenden Verlauf der Erkrankung. Ihr Rückgang unter Therapie ist ein Zeichen des guten therapeutischen Ansprechens und ein Surrogatmarker für eine Unterdrückung der destruktiven Potenz der RA. Ein Fehlen solcher unspezifischer Entzündungszeichen macht eine RA zwar unwahrscheinlich (10), schließt sie aber, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, auch nicht aus. In einer Querschnittsuntersuchung (an 1.892 RA-Patienten aus Europa und 738 aus den USA) hatten bis zu 33% zu Beginn ihrer Erkrankung keine serologischen Entzündungszeichen (43). Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung von BSG und CRP unspezifisch und somit keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer RA sind.

Spezifische Labortests, welche die Diagnose einer RA erhärten, sind Untersuchungen auf Antikörper (Ak) gegen (cyclische) citrullinierte Peptide (CCP) und auf IgM-Rheumafaktoren (RF)

IgM-Rheumafaktoren (RF) sind in ca. 65-80% der RA-Patienten, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und in bis zu 5% bei Gesunden zu finden. Die Spezifität von RF für eine RA liegt im ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)-Testverfahren bei ca. 80%, die Sensitivität bei ca. 70% (44).

Als **Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)** werden Antikörper gegen cyclisches Citrullin (CCP), mutiertes (MCV) und nicht mutiertes citrulliniertes (Sa) Vimentin sowie gegen citrulliniertes Fibrinogen zusammengefasst, die auch eine weitgehende Kreuzreaktivität aufweisen (45). Über 90% der Untersuchungen zur Bedeutung der ACPA für die Diagnose und Prognose der RA basieren auf der Bestimmung von CCP-Ak (meist anti-CCP-2-Ak). Dass andere ACPA eine über die der CCP-Ak hinausgehende diagnostische oder prognostische Bedeutung haben, konnte nicht belegt werden (46-53).

CCP-Ak sind für die Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (62-76%) wie der RF (64-86%), sie sind aber mit über 95% deutlich spezifischer als der (IgM-) Rheumafaktor (84-90%) (24, 49, 54-63).

Der Nachweis von CCP-Ak kann der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen (64, 65) und hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. Die Angaben zur Odds-Ratio (OR) für den Nachweis von CCP-Ak schwanken je nach untersuchtem Kollektiv (sehr frühe, frühe, undifferenzierte Arthritis) und der Höhe der CCP-Ak zwischen 64 und 8 gegenüber 29 bis 5,6 für den Rheumafaktor (10, 27, 58, 63, 66). Die positive Likelihood-Ratio für die Entwicklung einer RA lag in zwei Metaanalysen (54, 55) zwischen 21 und 13 für CCP-Ak gegenüber 5 bis 3 für den Rheumafaktor. In einer großen schwedischen epidemiologischen Untersuchung wiesen 350 von 12.590

Individuen einen positiven anti-CCP-2-Test auf. Von diesen lag bei 103 eine RA vor, wobei von den verbliebenen 247 ACPA-positiven Individuen weitere 21 (8,5%) in den folgenden drei Jahren eine RA entwickelten. Der positive prädiktive Wert lag für CCP-2-Ak bei 29% für eine bereits manifeste RA, der negative prädiktive Wert (kein Vorliegen einer RA bei negativen CCP-2-Ak) bei 99,6%. Die entsprechenden Werte für hochpositive CCP-2-Ak betrugen 48% und 99,5% (58).

CCP-Ak sind bei früher RA auch ein Indikator für einen schwereren, insbesondere erosiv-destruierenden Verlauf (32, 34, 35, 54, 67) sowie für eine höhere serologische Entzündungsaktivität (58).

Eine Änderung des CCP-Ak-Status ist bei etablierter Erkrankung selten. Die Titerhöhe der CCP-Ak eignet sich nicht als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung der RA (61, 68, 69).

Die Bestimmung weiterer Auto-Ak (z. B. antinukleäre Antikörper, ANA) dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluss anderer, klinisch manchmal ähnlich verlaufender rheumatischer Erkrankungen (z. B. Kollagenosen).

2.4.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung, insbesondere die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße (mit einer zweiten Ebene), ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik bei RA. Das Vorliegen typischer erosiver Gelenkveränderungen an Prädispositionsgelenken (s. Erläuterung zu Tabelle 1) ist schon alleine beweisend für eine RA (39), aber kein Zeichen der frühen Phase (ERA). Auch eine aggressiv erosiv verlaufende RA führt erst nach durchschnittlich 6-24 Monate zur Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen (69, 70). Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer ERA keinesfalls aus. Bei einer Beschwerdedauer von im Mittel acht Wochen haben lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen (70).

Andere Methoden der Bildgebung wie die Gelenksonographie (einschließlich Power-Doppler (PWD)) und die Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen sowie die bessere Darstellung von Knochenstoffwechselveränderungen (MRT, ggf. auch Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT) (71-73). Der Nachweis einer vermehrten Vaskularisierung in der proliferierten Gelenkschleimhaut in der PWD-Sonographie und der Nachweis eines gelenknahen Knochenmarködems in der MRT gelten als früheste Zeichen noch reversibler struktureller Veränderungen der RA (74, 75).

Die MRT und die Gelenksonographie können heute die klinische Untersuchung bei der Suche nach einer Arthritis unterstützen, wobei in der MRT aufgrund ihrer hohen Sensitivität auch bei Gesunden vergleichsweise hohe Raten an Auffälligkeiten erkannt werden. Die MRT sollte deshalb von geschulten Experten bewertet werden (9). Sowohl der klinische als auch der sonographische Nachweis einer Synovialitis korreliert bei der frühen RA mit der Entwicklung struktureller Schäden, deren Odds-Ratio (OR) für die klinische Untersuchung 2,01, für die Ultraschalluntersuchung 1,61 und für die Ultraschalluntersuchung mit Power-Doppler 1,75 beträgt (76). Gleiches gilt für die MRT; das Ausmaß der Synovialitis und des Knochenmarködems in einem standardisierten Auswertalgorithmus (Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS, (77)) sind unabhängige Prädiktoren für radiologische Progression in konventionellen Röntgenbildern nach 24 Wochen (78). Die Szintigraphie ist aufgrund ihrer geringen Spezifität in der Routinediagnostik nur noch in Ausnahmefällen empfohlen.

2.5 Empfohlene Diagnostik

2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Tabelle 1: Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Anamnese:	Körperliche Untersuchung:
Schmerz <ul style="list-style-type: none">– (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?) Gelenksteife <ul style="list-style-type: none">– insbes. Morgensteife ≥ 60 Min Allgemeines Krankheitsgefühl <ul style="list-style-type: none">– bis hin zu subfebrilen Temperaturen	Gelenkschwellung (ohne sonstige Ursache wie z. B. Trauma, Gicht) <ul style="list-style-type: none">– Differenzierung: Schwellung (RA verdächtig) oder knöcherne Auftreibung/Deformierung?– polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädilektionsregionen (HG, MCP, PIP, MTP) Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen bedingt) extraartikuläre Manifestationen <ul style="list-style-type: none">– z. B. Hautveränderungen (z. B. Psoriasis), Augenentzündung (z. B. Skleritis, Vaskulitis, Rheumaknoten)

Klinisch richtungsweisende Befunde für die Verdachtsdiagnose RA:

- Gelenkschwellungen ohne andere Ursache seit mindestens sechs Wochen,
- polyartikuläres (symmetrisches) Verteilungsmuster und
- Morgensteife von mindestens > 60 Minuten.

2.5.2 Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA

Tabelle 2: Laboruntersuchungen

Blutsenkung (BSG)	häufig erhöht bei (unbehandelter) RA, unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen)
C-reaktives Protein (CRP)	quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), genauso unspezifisch wie die BSG
Blutbild	bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär), Thrombozytose
IgM-Rheumafaktor (RF)	positiv bei 65-80% der RA-Patienten; 55-85% bei ERA . Spezifität ca. 80%, da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten) auch bei Normalpersonen nachweisbar
Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA)	hochspezifisch für die RA (> 95%) und dabei genauso sensitiv (64-86%) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen (RA) und prädiktiv für einen erosiven Verlauf.
Urinuntersuchung	Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z. B. Kollagenosen)
Antinukleäre-Ak (ANA)	differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen
Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA)	differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis)
HLA-B27	differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritiden
Harnsäure / Gelenkpunktat	Abgrenzung zur polyarthrikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)

Richtungsweisende Laborbefunde für die RA sind: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von Rheumafaktoren und/oder Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA/CCP-AK).

Bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis sollen BSG, CRP, und ACPA/Rheumafaktor bestimmt werden.

↑↑

Tabelle 3: Bildgebung

Röntgen	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovolare Aufnahmen (ggf. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung.
Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. Im Powerdoppler Nachweis einer vermehrten Vaskularisation der Synovialis. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes.
MRT	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln.

2.5.3 Prädiktionsmodell für eine frühe RA

Klinische Symptome		Serologie		
<ul style="list-style-type: none"> – Synovitiden in mehr als zwei Gelenkregionen – Dauer > 6 Wochen – Morgensteife \geq 60 min 		RF +	CCP-Ak +	RF und CCP-Ak +
Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis:	46%	71%	80%	92%
davon werden erosiv:	52%	78%	86%	95%

Diese Wahrscheinlichkeiten entstammen einem Prädiktionsmodell, welches in einer spezialisierten Ambulanz für Patienten mit früher Arthritis in den Niederlanden entwickelt wurde. Eingeschlossen waren Patienten, die von den betreuenden Hausärzten auf Grund von mindestens zwei der folgenden Symptome überwiesen worden waren: Gelenkschmerz, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Alle Patienten wurden innerhalb von zwei Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (30). Es handelt sich also um eine Selektion von Patienten, welche einen Einfluss auf die (Prätest-)Wahrscheinlichkeiten hat, der nicht genau bestimmbar ist. Ohne jegliche Selektion sind die Prozentsätze deutlich geringer.

2.5.4 Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79)

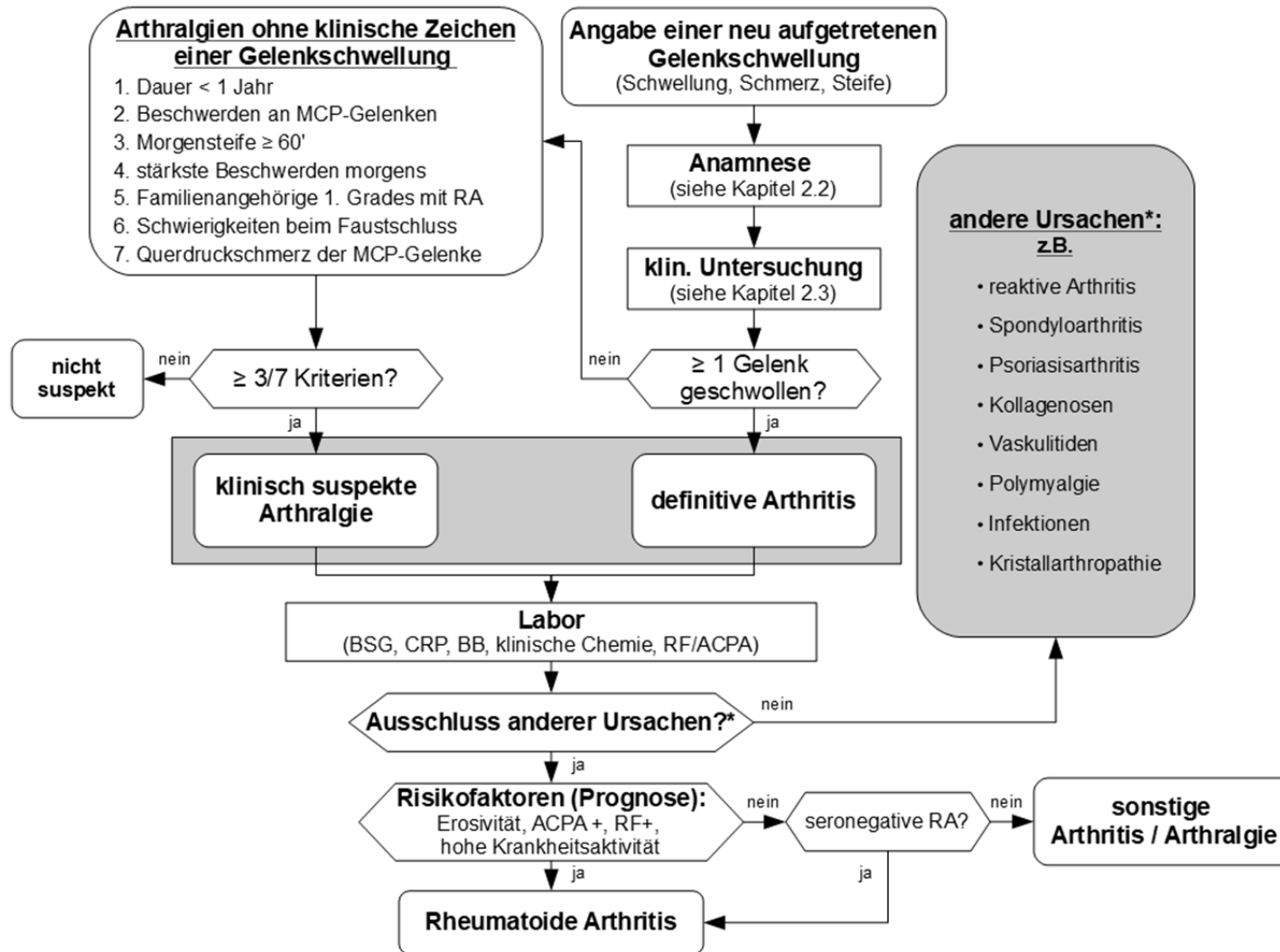
Für Arthralgien ohne klinische Zeichen einer Arthritis wurden objektivierbare Kriterien entwickelt, die es Rheumatologen ermöglichen, das Kollektiv frühzeitig zu identifizieren, bei dem anhand von sieben Kriterien ein deutlich erhöhtes Risiko detektierbar ist, eine chronische Arthritis (Synovitis) bzw. eine manifeste RA mit Gelenkdestruktion zu entwickeln. Dies wird unter dem Begriff der „clinically suspect arthralgia“ (CSA) subsummiert. Die CSA ist keine eigenständige Erkrankung, sondern ein Komplex aus Symptomen und Zeichen.

Kriterien der CSA

- Dauer der Symptome unter einem Jahr
- Beschwerden an den MCP-Gelenken
- Morgensteifigkeit ≥ 60 Minuten
- stärkste Beschwerden in den Morgenstunden
- Familienangehörige 1. Grades mit RA
- Schwierigkeiten beim Faustschluss
- positiver „Querdruckschmerz“ an MCP-Gelenken

Ab drei positiven Kriterien besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA. Die Sensitivität beträgt 90%. Um auch eine Spezifität von 90% zu erreichen, müssen mindestens vier Kriterien zutreffen. Die Anwendbarkeit dieses Scores wurde für die Ebene der Primärversorgung bisher nicht evaluiert.

2.6 Diagnostischer Algorithmus



3 Versorgungspfad für Patienten mit früher Arthritis

Die meisten Menschen mit neu aufgetretenen muskuloskelettalen Beschwerden kontaktieren zuerst den Hausarzt oder auch den niedergelassenen Orthopäden. Diesen Fachgruppen kommt daher auch im Management der frühen Arthritis eine entscheidende Bedeutung bei Diagnosestellung und Versorgung zu:

1. Diagnosestellung:

- a) Ggf. Diagnosesicherung
- b) Identifikation und Überweisung der Patienten, die einer spezialisierten Diagnostik oder Therapie bedürfen
- c) Erkennung von Notfällen

2. Versorgung:

- a) Bei gesicherter Diagnose ggf. Einleitung einer ersten DMARD-Therapie, um das „Window of Opportunity“ zu sichern
- b) Beratung von Patienten vor und während einer Therapie sowie vor und nach Konsultationen von Spezialisten, Beobachtung und Förderung der Patientencompliance (Therapieadhärenz), Behandlung von Begleit- und Folgeerkrankungen, Durchführung notwendiger Kontrollen bei einer laufenden Therapie.
- c) Erkennung und Erstversorgung von Notfällen und Komplikationen

Wurde bei neu aufgetretenen Gelenkschwellungen innerhalb von sechs Wochen keine Diagnose gesichert, sollte der Patient möglichst innerhalb von zwei Wochen einem Rheumatologen vorgestellt werden.



3.1 Zielsetzung

Der Versorgungspfad für die frühe Arthritis soll

- 1. einen Algorithmus des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine frühe Arthritis anhand von klinischen Symptomen und (einfachen) Zusatzuntersuchungen liefern,
- 2. Indikatoren für die Überweisung zum Rheumatologen definieren, einschließlich Kriterien zur notfallmäßigen Vorstellung und
- 3. Empfehlung zu einer überbrückenden Therapie geben.

3.2 Vorgehen bei Verdacht auf eine frühe Arthritis

Entscheidend für die richtige Erkennung einer frühen Arthritis ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und der reinen Arthralgie bei z. B. degenerativen Gelenkveränderungen (Kap. 2.2 und 2.3). Typisch für eine Arthritis ist eine palpable, weiche, „elastische“ Schwellung eines Gelenkes, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis, Synovialitis) bedingt ist, begleitet von Schmerzen und Gelenksteife (9).

3.2.1 Anamnese

Anamnestische Differenzierungsmerkmale sind:

- die Dauer der Gelenkschwellungen oder Gelenkschmerzen,
- der Verlauf der Beschwerden (bei RA häufig undulierend),
- die Zahl der betroffenen Gelenke (eines, wenige oder viele?),
- das Befallsmuster (bei RA häufig Fingergrundgelenke)
- ein eingeschränkter Faustschluss
- ein positives Gänslenzeichen (Querdruckschmerz der Finger- und Zehen-Grundgelenke)
- eine familiäre Disposition
- das Auftreten der Beschwerden (z. B. im Anschluss an ein Trauma, spontan oder nur nach (übermäßiger) Belastung),
- eine Morgensteifigkeit

Die Dauer der Morgensteifigkeit liegt bei nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen in der Regel unter 30 Minuten und bei manifester RA bei mindestens 60 Minuten Dauer (38).

Diese Befunde sollten auch dann Anlass zu einer weiteren Abklärung sein, wenn bei Gelenkschmerzen keine typische Arthritis nachweisbar ist (siehe Kap. 2.5.4: Clinically Suspect Arthralgia (CSA) (79)).

3.2.2 Ergänzende Diagnostik

Bei jedem Verdacht auf eine entzündliche Gelenkerkrankung sollten folgende Parameter (RF, CCP-AK, BSG, CRP), Blutbild sowie Leber- und Nierenwerte bestimmt werden (ggf. sind auch CK, LDH und Harnsäure sinnvoll). Eine Gelenkschwellung mit humoralen Entzündungszeichen ist ernster zu werten und spricht eher für eine chronische Arthritis als eine ohne solche Anzeichen (9).

Bei Verdacht auf eine RA sollte die in Kap. 2.5 dargelegte erweiterte Diagnostik erfolgen.

Eine Röntgenuntersuchung dient in der frühen Phase einer Gelenkschwellung dem Ausschluss von Frakturen oder anderen Knochenprozessen und als Grundlage für die Verlaufsbeurteilung (mittels validierter Scores, siehe 9.6.3). Radiologisch sind Frühzeichen einer Arthritis nicht zu erkennen.

Bei Verdacht auf eine septische Arthritis (Traumata, vorherige Eingriffe, Diabetiker, immunsupprimierte Patienten, klinischer Befund einer hochfloriden Monarthritis, Fieber) soll unverzüglich eine diagnostische Gelenkpunktion erfolgen (ggf. hierfür Überweisung zum Orthopäden oder Rheumatologen).

3.3 Überweisungskriterien in eine rheumatologische Mitversorgung

Eine zeitnahe Vorstellung beim Rheumatologen ist unter folgenden Kriterien erforderlich bei:

1. Gelenkschwellung mit ungesicherter Diagnose
Dringlichkeit besteht, wenn
 - mehrere Gelenke betroffen sind,
 - eine Einschränkung der körperlichen Alltagsbewältigung oder Teilhabe besteht, oder
 - deutliche humorale Entzündungszeichen vorliegen.
2. gesicherter Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung, wie der RA, zur Beurteilung der Krankheitsprognose und Therapieadjustierung
3. Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und Gelenkschmerzen auch ohne Gelenkschwellung (CSA, siehe 2.5.4)

Ein Verlust der Geh- oder Selbstversorgungsfähigkeit sowie ausgeprägte Allgemeinsymptome (Anämie, Fieber, vaskulitische Hautveränderungen) und starke Schmerzen stellen eine Indikation zur stationären Aufnahme in einer rheumatologischen Fachabteilung dar.

Jeder Patient mit neu aufgetretener RA sollte zur Abschätzung der Langzeitprognose einem Rheumatologen zugewiesen werden.



3.4 Überbrückende Therapie

Eine symptomatische Therapie mit oralen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder anderen Analgetika nach WHO-Schema kann bei entsprechenden Beschwerden, z. B. auch überbrückend und bedarfsorientiert, auch ohne endgültige Diagnosesicherung begonnen werden. Sie sollte die diagnostische Abklärung nicht verzögern.

Von der Einleitung einer Corticosteroidtherapie ohne gesicherte Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung wird ausdrücklich abgeraten.



Eine Corticosteroidtherapie sollte auch nicht „ex juvantibus“ erfolgen, bevor nicht eine spezielle rheumatologische Untersuchung erfolgt ist, da hierdurch die Diagnostik und Differenzialdiagnostik erschwert werden kann.

3.5 Koordinierte Versorgung von RA-Patienten

Auch nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung bedürfen Patienten mit RA einer kontinuierlichen Versorgung am besten durch ein multidisziplinäres Team (Kap. 4.3). Dieses Konzept bedarf im Sinne der Betroffenen einer individuellen Abstimmung der Aufgabenverteilung von Hausärzten und Rheumatologen. Wer bei Patienten mit RA eine Therapie mit einem DMARD (in der Regel ist dies bei Ersttherapie Methotrexat, siehe Kap. 5.1) einleitet, sollte diese Therapie auch bzgl. des Ansprechens mittels geeigneter Scores (DAS28 (9.4.1), SDAI (9.4.2) oder CDAI (9.4.3) und bezüglich unerwünschter Wirkungen überwachen und bei Multimorbidität auch an die Begleiterkrankungen adaptieren können.

4 Prinzipien der Therapie

4.1 Partizipative Entscheidungsfindung / Patientenschulung

Jede Entscheidung in der Versorgung von Menschen mit RA sollte auf Basis geteilter Information und einer gleichberechtigt aktiven Beteiligung von Patient und Arzt getroffen werden (80, 81).

Dieses Vorgehen respektiert die Autonomie des Patienten, führt zu einer höheren Patientenzufriedenheit und trägt zur Adhärenz bei (82). Gleichzeitig erfüllt es die in den letzten Jahren im Patientenrechtegesetz (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013, Teil I, Nr. 9) gesundheitspolitisch geforderten Anforderungen und steigert die Qualitätssicherung.

Um diese partizipative Entscheidungsfindung praktisch umzusetzen, soll der Patient befähigt und ermutigt werden, seine Fragen zu stellen und für sich ein Therapieziel zu benennen. Dies wiederum setzt voraus, dass der Arzt die notwendigen Informationen verständlich vermittelt (incl. Aushändigung von substanzbezogenem Informationsmaterial) und den Patienten aktiv einbezieht. Dazu sind bei den Beteiligten entsprechende Kompetenzen erforderlich.

Die Betroffenen können diese durch Patienteninformation und -schulung erwerben, die wesentlicher Bestandteile der koordinierten Versorgung von RA-Patienten sind. Die koordinierte Behandlung durch alle beteiligten Disziplinen soll gewährleisten, dass der Patient konsistente Informationen erhält. Umfassende Informationen über seine Erkrankung sowie Rat und Hilfe zur Selbsthilfe sollen den Betroffenen unterstützen, ein möglichst normales Leben zu führen (entsprechendes Informationsmaterial stellt z. B. die Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband unter <http://www.rheuma-liga.de> zur Verfügung). Angeboten werden z. B. Selbstmanagementprogramme (Deutsche Rheuma-Liga: Herausforderung Rheuma – Nimm Dein Leben in die Hand) und Workshops zur Qualifikation von Forschungspartnern für „Partizipative Forschung“ (83).

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat darüber hinaus in Kooperation mit der Deutschen Rheuma-Liga für die RA Patientenschulungsprogramme in Form einer Patienteninformation (STRUPI) für ambulante Patienten und weitere Schulungsprogramme für den stationären und Rehabereich entwickelt.

Studien, welche verschiedene Formen von Patientenschulungen untersuchen, zeigen positive Effekte hinsichtlich funktionaler Einschränkungen, Anzahl der betroffenen Gelenke sowie der Selbstbeurteilung durch den Patienten und langfristig einen positiven Trend bezüglich des Funktionsstatus (84-94).

Ärzte finden Angebote zu Schulungen bereits in der universitären Ausbildung und in Fort- und Weiterbildung. Die Deutsche Rheuma-Liga bietet hierzu zum Beispiel das Projekt „Patient-Partners“ zur Fortbildung der Ärzte und Ausbildung der Studierenden an.

Bieten Sie allen Patienten die Teilnahme an Schulungsprogrammen an und ergänzen Sie diese durch mündliche, schriftliche und webbasierte Informationen über die Erkrankung und die Behandlung.



Grundlage jeder Behandlung sollte die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient sein.



4.2 Früher Therapiebeginn

Es gibt große Evidenz dafür, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMARDs die Prognose der RA günstig beeinflusst. Das gilt insbesondere für

- die radiologische Progression
- den Erhalt/die Wiederherstellung der Funktionalität
- das Erreichen einer (anhaltenden) Remission
- eine Reduktion der erhöhten Mortalität und
- möglicherweise sogar für die Entwicklung einer RA

Ein längerer Krankheitsverlauf vor Beginn der ersten Therapie hat zwar keinen Einfluss auf die erzielte Symptomreduktion oder auf die Akute-Phase-Antwort. Patienten mit RA entwickeln jedoch unbehandelt eine progrediente Gelenkzerstörung, die zu Funktionsverlust und Einschränkungen der Lebensqualität beiträgt. Die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion schreitet zu Beginn der Erkrankung am stärksten fort, die Zahl der Knochenerosionen von RA-Patienten ist signifikant mit der Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie assoziiert (95); dies gilt auch für die sehr frühen Krankheitsphasen (96). DMARDs können diese Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust an Funktion stoppen und die Langzeitprognose damit entscheidend verbessern (9, 19, 33, 96-100). Dies gelingt am besten durch die frühzeitige, d. h. innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Beschwerdebeginn eingeleitete Behandlung (101, 102). Patienten mit einem hohen Risiko (etwa 2/3 der Gesamtpopulation) profitieren von einer Therapie in den ersten sechs Monaten ganz besonders (103). Der Langzeiteffekt der frühbegonnenen DMARD-Therapie lässt sich über einen Zeitraum von fünf Jahren nachweisen.

Die Remission – dokumentiert mit definierten Instrumenten (DAS28, Boolean-Remission, ACR Remissionskriterien – siehe Anhang 0) – ist das Ziel dieser DMARD-Therapie (9). Eine Remission lässt sich zu Beginn der Erkrankung häufiger erreichen als in späteren Phasen (9, 96, 98, 100, 101, 104-107). Es gibt auch Hinweise dafür, dass bei frühem Therapiebeginn ein Teil der Patienten eine lang anhaltende Remission erreicht, die mit reduzierter Dosis und selten sogar medikamentenfrei aufrechterhalten werden kann (108, 109).

Es gibt erste Hinweise für einen positiven Effekt bei Einleitung einer DMARD-Therapie bereits vor Sicherung der Diagnose einer RA. So konnte die Methotrexat-Behandlung von Patienten mit undifferenzierter Arthritis gegenüber Placebo die definitive RA-Diagnose und die radiologische Progression verzögern (110, 111). Ein Langzeitvorteil dieses Vorgehens ist allerdings bisher noch nicht belegt.

Die Mortalität von Patienten mit RA ist signifikant erhöht (32), insbesondere bei anhaltender Krankheitsaktivität (13). Bei einem frühen Einsatz von DMARDs findet sich jedoch keine erhöhte Mortalität der Patienten mehr (112).

Die Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) muss häufig (in etwa 30% in den ersten 24 Monaten (113)) wegen Nebenwirkungen oder Ineffektivität modifiziert werden (114), bei frühzeitigem Einsatz allerdings wegen der erhöhten Effektivität deutlich seltener (97, 99, 101). Über einen Zeitraum von sechs Jahren bedeutet dies im Durchschnitt einen Einsatz von 3,3 csDMARDs pro Patient (115). Die Toxizität von csDMARDs liegt insgesamt jedoch nicht über der von nur symptomatisch wirkenden NSAR (116), siehe auch Kap. 5.1.5.

Alle Patienten sollen von der Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis an mit DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.
--

↑↑

4.3 Ambulante und stationäre multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation

Ein nennenswerter Teil der Patienten mit RA benötigt von Beginn an eine umfassende Behandlung, die die individuellen medizinischen, psychosozialen, arbeitsbezogenen, verhaltenstherapeutischen und ggf. krankheitsbezogenen finanziellen Probleme aufgreift. Dieser ganzheitliche Therapieansatz, der vorwiegend in Studien von Patienten mit nicht früher RA untersucht wurde, ist das Ziel einer koordinierten, problemorientierten Behandlung durch Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Psychologen und andere Berufsgruppen im multidisziplinären Team (117-119). Die rheumatologisch kompetente Koordination des Teams, die den bedarfsgerechten Zugang zu den unterschiedlichen Spezialisten und Therapeuten ermöglicht, ist gegenüber den Patienten zu verdeutlichen. Die gemeinsame ambulante Betreuung des Patienten durch Haus- und Fachärzte, evtl. unterstützt durch speziell geschulte Pflegekräfte, gewährleistet die bestmögliche Überwachung der Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen. Gleiches gilt für das schnelle Erkennen von Komplikationen der RA oder der hierfür verabreichten Therapien.

Ausgewählte Patienten profitieren von einer intensiveren Betreuung durch ein multidisziplinäres Team im Rahmen eines akutstationären Aufenthaltes, einer Rehabilitationsklinik, einer rheumatologischen Tagesklinik oder einer ambulant von speziell geschulten Pflegekräften koordinierten Behandlung (117, 118, 120, 121). Eine deutlichere Verbesserung von Funktion und Krankheitsaktivität wurde nach dreiwöchiger stationärer Rehabilitation gegenüber einem Hausübungsprogramm nachgewiesen (122). Eine Metaanalyse konnte allerdings für multidisziplinäre Interventionen bei kurzen stationären Aufenthalten von weniger als 14 Tagen Dauer oder ambulanten Angeboten geringer Intensität über unterschiedliche Zeiträume von zwei Wochen bis 24 Monaten keine langfristigen Effekte über zwölf Monate auf Funktionseinschränkungen, Krankheitsaktivität oder Lebensqualität sichern (123).

Die bisher nicht in Deutschland - aber in anderen Ländern - durch Pflegekräfte koordinierte multidisziplinäre Therapie ergab eine höhere Kosten-Effektivität hinsichtlich der Lebensqualität und ein günstigeres Kosten-Nutzwert-Verhältnis in der Gesamtgruppe der Patienten (124). Allerdings zeigte die Subgruppe älterer RA-Patienten eine geringere Funktionskapazität und Zufriedenheit mit der koordinierten ambulanten Versorgung durch spezialisiertes Pflegepersonal im Vergleich zu traditioneller ambulanter oder stationärer Behandlung eines multidisziplinären Teams (117).

Die berufliche Orientierung während der medizinischen Rehabilitation ermöglicht die Weichenstellung für anschließende Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (berufliche Rehabilitation), die die Rückkehr ins Erwerbsleben unterstützen können (125).

Weitere Informationen zu den Bestandteilen der multidisziplinären Behandlung gibt Kapitel 6.

Alle Patienten sollten von Beginn an bedarfsgerecht in Form einer koordinierten, multidisziplinären Behandlung versorgt werden.



4.4 Dokumentation

Der chronische und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte wie z. B. Langzeitfunktionalität, Invalidisierungsrate oder Mortalität lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Die moderne Therapiestrategie der RA (126-128) basiert auf einer regelmäßigen Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und ihres Verlaufes in jedem Einzelfall. Diese Dokumentation ist entscheidend für die Beurteilung, den Vergleich und die Qualitätssicherung der Therapie der RA. Sie sollte zu Beginn der RA - in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität - alle ein bis drei Monaten erfolgen.

Als Standardinstrument hat sich in der Praxis der Disease Activity Score (DAS28, (9.4.1) bewährt, in den verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität eingehen. Werte $<2,6$ reflektieren eine gut kontrollierte Erkrankung (= Remission). Werte $>3,2$ bedeuten eine nicht ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität, die in der Regel eine Änderung der Therapie erforderlich macht.

Neben dem DAS28 können der „simplified disease activity index“ (SDAI, 9.4.2) oder der „clinical disease activity index“ (CDAI, 9.4.3) eingesetzt werden. Vergleichbar zum DAS28 fließen in den SDAI geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke, die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten und den Arzt sowie das CRP (in mg/dl) ein, wobei diese Werte einfach numerisch addiert werden. Der CDAI verzichtet auf die Hinzunahme des CRP. Krankheitsremission wird im SDAI mit Werten von $<3,3$ (CDAI $<2,8$) definiert (moderate Krankheitsaktivität >11 (CDAI >10); hohe Krankheitsaktivität >26 (CDAI >22). Beide Scores sind validierte Instrumente und können gleichwertig zur Kontrolle der Krankheitsaktivität eingesetzt werden (129-131).

In jüngeren Studien wird teilweise die Arbeitsfähigkeit als Therapieziel miterfasst.

Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie

Klinische Parameter zur sind u. a.:

- subjektive Einschätzung des Patienten
- subjektive Einschätzung des Arztes
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke) (ggf. ergänzend erfasst durch Arthrosonographie)

- Dauer / Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z. B. Morgensteifigkeit)
- Gesundheits-bezogene Lebensqualität (z.B. SF-36) incl. Fatigue
- Funktionsstatus (z. B. FFbH – Funktions-Fragebogen Hannover, s. Anhang 9.3)

Laborparameter – radiologische Befunde

- akute Phase Parameter (BSG, CRP)
- Blutbild (Besserung einer Anämie)
- radiologische Progression mittels konventioneller Röntgenbilder

Die Krankheitsaktivität soll regelmäßig mittels Kompositscore (z. B. DAS28, SDAI oder CDAI) erfasst und dokumentiert werden.



Neben dem klinischen Bild und serologischen Parametern gibt insbesondere der Verlauf bildmorphologisch fassbarer Veränderungen (z. B. Synovialitis, Tendovaginitis, Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung) Auskunft über die Effektivität der Therapie und ggf. die Notwendigkeit einer Therapieänderung. Aus diesem Grund wird ergänzend zur klinischen Evaluation der zusätzliche Einsatz bildgebender Verfahren empfohlen (in der Regel Arthrosonographie und konventionelle Röntgenbilder, ggf. auch MRT) (132, 133). Arthrosonographie und auch MRT erlauben eine ergänzende Beurteilung des Ausmaßes und der Aktivität der Synovialitis, die konventionelle radiologische Bildgebung gibt Hinweise auf den eingetretenen Schaden.

Ergänzend können zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bildmorphologische Verfahren (z. B. Sonographie) eingesetzt werden.



Bei deutlich aktiver Erkrankung werden nach sechs und zwölf Monaten, danach jährlich, nativ-radiologische Kontrollen empfohlen (134). Kurzfristigere Kontrollen zeigen meist keine signifikanten Änderungen und sind deshalb für die Therapieentscheidung wenig hilfreich.

Zur Beurteilung des Langzeitoutcomes eignen sich die regelmäßige Erfassung des Funktionsstatus und die radiologische Progression.



4.5 Treat-to-Target

In den letzten Jahren wurde für die Behandlung der RA die Effektivität der zielgerichteten Therapie (Treat-to-Target) in zahlreichen Studien belegt. Sie ist heute das Therapiekonzept der RA von der Diagnose an. Ziel der Therapie ist die Krankheitsremission gemessen mit einem validierten Instrument (siehe Kap. 9.4 und 0).

Eine Reihe von Strategiestudien untersuchte eine auf ein Ziel (in der Regel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität) ausgerichtete Abfolge therapeutischer Modalitäten. Es lassen sich zusammenfassend aus diesen Studien folgende Schlüsse ableiten: Erhalten RA-Patienten eine intensive Betreuung mit regelmäßiger Anpassung der Therapie gemäß dem vorgegebenen Ziel, so erreichen sie dieses Ziel (z. B. Remission) häufiger als Patienten, die eine Standardversorgung erhalten (127, 128, 135). Zur Beurteilung des Ziels reichen aus klinischen Variablen und Laborbefunden bestehende Scores wie z. B. DAS28 aus (136), zusätzliche Ultraschalluntersuchungen zur Erfassung einer subklinischen Synovitis führen nicht zu einem besseren klinischen Ergebnis (136, 137).

Viele Strategie-Studien mit Vergleich von bDMARD (biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, sog. biologische Basistherapeutika) und csDMARD (in der Regel MTX) zeigen statistisch signifikant bessere Ergebnisse für die bDMARD-Gruppen (Beispiele: (135, 138, 139)). Dieser Vorteil ist jedoch nicht in allen ERA-RCTs zu sehen (140).

Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategiestudien ist sicherlich, dass sich – unabhängig von den jeweils gewählten Therapiesequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z. B. DAS28-Remission) und die Therapieeskalation bei Verfehlen dieses Ziels als erfolgreich erwiesen hat. In Einklang damit zeigte eine Studie im englischen Gesundheitssystem eine Überlegenheit in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion und Struktur für die intensive monatliche Betreuung mit fixem Therapieablauf gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung, ohne Mehrkosten zu erzeugen (128).

Ein optimales Zeitfenster für die Erfassung des Ansprechens bzw. des Therapieversagens lässt sich aus den Studien nicht ableiten. Die dort festgelegten Zeitintervalle zur Adaptation der Therapie schwanken zwischen zwei Wochen (139), vier Wochen (135, 138) und zwölf Wochen (136). Eine Überprüfung bezüglich notwendiger Therapieanpassung spätestens alle zwölf Wochen in der Routineversorgung ist praktikabel.

Wenn das Ziel der Therapie, die Remission, nach drei (spätestens sechs) Monaten nicht erreicht ist, soll die Therapie entsprechend angepasst werden.

↑↑

Nicht bei allen Patienten kann das Therapieziel Remission erreicht werden, die Prognose kann jedoch durch eine optimierte Therapie (Treat-to-Target) entscheidend verbessert werden. Hierzu zählen neben einem frühen Beginn eine konsequente Überprüfung des Ansprechens (siehe auch Kap. 4.4, 9.4, 9.6.1 und 9.6.2) und ggf. Modifizierung der Therapie in Form von Eskalation (bei noch nicht optimalem Ansprechen) bzw. Deeskalation (bei erreichter Remission). Nach 3 Monaten sollte in jedem Fall ein Ansprechen (ACR oder Eular-Response; 9.6.1./2) erkennbar sein, ansonsten sollte die Therapie bereits zu diesem Zeitpunkt umgestellt werden.

Ein Teil der Patienten mit früher RA konnte nach über mindestens sechs Monate anhaltender Remission die csDMARD- und/oder bDMARD-Therapie reduzieren bzw. absetzen, wobei der Anteil an Patienten mit anhaltender Remission ohne Medikamente (sustained drug-free remission) nach bDMARD größer war als nach csDMARD (135, 140). Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der csDMARD-Therapie (141, 142). In beiden Studien ist der Effekt der Immunmodulation eindeutig: Werden bei Patienten, die bereits seit fünf Jahren eine Therapie mit csDMARDs erhalten, diese abgesetzt, erleiden 38% innerhalb eines Jahres ein Rezidiv verglichen mit 22% der Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wird (142). Im Durchschnitt verbleibt ein Patient ca. zehn Monate auf einer bestimmten csDMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wird (für bDMARD liegen diesbezüglich noch keine genauen Zahlen vor). Häufige Ursachen für das Umsetzen

des csDMARD sind ein Wirkverlust und/oder unerwünschte Wirkungen (143, 144). Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet (144-146).

Eine Beendigung der Therapie aus dem Grund „Heilung“ ist selten möglich. Wenn bei eingetretener Remission ein DMARD-Reduzierungsversuch unternommen wird, ist hierunter eine engmaschige Kontrolle erforderlich.

4.6 Komorbiditäten

Die Prognose von Patienten mit chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird wesentlich durch Komorbiditäten mitbestimmt. Sie treten in Koinzidenz mit der RA auf, sind Manifestationen oder Konsequenzen der Erkrankung oder Komplikationen der Therapie. Sie haben ihrerseits Einfluss auf die gewählte Therapie.

Bereits zu Beginn der RA konnte eine Prävalenz von 32%, nach 15 Jahren Krankheitsdauer eine Prävalenz von 81% nachgewiesen werden (147).

In der Kerndokumentation der Deutschen Kooperativen Rheumazentren von 2012 findet sich die folgende Häufigkeit bei Patienten mit etablierter RA:

Arterielle Hypertonie 36%, degenerative Gelenkerkrankungen 23% degenerative Wirbelsäulenerkrankungen, 18%, Osteoporose, 18%, Schilddrüsenerkrankungen, 13% Herzerkrankungen, 12%, Diabetes mellitus, 11%, Fettstoffwechselstörung und Atemwegs- sowie Lungenerkrankung jeweils 10%, Gastritis- oder Ulkusanamnese 9%, Nierenerkrankung 7%, Malignome 6%, Depressionen 6%.

Die kardiovaskuläre Komorbidität von RA Patienten ist um das 1,5- bis 2-fache erhöht und vergleichbar dem anderer chronischer Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus. Das Risiko einer Herzinsuffizienz bei RA ist verdoppelt. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind damit auch die häufigste Todesursache bei einer RA (148).

Eher durch den Krankheitsprozess selbst bedingt ist die Zunahme interstitieller Lungenerkrankungen bei RA. Sie stellen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit RA dar (149).

Das Risiko für diese Folgeerkrankungen ist an die Schwere der Erkrankung und an die Kontrolle der Krankheitsaktivität gekoppelt. So sind vermeidbare schwere, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit hochaktiver RA nahezu verdoppelt im Vergleich zur Normalbevölkerung (150). Durch einen frühen Einsatz von DMARDs kommt es zu einer Risikoreduktion von Komorbiditäten (13).

5 Medikamentöse Therapie

5.1 Antirheumatika – DMARDs

Unter DMARDs wird eine Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die über symptomatische Effekte hinaus, krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen anders als eine symptomatische Therapie (wie z.B. mit NSAR (151)) einer Gelenkzerstörung vorbeugen, bzw. diese zumindest verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke erhalten. Die klinisch erkennbare Wirkungsamkeit nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt verzögert ein, der Zeitraum bis zur vollen Wirkung beträgt abhängig von der verwendeten Substanz und dem individuellen Ansprechen 4-16 Wochen.

Zur Gruppe der DMARDs gehören:

- csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs,
- tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs und
- bDMARDs: biologische DMARDs.

Bei den bDMARDs werden unterschieden:

- boDMARDs: Originalpräparate
- bsDMARDs: Biosimilars

Tabelle 4 enthält die zusammengefassten Informationen zu den zum Zeitpunkt des Erscheinens der Leitlinie in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Substanzen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind in den Therapieüberwachungsempfehlungen der DGRh zusammengefasst. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen dort auch für alle Substanzen entsprechende Patienteninformationsbögen zur Verfügung: (<https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapie%C3%BCberwachung/Therapie%C3%BCberwachungsb%C3%B6gen.html>).

Tabelle 4: Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Wirkstoff	Klasse	Präparate/Handelsnamen	Studien frühe RA (Mono/Kombi)
Abatacept	bDMARD	Orencia (boDMARD)	Westhovens 2009 (152), Emery 2015 (153)
Adalimumab	bDMARD	Humira (boDMARD), Amgevita (bsDMARD), Hulio (bsDMARD), Hyrimoz (bsDMARD) Imraldi (bsDMARD)	Breedveld 2006 (154), Bejarano 2008 (155), Takeuchi 2014 (156)
Anakinra	bDMARD	Kineret, (boDMARD)	Keine
Certolizumab	bDMARD	Cimzia (boDMARD)	Atsumi 2016 (157), Emery 2017 (158)
Etanercept (bDMARD)	bDMARD	Enbrel (boDMARD), Benepali (bsDMARD), Erelzi (bsDMARD)	Bathon 2000 (159), Emery 2008 (160)
Golimumab (bDMARD)	bDMARD	Simponi (boDMARD)	Emery 2009 (161)
Infliximab (bDMARD)	bDMARD	Remicade (boDMARD), Flixabi (bsDMARD), Inflectra (bsDMARD), Remsima (bsDMARD)	St. Clair 2004 (162)
Rituximab	bDMARD	Mabthera (boDMARD), Rixathon (bsDMARD), Truxima (bsDMARD)	Tak 2011 (163)
Sarilumab (bDMARD)	bDMARD	Kevzara (boDMARD)	keine
Tocilizumab	bDMARD	Ro-Actemra (boDMARD)	Burmester 2016 (164), Bijlsma 2016 (135)
Azathioprin	csDMARD	Azafalk, Azaimun, Azamedac Aza-Q, Azathioprin, Colinsan, Imurek	Keine
Cyclosporin	csDMARD	Cicloral, Ciclosporin, Immunosporin, Sandimmun	Hetland 2006 (165), Hetland 2008 (166)

Wirkstoff	Klasse	Präparate/Handelsnamen	Studien frühe RA (Mono/Kombi)
Hydroxychloroquin Chloroquin (Antimalariamittel)	csDMARD	Quensyl Resochin, Weimerquin	van Jaarsveld 2000 (113), van der Heijde 1989 (167), Möttönen 1999 (168), Landewe 1994 (169)
Leflunomid	csDMARD	Arava, Leflunomid	Keine
Methotrexat (MTX)	csDMARD	Lantarel, Metex, Methotrexat, MTX	van der Heijde 1989 (167), Möttönen 1999 (168), Proudman 2000 (170), Bathon 2000 (159), Haagsma 1997 (171), Dougados 1999 (172), Boers 1997 (173), Breedveld 2006 (154), Bejarano 2008 (155), Emery 2008 (160), Westhovens 2009 (152), St. Clair 2004 (162), Emery 2009 (161), Hetland 2006 (165), Van Vollenhoven 2009 (174) SWEFOT + diverse weitere (s. oben, fast alle mit Methotrexat [MTX] gelaufen)
Sulfasalazin	csDMARD	Azulfidine, Colo-Pleon, Pleon, Sulfasalazin	van Jaarsveld 2000 (113), Möttönen 1999 (168), Proudman 2000 (170), Haagsma 1997 (171), Dougados 1999 (172), Boers 1997 (173), Hannonen 1993 (175)
Baricitinib	tsDMARD	Olumiant	Fleischmann 2017 (176)
Tofacitinib	tsDMARD	Xeljanz	Fleischmann 2016 (177), Lee 2014 (178)

Die Wirksamkeit von DMARDs im Vergleich zu Placebo ist in älteren Studien belegt (179-186), heute verbieten ethische Gründe eine reine Placebo-Kontrollgruppe. Eine bereits 1990 veröffentlichte Metaanalyse untersuchte die Wirksamkeit von sechs DMARDs anhand der Anzahl geschwollener Gelenke, der Griffstärke und der BSG; alle Substanzen waren der reinen Placebogabe überlegen (143). Der vermehrte Gebrauch von DMARDs ist eng mit besseren Werten des „long-term disability index“ korreliert (187). Für Methotrexat und in stärkerem Ausmaß für bDMARDs gibt es Anhaltspunkte, dass die Mortalität von Patienten mit RA gesenkt wird (13, 188, 189).

Die folgenden Aussagen zu Therapien beruhen so weit wie möglich auf randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (ERA).

5.1.1 DMARD–Monotherapie

Unter den csDMARD in der Monotherapie ist Methotrexat seitens der Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen (171, 172, 190-192). Als Starttherapie führt Methotrexat in 20-30% der Fälle zu einer DAS-Remission (152, 154, 160, 174). Bei zusätzlicher Verwendung von Corticoiden kann nach 16 Wochen eine Remissionsrate von 74%, nach einem Jahr eine von 60,2% erreicht werden (193).

Das in Deutschland am zweithäufigsten verwendete csDMARD Leflunomid wurde bei Patienten mit ERA nicht gezielt untersucht, zum Wirksamkeitsnachweis bei RA in späteren Stadien liegen vier vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vor (194-197).

Danach folgen als csDMARD Sulfasalazin und Cyclosporin A. Schlechter wirksam sind Antilmalariamittel, wobei hier differenzierte Aussagen aufgrund des Alters der Studien und damit der Endpunktauswahl und Qualität unsicherer werden.

Die früher verwendeten Goldpräparate Natriumaurothiomalat und Auranofin waren zwar wirksam und sind in Deutschland noch zugelassen, werden aber nicht mehr vertrieben (deshalb nicht aufgelistet).

Ein kontrollierter Vergleich von Methotrexat mit den anderen csDMARDs in der Erstlinientherapie fehlt. Im Vergleich der Monotherapie mit Methotrexat und den bDMARDs Etanercept oder Adalimumab zeigen sich Remissionsraten in ähnlicher Höhe, bei vergleichbarer Verträglichkeit verhindert Methotrexat die radiologische Progression jedoch weniger (154, 159, 198, 199). Hingegen zeigt sich das auf Interleukin-6-Blockade beruhende bDMARD Tocilizumab in Monotherapie im Vergleich zu Methotrexat auch klinisch überlegen (135, 164), ebenso die tsDMARDs Baricitinib und Tofacitinib (176, 177).

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Daten bei ERA zeigte sich in einer großen systematischen Übersichtsarbeit, die nicht auf ERA beschränkt war (200), kein csDMARD oder bDMARD in der Monotherapie im Vergleich zu den anderen eindeutig überlegen in Bezug auf die klinische Wirksamkeit. In dieser Arbeit waren bDMARD gegenüber csDMARD in Bezug auf den radiologischen Outcome vorteilhaft, außerdem war die Kombination bDMARD+Methotrexat der cs-DMARD-Monotherapie überlegen.

Methotrexat soll als erstes csDMARD in der Monotherapie eingesetzt werden.	↑↑
---	----

5.1.2 DMARD-Kombinationstherapie

Unter Kombinationstherapie wird der gleichzeitige Einsatz von zwei oder mehreren csDMARD (meist noch ergänzt um ein Corticoid) oder auch der verknüpfte Einsatz eines bDMARD oder tsDMARD mit einem oder mehreren csDMARD verstanden.

In klinischen Studien wurden fast ausnahmslos Kombinationen mit Methotrexat untersucht. Kombinationen von Methotrexat mit Sulfasalazin oder Cyclosporin A sind in Einzelstudien der Monotherapie mit Methotrexat allenfalls geringgradig klinisch und radiologisch überlegen ohne eindeutige Hinweise auf schlechtere Verträglichkeit (165, 170-172, 201-203). In einer prospektiven randomisierten Studie mit offenem Design zeigten die Kombinationen Methotrexat & Sulfasalazin und Methotrexat & Leflunomid im Vergleich zu Methotrexat mono (in allen drei Gruppen in Kombination mit Prednisolon) keine Vorteile (193).

bDMARDs wurden in klinischen Studien meist in Kombination mit Methotrexat gegen eine Monotherapie mit Methotrexat verglichen. Hiervon sind Studien bei Methotrexat-Versagern abzugrenzen; diese entsprechen eher Placebo-Studien.

Die Kombination Adalimumab & Methotrexat ist gegenüber Monotherapien mit Adalimumab oder Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (154, 155, 199). Abatacept & Methotrexat und Infliximab & Methotrexat sind gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und ähnlich verträglich (152, 162, 204, 205). Die Kombination Infliximab & Methotrexat ist gegenüber der Kombination Sulfasalazin & Hydroxychloroquin & Methotrexat klinisch besser wirksam und besser verträglich (174). Die Kombination Etanercept & Methotrexat ist gegenüber Methotrexat klinisch und radiologisch besser wirksam und besser verträglich (160, 206). Ebenso haben sich die Kombinationen Certolizumab & Methotrexat (158) und Tocilizumab & Methotrexat (135, 164) klinisch, funktionell und radiologisch gegenüber Methotrexat als überlegen erwiesen.

Auch die beiden tsDMARDs Baricitinib (176) und Tofacitinib (177) zeigten sich in Kombination mit Methotrexat gegenüber Methotrexat-Monotherapie klinisch, funktionell und radiologisch überlegen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit bei Patienten mit ERA zeigte sich der Vorteil einer Kombinationsbehandlung gegenüber Methotrexat-Monotherapie als statistisch signifikant in Bezug auf die Remissionsrate (207). Dabei wurden Studien mit unterschiedlichen Behandlungsregimen in unterschiedlichen Therapiesituationen (darunter auch Strategievergleiche, s. u.) gepoolt.

Umfassendere und dem teils widersprechende Daten liegen für RA-Patienten jeglicher Krankheitsdauer vor: Eine systematische Übersichtsarbeit (208) sieht die initiale Methotrexat-Monotherapie gegenüber csDMARD-Kombinationen insgesamt als überlegen an, jedoch bei Monotherapieversagern eine nicht eindeutige Datenlage. In einer großen systematischen Übersichtsarbeit (200) konnte bei Therapieversagen der Monotherapie eine generelle Überlegenheit der Kombinationsbehandlung gesehen werden, ohne dass eine spezifische Kombination als überlegen identifiziert werden konnte. In einem Cochrane-Review (209) zeigten alle Biologika außer Anakinra vergleichbar gute Wirksamkeit und Adalimumab, Rituximab sowie Etanercept eine bessere Verträglichkeit als andere Biologika.

In der Kombination von DMARDs soll Methotrexat enthalten sein.

↑↑

5.1.3 DMARD-Therapiestrategien

Die wichtigste Erkenntnis aus den Strategiestudien ist sicherlich, dass sich – unabhängig von den jeweils gewählten Therapie-Sequenzen – das Prinzip der engen Kontrolle der Krankheitsaktivität mit festem Therapieziel (z. B. DAS28-Remission) und die Therapieeskalation bei Verfehlen dieses Ziels als erfolgreich erwiesen hat (siehe Kap 4.5). Dies ist für einen Verlauf von bis zu zehn Jahren gezeigt (108). Eine frühe Kombinationsbehandlung im Rahmen eines komplexen Therapiekonzeptes verhindert gegenüber der Monotherapie bzw. Sequenztherapie weitgehend die radiologische Progression (101, 127, 140, 168, 173). Es gibt auch Hinweise auf klinische Überlegenheit (210, 211), allerdings ohne optimierten Einsatz von Glucocorticoiden. Methotrexat ist unter den csDMARDs für den Therapiebeginn als Kombinationspartner oder

Monotherapeutikum zu bevorzugen, da seine Wirkung schnell einsetzt (168, 173, 190). Dieser Effekt wird durch eine Step-down-Behandlung mit Corticosteroiden verstärkt (101, 127, 173, 212).

In Einklang damit zeigte eine Studie im englischen Gesundheitssystem eine Überlegenheit in den Endpunktkategorien Klinik, Funktion und Struktur für die intensive monatliche Betreuung mit fixem Therapieschema gegenüber der quartalsweisen Regelversorgung ohne Mehrkosten (128). Bei inkompletter Response auf csDMARD zeigte eine nachfolgende bDMARD- oder tsDMARD-Therapie in einem systematischen Review eine klinisch relevante Besserung in Bezug auf ACR 50-Response (9.7.1), Funktionsstatus und Remissionsrate (209).

Bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine csDMARD-Therapie ansprechen, soll ein bDMARD oder tsDMARD als Kombinationspartner eingesetzt werden.	↑↑
---	----

5.1.4 Wahl des ersten DMARD

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen csDMARDs für die ERA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit csDMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexattherapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (171, 172, 190-192, 213-215). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z. B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), ist ein guter Therapieerfolg auch mit anderen csDMARD erreichbar (siehe S2e Leitlinie DGRh, Fiehn 2018 (216)).

5.1.5 Therapiesicherheit

5.1.5.1 Toxizität

Zur Toxizität von csDMARDs liegen zwei Metaanalysen von Felson vor, welche 79 Studien mit insgesamt 149 Behandlungsgruppen umfassen (143, 217). Danach bricht im Verlauf eines Jahres nahezu ein Drittel der Patienten (30,3%) die Therapie mit csDMARD ab. Bei der Hälfte ist Toxizität die Ursache. In der kombinierten Nutzen-Risiko Analyse geht Hydroxychloroquin mit der geringsten Toxizität einher bei allerdings nur moderater Wirksamkeit. Für Methotrexat ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis am besten. Sulphasalazin reicht vom Nutzen nahe an Methotrexat heran, geht aber mit einer geringfügig höheren Toxizität einher.

Folsäure (1 mg/Tag) und Folinsäure (2,5 mg/Woche) verringern die Häufigkeit von Leberwerterhöhungen unter Methotrexat und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen (218). Dies wird durch eine Metaanalyse bestätigt, in der bei einer Folsäure-Dosis von ≤ 7 mg/Woche zusätzlich auch eine signifikante Reduzierung von Übelkeit und gastrointestinalen Nebenwirkungen ermittelt wurde (219).

Für Leflunomid liegen deutlich weniger Daten bezüglich möglicher Störeffekte vor, insbesondere bezüglich der Langzeitanwendung. Ein nicht auf die ERA fokussierter systematischer Review mit Vergleich der Sicherheit bei Leflunomid und Methotrexat zeigt mehr Leberwertanstiege unter Leflunomid, mehr gastrointestinale Nebenwirkungen unter Methotrexat bei sonst vergleichbarer Sicherheit (220).

Bei einer Therapie mit bDMARD und tsDMARD ist mit einem leicht erhöhten Infektionsrisiko zu rechnen. Schwere Infektionen treten etwa in 1% auf (209), können im Einzelfall aber ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen (13, 221). In einer weiteren Metaanalyse wurde für die gesamte Gruppe der bDMARDs ein etwas höheres Risiko für schwere Infektionen im Vergleich zu csDMARDs bestätigt, zwischen den einzelnen Substanzen zeigten sich keine relevanten Unterschiede (222). Ein erhöhtes Risiko für Reaktivierung von Tuberkulose wurde in dieser Metaanalyse für die TNF-Inhibitoren bestätigt. Ein erhöhtes Risiko für Perforationen im unteren Gastrointestinaltrakt unter Tocilizumab im Vergleich zu csDMARD und anderen bDMARDs mit einer Inzidenzrate von 2,7 vs. 0,2-0,6/1000 Patientenjahre wurde in einer Kohortenstudie gezeigt (223).

Es ist besonders zu beachten, dass bei operativen Eingriffen wegen eines möglicherweise erhöhten Infektionsrisikos und Wundheilungsstörungen Therapiepausen mit substanzbezogen unterschiedlicher Dauer nötig sein können. Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf die Empfehlungen der DGRh verwiesen (224).

Unter immunsuppressiver Therapie soll das erhöhte Infektionsrisiko der Patienten beachtet werden.

↑↑

Tabelle 5: Checkliste vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie

- Abschätzung des individuellen vorbestehenden Infektionsrisikos (wichtigste Risikofaktoren Alter, Krankheitsaktivität, Glucocorticoid-Therapie, Ko-/Multimorbidität, frühere schwere Infektionen)
- Aktualisierung des Impfstatus gemäß STIKO-Empfehlungen (obligatorisch Influenza, Pneumokokken, Tetanus – einmalig in Kombi mit Diphtherie/Pertussis). Auf ausreichenden Impfschutz ist auch während der Therapie zu achten (z. B. jährliche Influenza-Impfung).
- Screening auf latente Tuberkulose und Hepatitis B (bei tsDMARD und bDMARD)
- Zusätzliches Screening je nach individueller Anamnese (z. B. HIV)
- Einleitung einer Schutztherapie bei positivem Ausfall dieses Screenings (Tuberkulostatika bzw. antivirale Therapie)
- Aufklärung des Patienten bezüglich des erhöhten Infektionsrisikos und ggf. nötiger Therapiepausen
- Aushändigung von substanzbezogenem Informationsmaterial (siehe Kap. 4.1)

5.1.5.2 Spätschäden

Bei der Auswahl der geeigneten Substanz aus der Gruppe der DMARDs muss das Risiko einer unkontrollierten Krankheitsaktivität, welche zu weiteren Schäden führen kann, gegenüber dem Risiko kumulativer oder später Toxizität der Arzneimittel abgewogen werden.

Das Risiko der Entwicklung von Malignomen unter Therapie mit Immunsuppressiva ist Gegenstand von Beobachtungsstudien, die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung verschiedener Einflussgrößen zu interpretieren: Patienten mit RA erhalten im Verlaufe ihrer Erkrankung unterschiedlichste DMARDs und NSAR und das Risiko bestimmter Malignome scheint bereits durch die Erkrankung als solche erhöht (225-227) und ist darüber hinaus mit dem Schweregrad der RA korreliert (228).

In einer Meta-Analyse von RCTs mit TNF-Inhibitoren wurde eine dosisabhängig erhöhte Rate an Malignomen gesehen (221). Andere Metaanalysen (209, 222, 229) und Daten aus großen europäischen Registern (230, 231) haben eine Malignom-Häufung unter bDMARDs nicht bestätigt. Sicherheitsbedenken sind heute kein Grund mehr, bDMARDs erst nach csDMARDs einzusetzen, da letztere nicht risikoärmer einzuschätzen sind.

Informieren Sie Ihre Patienten über unerwünschte Wirkungen der medizinischen Therapie und händigen Sie Informationsmaterial aus.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

Überwachen Sie die Therapie ihrer Patienten im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen (s. Therapieüberwachungsbögen).	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Zur Behandlung eines Patienten mit früher rheumatoider Arthritis gehört ein ausreichender Impfschutz gemäß den STIKO-Empfehlungen.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

5.2 Glucocorticoide (GC)

Die GC-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung in der Behandlung der ERA bewährt (232). Der Effekt setzt in der Regel rasch ein. Daher ist die überbrückende Gabe von GC eine Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der Effekt der csDMARDs einsetzt. Der symptomatische Effekt von GC ist dem von NSAR überlegen (233, 234). Als optimale GC-Startdosis haben sich in mehreren Studien täglich 30 mg Prednisolon erwiesen (193, 235); bisher ist aber nicht systematisch untersucht, ob bei niedrigerer Krankheitsaktivität ein ausreichender Effekt nicht auch mit 10 mg oder 20 mg erreicht werden kann. Die Startdosis kann daher individuell in einem Bereich von 10 und 30 mg Prednisolon pro Tag gewählt werden. Innerhalb von acht Wochen sollte in den Low-Dose-Bereich ($\leq 7,5$ mg Prednisolon/d) reduziert werden (193).

Für Patienten mit ERA ohne vorherige Therapie mit csDMARDs ist beschrieben, dass der symptomlindernde Effekt von GC im Laufe der Zeit nachlässt, so dass nach einem Jahr gegenüber den Patienten, die keine GC erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtfunktionalität feststellbar ist.

Ein Modified-Release-Prednisolon mit abendlicher Einnahme und nächtlicher Wirkstofffreisetzung führt im Vergleich zur Standard-Prednisolon-Gabe bei gleicher Dosierung zu einer signifikanten Verringerung der Morgensteifigkeit und kann deshalb bei Patienten, bei denen dieser Befund im Vordergrund steht, eine sinnvolle Alternative darstellen (236).

Nach zu schnellem Absetzen von GC besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes (237).

Bis zum Erreichen der Wirkung einer csDMARD-Therapie soll die Krankheitsaktivität mit einer Glukokortikoid-Therapie unterdrückt werden.

↑↑

Überschreiten Sie eine Startdosis von 30 mg Prednisolon-Äquivalent nur in Ausnahmefällen.

☑

5.2.1 Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der GC-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird (238), konnte bisher kein objektivierbarer Langzeiteffekt nachgewiesen werden. Studien, welche den HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 9.2) (239) zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen „step-down“-GC-Gabe (173). Die Verbesserung der HAQ-Werte, die durch die zusätzliche Gabe von GC erreicht wird, ist nach einem Jahr nicht mehr signifikant; nach 15 Monaten lässt sich kein Unterschied mehr nachweisen (240). Bisher ist keine kontrollierte Studie publiziert, die belegt, welche Auswirkungen eine GC-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat. Die aktuellen EULAR Empfehlungen raten unter Berücksichtigung der unerwünschten Langzeitwirkungen (s. 5.2.3), die begleitende GC-Therapie nach drei bzw. spätestens sechs Monaten zu beenden (241).

Reduzieren Sie die Glukokortikoiddosis innerhalb von acht Wochen in den Low-Dose-Bereich ($\leq 7,5$ mg/d Prednisolon) und beenden Sie diese Therapie nach drei bis sechs Monaten.

☑

5.2.2 Radiologische Progression

Oral verabreichte GC verzögern relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung. Nach Absetzen der GC schreitet die Progression der Gelenkzerstörung nach den Ergebnissen früherer, noch ohne bDMARD, tsDMARD und moderne Therapiestrategien durchgeführter Studien fort (238, 240, 242-244). Neuere Studien zeigen, dass sich der GC-Effekt vor allem im ersten Halbjahr manifestiert (245). Ein Zusatznutzen der GC ab dem zweiten Behandlungsjahr bei optimierter DMARD-Therapie konnte bisher in keiner Studie gezeigt werden.

5.2.3 Unerwünschte Wirkungen

Systematische Übersichtsarbeiten von RCTs mit RA-Patienten jeder Erkrankungsdauer belegen, dass unter GC-Therapie das Risiko für Frakturen, Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt (234, 243).

Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die GC-Therapie der RA weitere unerwünschte Wirkungen auslöst; hierzu gehören u. a. Katarakte und avaskuläre Nekrosen (246-248).

Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor (13, 249). Dabei muss man allerdings berücksichtigen, dass Patienten, die Glucocorticoide erhielten, möglicherweise schwerer krank waren.

Sowohl die kumulative als auch die durchschnittliche GC-Dosis sind unabhängige, starke Prädiktoren der unerwünschten Effekte (248). Als bedenklich gilt ein Tagesdosisebereich über 5 mg (250). Studien mit längerer Beobachtungsdauer wären erforderlich, um den kumulativen Effekt einer niedrig dosierten GC-Gabe und der intermittierenden Gabe beurteilen zu können.

Bei Beginn einer GC-Therapie mit $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent und einem voraussichtlichen Therapiezeitraum von mindestens drei Monaten sollte initial eine Knochendichtemessung erfolgen und eine Osteoporoseprophylaxe eingeleitet werden. Als Grundtherapie wird neben Maßnahmen zur Verminderung der Risikofaktoren eine Vitamin-D-Gabe empfohlen sowie eine ausreichende Zufuhr von Kalzium (s. Leitlinie des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften: [DVO-Leitlinie](http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf) (http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf))

Leiten Sie bei Beginn einer Glukokortikoidtherapie Maßnahmen zur Osteoporoseprophylaxe entsprechend der aktuellen DVO-Leitlinie ein.



5.2.4 Intraartikuläre Therapie

Die intraartikuläre GC-Gabe ist eine häufig angewandte Maßnahme, um eine schnelle, manchmal auch anhaltende Linderung von Beschwerden und Reduktion der Schwellungen einzelner Gelenke (target-joints) zu erzielen.

Intraartikuläre GC-Injektionen

- ermöglichen die lokale Therapie einzelner entzündeter Gelenke, bei minimalen unerwünschten systemischen Effekten
- können eine symptomatische Besserung während der Latenzzeit von DMARDs bewirken
- eignen sich zur Therapie besonders befallener einzelner Gelenke, wenn die Krankheitsaktivität insgesamt gut unter Kontrolle ist
- können zur Therapie von Mon-/Oligoarthritis herangezogen werden, wenn eine Therapie mit DMARDs nicht angemessen erscheint

Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zur intraartikulären Therapie vor. Langzeiteffekte bezüglich der Funktion oder der radiologischen Progression solcherart behandelter Gelenke sind nicht untersucht.

Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen. Nach den Ergebnissen einer großen retrospektiven Untersuchung in Frankreich ist die Infektion als Komplikation der intraartikulären GC-Injektion sehr selten (1:77.000) (251). Abpunktieren der Gelenkflüssigkeit vor GC-Injektion führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls (252). Die körperliche Schonung nach Injektion in das Kniegelenk verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (253). Nach Injektion in das Handgelenk ist Ruhigstellung jedoch ungünstig (254).

Differenzialdiagnostisch ist bei Entzündung einzelner Gelenke immer auch ein Empyem in Betracht zu ziehen.

Die Patienten sind über Maßnahmen zu informieren, die sie ergreifen sollen, wenn das Gelenk nicht zur Ruhe kommt.

Erwägen Sie für eine schnelle, manchmal auch anhaltende Besserung der Symptome in „Zielgelenken“ die intraartikuläre GC-Injektion.



5.3 Symptomatische analgetische Therapie

5.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden begleitend symptomatisch aufgrund ihrer schmerzlindernden Wirkung eingesetzt. Die am häufigsten eingesetzten nicht-selektiven NSAR sind Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen. Von den selektiven COX-2 (Cyclooxygenase-2)-Hemmern (Coxiben) sind gegenwärtig Celecoxib und Etoricoxib in Deutschland zugelassen. Das ebenfalls zugelassene Parecoxib spielt aufgrund der intravenösen Applikation keine Rolle in der Therapie der RA.

Es gibt Belege für eine gute Wirksamkeit der NSAR auf die Gelenkschmerzen der RA. Sie verringern die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne jedoch das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen (255, 256). Sie können ergänzend überbrückend bis zum Wirkungseintritt der DMARD-Therapie eingesetzt werden. Dabei ist die Wirksamkeit der selektiven COX-2-Hemmer mit der nicht-selektiver NSAR vergleichbar.

Die unerwünschten Wirkungen können ein wesentlicher limitierender Faktor einer Therapie mit nicht-selektiven NSAR oder selektiven COX-2-Hemmern sein. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind bestimmt durch die Dosis, die Halbwertszeit der einzelnen Substanzen, die Therapiedauer und durch bestimmte Risikofaktoren seitens der Patienten (257). Hiervon abhängig sollte die Wahl des NSAR ggf. in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor getroffen werden (257-259).

5.3.2 Nicht-Opioide

Auch Nicht-Opioideanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der frühen rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Es gibt Hinweise dafür, dass Paracetamol effektiv die Schmerzen bei Patienten mit RA lindern kann, jedoch in seiner Wirksamkeit den NSAR unterlegen ist (die durchgeführten Studien sind zum überwiegenden Teil alt und von mangelhafter methodischer Qualität (260-264)). Somit beschränkt sich der Einsatz von Paracetamol auf Ausnahmefälle, z.B. bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR.

5.3.3 Opioidanalgetika

Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten mit ERA. Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller bisher genannten symptomatischen Therapieoptionen gestellt werden; eine Kombination mit einem NSAR oder Nicht-Opioideanalgetika kann kurzzeitig (bis zu sechs Wochen) eingesetzt werden (265, 266).

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten mit ERA gerechtfertigt sein. Die Auswahl der einzelnen Substanzen sollte sich am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren. Nur starke Opiode übertreffen andere Arzneien hinsichtlich der Schmerzreduktion, resultieren aber in schlechterer Funktionstüchtigkeit (267).

Reduzieren Sie bei gutem Ansprechen auf die DMARD-Therapie die nicht-selektiven NSAR bzw. die selektiven COX-2-Hemmer soweit wie möglich.



6 Nicht-medikamentöse Interventionen in der multidisziplinären Behandlung

6.1 Physiotherapie

Die Physiotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung von Patienten mit RA, auch mit ERA. Zentrale Elemente der Physiotherapie sind Sport- bzw. Bewegungsprogramme und physikalische Therapie, bei denen die Behandlung individuell auf die jeweilige Situation des Patienten angepasst wird. Für die Therapiesteuerung sind die Krankheitsaktivität, das Krankheitsstadium des Patienten, das Ausmaß der körperlichen Einschränkungen und die Prognose maßgeblich.

Im Speziellen wird angestrebt, Schmerzen und Schwellungen zu lindern und Gelenkmobilität, Kraft und Ausdauer zu steigern, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (268).

Die im Folgenden dargestellte Evidenz bezieht sich ausschließlich auf RA, da keine explizite Evidenz für die physiotherapeutische Behandlung der ERA zur Verfügung steht. Die bestehende Evidenz lässt sich aber nach Einschätzung der Kommission sehr gut auf die frühe RA übertragen.

6.1.1 Bewegungstherapie und Sporttherapie

Schonung und Ruhe haben mehr negative als positive Folgen für die meisten Patienten mit RA (269) und können zu zunehmender Schwäche und funktioneller Beeinträchtigung führen; dem wirkt die Bewegungstherapie entgegen (270-272).

Bewegungs- bzw. Sporttherapie ist die planmäßige, gezielte Anwendung von Bewegungsübungen mit dem Ziel, Schäden an den Bewegungsorganen zu begegnen und funktionelle Defizite auszugleichen. Übungen im warmen Bewegungsbad werden gegenüber Trockenübungen von den Patienten subjektiv besser eingeschätzt mit entsprechend höherer Compliance. Allerdings verbesserten o.g. funktionelle Defizite sich bei beiden Verfahren ähnlich (273). Zum Erhalt der Gelenkfunktion, der Muskelkraft und der Beweglichkeit ist eine regelmäßige Physiotherapie über die Erstverordnung hinaus sinnvoll, sodass fortlaufende Behandlungen einen nachhaltigen Behandlungserfolg ermöglichen können.

Im Rahmen der Sporttherapie werden dynamische Trainingsprogramme mit dem Ziel durchgeführt, die negativen Effekte der RA mit muskulärer Kraft, Ausdauer und aerober Kapazität (Belastbarkeit) des Patienten auszugleichen. Spezielle regelmäßige Kraft und/oder Ausdauertrainingsprogramme können die Muskelkraft und den Grad der funktionellen und psychischen Beeinträchtigung verringern ohne negative Effekte auf Schmerz, Krankheitsaktivität oder strukturelle Gelenkveränderungen zu haben. Krafttraining ist im Vergleich zu Ausdauertraining in Bezug auf Lebensqualität und Funktion effektiver (274-280). Dabei sollte das Training individuell auf die Fähigkeiten und Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten (281) und vor allem supervidiert und regelmäßig durchgeführt werden (282, 283).

Darüber hinaus können personalisierte Physiotherapie (Einzelbehandlung mit Anleitung zum Selbstmanagement mit dem Fokus auf Bewegungsinterventionen) bzw. Bewegungsinterventionen wie Stretching, Kraft- und/oder Ausdauertraining, Training im Wasser oder Tai Chi zur Linderung von Fatigue beitragen (284-287).

Die langfristige Compliance für regelmäßige Bewegungsübungen und körperliche Aktivität wird durch persönlichen Kontakt zu Therapeuten und zur Gruppe gestärkt (288, 289).

Ihre Patienten sollten regelmäßig dynamische Bewegungsübungen und individuell abgestimmtes Kraft- und Ausdauertraining durchführen.	↑
--	---

Verordnen Sie allen Patienten mit Funktionseinschränkungen Physiotherapie.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

6.1.2 Physikalische Therapie

Obwohl die Balneotherapie zu den ältesten Therapieformen der RA gehört, ist die Evidenz zur Effektivität spärlich. Die Autoren von zwei systematischen Übersichtsarbeiten zu Balneotherapie konnten nur geringe Effekte für eine Wirksamkeit im Vergleich zu keiner Intervention nachweisen und auch keine spezielle Anwendung favorisieren (290, 291).

Geringe Evidenz (nur ein RCT) gibt es für die Effektivität von Massagetherapie im Arm- bzw. Schulterbereich. In der einzig eingeschlossenen Studie von Field et al. (2013; (292)) konnten signifikante Verbesserungen in Bezug auf Schmerz, Griffkraft und der Range of Motion (ROM) durch Massagen mit mittlerem Druck nachgewiesen werden.

Trotz empirisch guter lokaler symptomatischer Wirkung der Kälteapplikation für akut entzündete Gelenke wird in einer systematischen Übersichtsarbeit die Datenlage für die Beurteilung der Kältetherapie als unzureichend eingeschätzt (293). Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kältetherapie gegenüber lokalen Kälteanwendungen konnte in einer einfach verblindeten kontrollierten Studie nicht gesichert werden (294).

Auch für Wärmeapplikation sowie zur Elektro- oder Laser-Therapie werden die Daten in Übersichtsarbeiten als unzureichend oder widersprüchlich eingeschätzt (293, 295-297); begrenzte Hinweise existieren lediglich für den symptomatischen Effekt von Wachsenwendungen, transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) und Ultraschalltherapie (298). Es liegt ein Cochrane Review vor (295), der konventionelle TENS (C-TENS) und Akupunktur-like TENS (AL-TENS) miteinander und zu Placebo vergleicht. Es zeigt sich, dass AL-TENS gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung des Ruheschmerzes, nicht aber des Greif-Schmerzes erreichte. C-TENS hingegen führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Schmerzreduktion, aber zu einer größeren Zufriedenheit auf Seiten der Patienten. Die Studien sind sehr klein und methodisch von mittlerer Qualität.

6.2 Sport und körperliche Aktivität

Die positiven Effekte von Sport und Training sind neben dem Erhalt von Gelenkführung und Beweglichkeit in einer ausreichend kräftigen Muskulatur sowie der Wirkung auf den Gesamtorganismus zu sehen. Bei Empfehlungen zum Sport bzw. Training ist die individuelle Belastbarkeit auf jeden Fall zu berücksichtigen. Im akuten Schub sollten die Patienten ihre bisherige Sportart bzw. Bewegungsangebote schmerzadaptiert weiterführen. Regelmäßige Bewegungsangebote wie Kraft- und/oder Ausdauerprogramme, z.B. in Fitness-Studios oder Kurse in öffentlichen Bewegungsbädern, können zudem Schmerzen lindern und die Funktion verbessern (299).

Eine gute Möglichkeit, die körperliche Aktivität von Arthritis-Patienten zu erhöhen, kann Yoga sein. Hier gibt es gute Evidenz für positive Effekte in Bezug auf Lebensqualität sowie physische und psychische Aspekte (300-302).

Für Tai Chi dagegen ist die Evidenz inkonsistent. Es liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zu Tai Chi bei RA ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer vor (303, 304). In einem Review wird eine Verbesserung der Beweglichkeit gesehen (303).

Fördern Sie die Motivation Ihrer Patienten zu sportlicher Aktivität und Bewegung. Einschränkungen in Bezug auf bestimmte Sportarten sind nicht erforderlich.



6.3 Ergotherapie

Ergotherapie ist eine wichtige Säule in der Versorgung von Patienten mit einer ERA. In der Therapie werden individuell bedeutsame Alltagshandlungen geübt und ggf. Kompensationsstrategien erlernt, damit der Klient diese (wieder) bestmöglich ausführen kann; Hilfsmittel werden angepasst, der sichere Umgang mit ihnen trainiert und Adaptionen der persönlichen Umwelt (häuslich, ggf. beruflich) vorgenommen. Individuelle Beratung und Schulung (Arbeitsplatzberatung, Gelenkschulung) gehören bei drohender Einschränkung der Handfunktion, der Alltagsaktivitäten und/oder der beruflichen Tätigkeit zu einer klientenzentrierten, alltags- und betätigungsorientierten Ergotherapie. Ziel ist, Menschen mit früher RA dabei zu unterstützen, ihre Handlungsfähigkeit im Alltag, ihre gesellschaftliche sowie berufliche Teilhabe und ihre Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern.

Nach den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit liegt jedoch begrenzte Evidenz für den Nutzen einer umfassenden Ergotherapie bei Patienten mit RA vor, definiert als eine Verbesserung des Funktionsstatus (305, 306). Bei Analyse der Einzelmaßnahmen lässt sich allein für die Anleitung zum gelenkschonenden Verhalten ein Effekt belegen; auch hier ist verbesserte Funktionalität das Resultat. Lamb et al. (2015; (307)) zeigen in einer jüngeren randomisiert kontrollierten Studie auf, dass individuelle Übungsprogramme für die oberen Extremitäten die Handfunktionen positiv beeinflussen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Cima et al. (2013; (308)), die eine verbesserte Funktionalität und eine größere Handkraft durch Übungsprogramme nachweisen. Dogu et al. (2013; (309)) belegen, dass isometrische und isotonische Übungsprogramme nicht nur die Handkraft und -funktion verbessern, sondern auch die Krankheitsaktivität sowie Schmerzen vermindern. Der Nutzen von Gelenkschienen wird unterschiedlich beurteilt und ist nicht durch Studien hoher Qualität belegt (310). Es existieren Hinweise für einen begrenzten Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion. Orthesen sind individuell anzufertigen und nach Gebrauchskontrolle anzupassen.

In Bezug auf ergotherapeutische Interventionen am Arbeitsplatz weisen Baldwin et al. (2012; (311)) in einer über zwei Jahre angelegten randomisiert kontrollierten Studie verminderte krankheitsbedingte Einschränkungen am Arbeitsplatz sowie eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Verminderung von Schmerzen nach. Diese Ergebnisse werden durch Macedo et al. (2009; (312)) untermauert, deren Studienergebnisse nahelegen, dass arbeitsplatzbezogene Interventionen zum Erhalt der Erwerbstätigkeit beitragen und Arbeitsunfähigkeit verringern.

Alle Patienten mit Einschränkung der Handfunktion, der Alltagsaktivitäten und/oder der beruflichen Tätigkeit sollten Ergotherapie erhalten.	↑
--	---

6.4 Orthopädische Schuhversorgung

Neben der Beachtung von gutem Schuhwerk, welches ausreichend Komfort, Mobilität und Stabilität bietet, ist bei anhaltenden Fußbeschwerden unter geringer Krankheitsaktivität nach den Hilfsmittelrichtlinien die Verordnung von individuell angefertigten orthopädischen Schuheinlagen bzw. Schuhen durch fachkundige Verordner sinnvoll. Hierdurch können die Schmerzen und die Druckbelastung auf den Vorfuß reduziert werden (313-317). Eine eindeutige Verbesserung auf die Funktion des Fußes (Gangart und -geschwindigkeit) konnte nicht nachgewiesen werden (315, 318). Weiterhin ist nicht geklärt, inwieweit typische, im Verlauf neu auftretende bzw. die Progredienz bereits bestehender Fehlstellungen des Rück- oder Vorfußes protrahiert werden können.

Stellen Sie Ihre Patienten mit Fußbeschwerden trotz ansonsten ausreichender Therapie einem Spezialisten für fachgerechte Schuhversorgung vor.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

Bei Fußbeschwerden kann die adäquate Einlagen- bzw. Schuhversorgung zu einer Schmerzlinderung führen.	<input checked="" type="checkbox"/>
--	-------------------------------------

6.5 Psychologische Interventionen

Psychologische Interventionen sollen vor allem durch eine günstige Beeinflussung von psychischer Stabilität, körperlicher Aktivität, aktivem Coping-Stil und Stress die Verminderung von Schmerz, Behinderung und Krankheitsaktivität unterstützen. Wesentliche Formen im Rahmen von Selbsthilfeangeboten sowie Psychotherapie sind multimodale kognitiv-behaviorale Interventionen, Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigungsprogramme außerhalb und innerhalb der Patientenschulung (s. Kapitel 4.1). Psychologische Interventionen haben ihre Effektivität in zahlreichen Studien (RCTs und Meta-Analysen) nachgewiesen u. a. bzgl. Coping, Selbstwirksamkeit, körperliche Aktivität, Schmerz, Behinderung im Alltag und reduzierter Krankheitskosten (319-329).

Patienten sollten zur Senkung des Schmerzerlebens, zur Steigerung des Aktivitätsniveaus und zur Förderung der Krankheitsbewältigung psychotherapeutische Interventionen (insbesondere aus dem Bereich der kognitiven Verhaltenstherapie) erhalten.



7 Komplementäre Verfahren bei Rheumatoider Arthritis

7.1 Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Phytotherapie, Homöopathie, Diäten, Mind-Body-Medizin

Es liegen zwei ältere systematische Übersichtsarbeiten mit RCTs zur Anwendung der Akupunktur bei RA (ohne Differenzierung nach Erkrankungsdauer) vor (330, 331). Beide zeigten bei heterogener Studienlage keinen signifikanten Effekt bezüglich klinischer Endpunkte (meist Schmerzscores) gegenüber Placebo oder anderen Interventionen.

Zur Effektivität von TCM (traditionelle chinesische Medizin)-Kräutertherapien bei RA gibt es keine systematischen Übersichtsarbeiten. Kontrollierte Studien zu verschiedenen Rezepturen von nachvollziehbarer, höherer Qualität liegen aktuell weder aus dem Gebiet des Ayurveda noch der TCM vor. Eine systematische Übersichtsarbeit zur ayurvedischen Behandlung bei RA sieht keine ausreichende Evidenz für einen Nutzenbeleg (332).

Zur Anwendung von Phytotherapeutika bei RA liegen zwei ausführliche systematische Übersichtsarbeiten vor (333, 334). Da für die meisten pflanzlichen Arzneien/Wirkstoffe entweder nur einzelne oder zwei Studien vorlagen, wurde die Evidenzlage als kritisch bewertet. Auch die Studienqualität und/oder die Probandenzahl waren meist nicht ausreichend. Die Analysen ergaben jedoch eine mögliche Evidenz (moderate Qualität) für Gamma-Linolensäure-haltige Öle (Nachtkerzenöl, Johannisbeer-, Borretsch-Samenöl) zur Symptomlinderung. Unerwünschte Nebenwirkungen bei Einnahme solcher Öle waren im Vergleich zu Placebo nicht signifikant.

Einen Spezialfall stellt die Dreiflügelfrucht (*Tripterygium Wilfordii* HOOK.F. (TwHF)) dar, die in China sehr verbreitet zur Behandlung der RA eingesetzt wird. Sie wird in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und zunehmend auch zur Behandlung der RA eingenommen. In Deutschland ist die Dreiflügelfrucht nicht als Arznei zugelassen. Die Studienlage ist unzureichend und beschränkt sich fast ausschließlich auf China mit schlechter zugrunde liegender Studienqualität. Zurzeit liegen zwei Metaanalysen vor (335, 336). TwHF wurde einerseits ergänzend zu Methotrexat verabreicht und soll zusätzlich Symptomlinderung bewirkt haben, nur eine der Studien war von guter Qualität. Andere Studien verglichen TwHF mit konventioneller Medikation: im direkten Vergleich war TwHF Sulfasalazin und Placebo überlegen, im indirekten Vergleich noch anderen Entzündungshemmern oder Immunmodulatoren. Die Dreiflügelfrucht ist eine Giftpflanze, also nicht frei von unerwünschten Wirkungen, diese bleiben jedoch im Allgemeinen hinter denen der synthetischen DMARDs zurück (337).

Zu einer homöopathischen Behandlungsoption bei RA liegt ein fünfarmiges, doppelblindes RCT von hoher Qualität vor (338). Ergebnis der Studie war, dass einzig die homöopathische Konsultation einen nicht unerheblichen statistisch relevanten positiven Einfluss auf die RA (DAS28, Schwellung, Schmerz, Stimmung) aufweisen konnte.

Eine Aussage über die Wirksamkeit spezieller Diäten bei RA ist wegen fehlender valider Evidenz nicht möglich. Ein Cochrane-Review liegt vor, die aufgenommenen Studien sind heterogen und z. T. schlecht berichtet (339).

Verfahren der Mind-Body-Medizin sind für die Behandlung der RA wenig beforscht. Eine Übersichtsarbeit (334) fand zwei RCTs zu Meditation und progressiver Muskelentspannung. Es zeigten sich keine überzeugenden Ergebnisse, aber auch keine Nebenwirkungen.

Für eine Anwendung spezieller komplementärer Verfahren (Akupunktur, traditionelle chinesische und indische Medizin, Diäten, Phytotherapie, Homöopathie, Mind-Body-Medizin) kann aufgrund mangelnder Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen werden.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

7.2 Nahrungsergänzungen

Jiang et al. 2016 beschreiben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit 18 RCTs zum Einfluss von Fischöl, i.e. marinen n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (n-3 PUFA) auf die Eikosanoid-Konzentration, davon fünf RCTs bei RA. Die Sub-Gruppenanalyse der RA-Studien ergab eine signifikante Reduktion von Leukotrien B4 (LTB4) unter Supplementierung (340). 2012 hatten Miles et al. 23 RCTs zu marinen mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei RA untersucht. Die Heterogenität (Dauer, Dosierung, Ölsorte etc.) der Studien ließ keine Metaanalyse zu, die Studienqualität (Jadad Score) war gut bis mittelgradig. Festgestellt wurde eine moderate Evidenz bei Verbesserung von Schmerz, Morgensteifigkeit, Gelenkschwellung und Krankheitsaktivität (341).

Es liegen zudem neuere einzelne RCTs zu marinen Ölen vor, die obige Ergebnisse bestätigen (z. B. Olendzki 2011) (342). Bei dem RCT von Proudman et al. 2015 konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Einnahme von 10 mL/d Fischöl (hohe Dosierung vs Minimaldosierung, doppelblind) ein Ansprechen (Remission, Response etc.) einer Triple-DMARD-Basistherapie bei neu aufgetretener RA signifikant verbessern konnte (343, 344).

Omega-3-Fettsäuren können Symptome der RA lindern.	<input checked="" type="checkbox"/>
---	-------------------------------------

8 Patientenleitlinie

Die Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ hat das Ziel, dass in Deutschland alle an einer RA Neuerkrankten innerhalb von sechs Wochen eine fachspezifische Versorgung erhalten. Über eine frühzeitige angemessene Versorgung können eine bessere Prognose und Lebensqualität der Betroffenen erreicht werden. Wichtig sind dabei ein rechtzeitiges Erkennen und Deuten von Krankheitszeichen und der frühzeitige Beginn einer spezifischen Therapie.

Begründung der Patientenversion der Leitlinie: Die vorliegende Patienteninformation dient dazu, Sie, die Patienten, verständlich über das Krankheitsbild, die diagnostischen Maßnahmen und die Therapiemöglichkeiten zu informieren. Mit diesen Informationen soll Ihnen die Möglichkeit gegeben werden, gemeinsam mit Ihrem Arzt aktiv an Ihrer Behandlung teilzuhaben. Die Patienteninformation basiert auf den Empfehlungen der Medizinischen Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, die von einer Expertengruppe verschiedener Fachrichtungen und Patientenvertretern systematisch entwickelt und wissenschaftlich begründet wurde.

Die wesentlichen Informationen dieser Leitlinie für Patienten ergeben sich aus der Beantwortung folgender vier Fragen: „Was bedeutet die Erkrankung für mich?“, „Was verbirgt sich hinter einer Rheumatiden Arthritis?“, „Was kann mein Arzt für mich tun?“ „Was kann ich selber tun?“.

8.1 Was bedeutet die Erkrankung für mich?

Bei Ihnen wurde die Diagnose Rheumatoide Arthritis (RA) gestellt. Wie sich diese Krankheit bei Ihnen auswirkt, wissen Sie selbst am besten. Typische Beschwerden sind eine Morgensteifigkeit meist der Fingergelenke mit Bewegungseinschränkungen und Kraftlosigkeit der Hände. Die Gelenke schmerzen infolge der Entzündung. Alltagstätigkeiten, die Ihnen bisher leicht gefallen sind, können nun auf einmal schwer fallen, wenn nicht sogar unmöglich werden. Im Laufe der Zeit können weitere Gelenke betroffen sein. Manchmal steht auch ein allgemeines Krankheitsgefühl im Vordergrund. All das kann Ihre Lebensqualität mehr oder weniger einschränken. Die Krankheit kann bei jedem Einzelnen sehr unterschiedlich verlaufen.

Die Leitlinie klärt die Ärzte über diese Frühsymptome auf, die genutzt werden um die Diagnose der Erkrankung zu sichern.

8.2 Was verbirgt sich hinter einer RA?

Das Krankheitsgeschehen und die Abläufe im Körper sind nicht einfach zu verstehen. Wir möchten Sie ermuntern, mehr darüber zu verstehen und zu wissen, weil Sie dann besser nachvollziehen können, wieso der Arzt Medikamente oder weiterführende Therapien, wie zum Beispiel Physiotherapie, Ergotherapie und andere, verordnet.

Bei einer RA handelt es sich

- a) um eine systemische, d. h. den ganzen Körper betreffende, Entzündung.
- b) Die Krankheit zeigt sich vor allem an den Gelenken.
- c) Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, d. h. lang andauernde Erkrankung, für die wir bisher keine Heilung kennen.
- d) Der Begriff „Rheumatoide Arthritis“ bedeutet „Gelenkentzündung, die zum rheumatischen Formenkreis gehört“. Eine frühere Bezeichnung lautete „chronische Polyarthritits“ (poly = viele, Arthritis = Gelenkentzündung).
- e) Die Erkrankung verläuft bei vielen Patienten schubweise, d. h. es kann entzündungsfreie Intervalle geben.
- f) Es handelt sich um die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung der Gelenke.
- g) Frühe RA bedeutet, dass häufig noch keine bleibenden Gelenkschäden aufgetreten sind.

8.2.1 Das Gelenk

Ein Gelenk ist die Verbindung zweier Knochen. Es besteht zumeist aus einem Gelenkkopf und einer Gelenkpfanne, die zueinander passen und gegeneinander beweglich sind. Mit den Gelenken sind die Bewegungen unseres Körpers überhaupt erst möglich. Die Gelenkflächen sind mit Knorpel überzogen, welcher als Gleitfläche und Stoßdämpfer zwischen den Knochen wirkt. Eine Gelenkkapsel umgibt das Gelenk. Die innere Schicht der Gelenkkapsel ist mit der Gelenkinnenhaut (Synovialis) überzogen, die die Synovialflüssigkeit herstellt, um das Gelenk „zu schmieren“.

8.2.2 Auslöser der RA

Die Ursache der RA ist bis heute nicht vollständig geklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Eine große Bedeutung hat im Krankheitsprozess unser Immunsystem, welches uns vor Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze etc.), Fremd- und Schadstoffen von außen, aber auch vor Fremd- und Schadstoffen aus dem eigenen Körper stammend (entartete Zellen, innere Keime), schützt. Die „Waffe“ unseres Immunsystems, um gefährliche Eindringlinge unschädlich zu machen, ist die Entzündung. In der Regel bemerken wir nichts von der Arbeit unseres Immunsystems, was ein Zeichen eines gut funktionierenden Immunsystems ist.

Bekannt ist, dass im Immunsystem, wenn auch sehr selten, Erkennungsfehler passieren können. Wenn unser Immunsystem nicht mehr zwischen „eigen“ und „fremd“ unterscheidet, dann bekämpft es mit der Waffe der Entzündung körpereigene Strukturen. Dies nennt man Autoimmunität. Im Falle der RA zeigt sich diese Autoimmunität an der Gelenkinnenhaut. Hier kommt es zu einer chronischen Entzündung.

8.2.3 Folgen einer unbehandelten RA

Bleibt eine RA unbehandelt, dann kann die chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut auf die umliegenden Strukturen wie Knorpel, Knochen und Weichteilgewebe übergreifen und diese zerstören. Knorpel und Knochen werden angegriffen, was Gelenkbewegungen sehr erschwert bis unmöglich macht. Die Folgen können Fehlstellungen der Gelenke und Verformungen sein. Die Gelenke verlieren unbehandelt im Verlaufe weniger Jahre ihre Funktion, was zu starken Beeinträchtigungen im Alltag führen kann.

8.2.4 Ziel der Therapie

Das Ziel der Therapie heißt „Remission“. Remission bedeutet, dass die Entzündung kontrolliert ist und es damit nicht zu weiteren Gelenkzerstörungen kommt. Dies bedeutet, dass die Krankheit unter Kontrolle ist und ruht. Dieses Therapieziel ist heute für viele Betroffene erreichbar.

8.2.5 So früh wie möglich zum Rheumatologen

Wird die Krankheit in den ersten sechs Monaten der Krankheitszeichen (Symptome) wie Gelenkschmerzen und vor allem Gelenkschwellungen sicher diagnostiziert und eine Basistherapie begonnen, besteht die beste Aussicht auf eine sog. Remission. In diesem Zeitraum sind die Gelenke durch die Entzündung noch nicht unwiderruflich angegriffen. Spätfolgen der rheumatoiden Arthritis – zerstörte Gelenke mit Funktionsverlust – können in diesem Zeitfenster am ehesten verhindert werden. Aber auch wenn die Erkrankung erst später diagnostiziert wird, ist eine sog. Basistherapie (siehe unten) dringend empfohlen.

8.2.6 Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognose)

Die Ausprägungen der RA zu Beginn und im Krankheitsverlauf sind individuell sehr unterschiedlich. Gerade am Anfang der Erkrankung ist der Verlauf für den einzelnen Patienten nur begrenzt vorhersagbar. Die Entzündung, das Vorliegen verschiedener Laborparameter (siehe Kap. 8.3.2.) sowie die Dauer bis zur Einleitung einer Basistherapie spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

8.3 Was kann mein Arzt für mich tun?

Eine eindeutige Diagnose ist die wichtigste Voraussetzung für die Therapie. Die folgenden Untersuchungen dienen neben der Anamnese dazu:

8.3.1 Körperliche Untersuchung durch den Rheumatologen

Der Arzt untersucht Sie körperlich und tastet dabei die Gelenke ab und unterscheidet eine entzündliche Schwellung von z. B. einer knöchernen Auftreibung, wie sie häufig bei der Arthrose (degenerative Gelenkveränderung ohne primäre Entzündung) vorkommt. Das sichtbare Verteilungsmuster der Entzündung in den betroffenen Gelenken (vor allem Fingerknöchel und Fingermittelgelenke) gibt weitere Hinweise auf eine RA. Die Krankheitsgeschichte Ihrer Familie (Familienanamnese) kann ebenso Aufschluss geben, denn es kommt nicht selten vor, dass ein Verwandter ebenfalls eine entzündlich-rheumatische Erkrankung hat oder hatte.

8.3.2 Labor

8.3.2.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG oder BKS)

Die BSG ist eine Untersuchung unseres Blutes, die durch einen erhöhten Wert relativ einfach einen entzündlichen Prozess in unserem Körper aufzeigen kann. Allerdings ist sie dabei nicht charakteristisch für eine bestimmte Form einer Entzündung. Im Gegenteil, sie kann auch bei vielen anderen Erkrankungen erhöht sein, ohne dass sich eine Ursache dafür findet. Auf der anderen Seite schließt eine normale BSG einen entzündlichen Vorgang im Körper nicht aus.

8.3.2.2 C-reaktives Protein (CRP)

Der CRP Wert ist ebenfalls ein Hinweis auf eine Entzündung. Dieser Wert ist z. B. auch bei Infektionen erhöht. Das CRP deutet etwas sicherer und schneller als die BSG auf eine Entzündung hin.

8.3.2.3 Rheumafaktor (RF)

Der RF ist ein Autoantikörper gegen bestimmte körpereigene Eiweiße und ist bei vielen Patienten mit RA im Blut nachweisbar. Allerdings haben auch etwa 1/3 der Patienten mit RA keinen RF. Ebenso gibt es Menschen, bei denen ein RF nachgewiesen wird, die aber keine RA haben. Mit der Bestimmung des RF kann man die Diagnose RA wahrscheinlicher machen, aber weder beweisen noch ausschließen.

8.3.2.4 Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)

Hierzu zählen die sogenannten CCP-Antikörper, mutierte MCV-Antikörper, nicht mutierte MCV-Antikörper und Antikörper gegen citrulliniertes Fibrinogen. Am häufigsten werden in der Praxis CCP-Antikörper bestimmt. Er richtet sich gegen bestimmte körpereigene Strukturen (körpereigene Proteine). Sind die CCP-Antikörper erhöht, ist dies ein wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer frühen RA und ein Hinweis auf den möglichen Krankheitsverlauf sowie das Risiko für eine Gelenkzerstörung.

8.3.3 Bildgebung

8.3.3.1 Röntgen

Bereits zu Beginn der RA werden die Hände und Füße mittels Röntgenaufnahmen untersucht, um den Ausgangszustand der Gelenke abzubilden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden diese Untersuchungen in bestimmten Situationen wiederholt, um den Erfolg der Therapie zu überprüfen und die Prognose besser beurteilen zu können. Röntgenaufnahmen können allerdings nur einen bereits eingetretenen Gelenkschaden abbilden, den man heute vollständig verhindern will und zumeist auch kann. Für die kurzzeitige Verlaufskontrolle werden heute häufiger andere bildgebende Verfahren eingesetzt (z. B. Sonographie, siehe unten), da diese die Entzündungsreaktion deutlich sensitiver erfassen können.

8.3.3.2 Sonographie

Die Sonographie benutzt Ultraschallwellen, die sich im Gewebe ausbreiten und dort von den verschiedenen Gewebearten unterschiedlich reflektiert werden. Die Ultraschalluntersuchung der Gelenke lässt den Rheumatologen Entzündungen der Gelenke (Arthritis) oder Sehnenscheiden (Tendovaginitis) schneller und genauer erkennen als mittels Röntgenuntersuchung. Sie dient heute häufig auch zur Therapiekontrolle, da sie sehr sensitiv entzündliche Veränderungen der Gelenke erfassen kann. Die Sonographie wird heute von vielen Rheumatologen sehr regelhaft eingesetzt und unterstützt dabei anstehende Therapieentscheidungen.

8.3.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie)

Eine MRT ist ein Schnittbildverfahren, das mittels eines Magnetfeldes, also ohne Röntgenstrahlen, die verschiedenen Gewebearten mit und ohne Kontrastmittel sehr klar darstellen kann. Weichteilschwellungen und frühe Knochenveränderungen können im Gegensatz zum konventionellen Röntgen gut erkannt werden und können somit ebenfalls Hinweise auf eine frühe RA liefern. Allerdings können auch einige Gesunde typische Veränderungen zeigen. Die MRT wird heute noch nicht flächendeckend eingesetzt.

8.3.3.4 Skelettszintigraphie

Die Szintigraphie ist ein bildgebendes Verfahren unter Verwendung von radioaktiven Substanzen, die sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Halbwertszeit) wieder im Körper abbauen und ausgeschieden werden. Dem Patienten wird ein radioaktives Arzneimittel (Tracer) intravenös gespritzt, um anschließend die Verteilung und Anreicherung des Tracers im Gewebe und im Knochen darzustellen. Die Szintigraphie spielt heute für die frühe Diagnose der RA keine wichtige Rolle, da sie sehr frühe Veränderungen häufig nicht gut erkennen und nicht immer zwischen einer entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankung unterscheiden kann.

8.4 Prinzipien der Therapie

Wie in Kapitel 8.2.4 und 8.2.5 beschrieben, ist das Ziel der Therapie die Remission. Um dieses Ziel zu erreichen, ist in erster Linie der frühzeitige Beginn einer medikamentösen Therapie sehr wichtig. Darüber hinaus sind aber auch nicht-medikamentöse Therapien wie zum Beispiel Physiotherapie, Ergotherapie und Sport, aber auch psychologische Unterstützung und Patientenschulungen wichtige Bausteine in der gesamten Therapie.

8.4.1 Medikamentöse Therapie

Basistherapie: Bei der Basistherapie kommen langfristig wirkende Antirheumatika zum Einsatz. Das heißt, die Wirkung dieser Medikamente tritt erst nach einigen Wochen bis Monaten ein. Sie werden mit „DMARD“ abgekürzt. DMARD steht hierbei für „disease-modifying-anti-rheumatic drug“, krankheitsmodifizierende Medikamente. Sie haben häufig keine direkte Wirkung auf die Symptome einer RA. Sie verändern den Verlauf der Erkrankung, indem sie an den Entzündungsprozessen im Immunsystem ansetzen, den Entzündungsprozess verlangsamen und im besten Fall

zum Stillstand bringen, worauf in der Folge die Symptome zurückgehen. Je früher Sie ein Basistherapeutikum erhalten, umso besser kann es wirken. Bei den DMARDs werden csDMARDs, bDMARDs und tsDMARDs unterschieden.

- a) csDMARDs sind sogenannte konventionelle synthetische (steht in diesem Zusammenhang für künstlich hergestellt) DMARDs (auch klassische DMARDs genannt). Zu ihnen zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Ciclosporin und Azathioprin, MTX stellt das Mittel der ersten Wahl dar. Es greift in den Folsäure-Stoffwechsel ein und sorgt darüber dafür, dass es das gegen sich selbst arbeitende Immunsystem in seiner Fähigkeit dämpft.
- b) bDMARDs sind sogenannte biologische (steht in diesem Zusammenhang für biotechnologisch hergestellt) DMARDs wie Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Sarilumab, Rituximab. Sie richten sich gegen bestimmte Botenstoffe der Entzündung im Körper (z. B.: Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin-1 und -6) und unterdrücken so die Entzündungsreaktion.
- c) tsDMARDs sind sogenannte zielgerichtete synthetische DMARDs wie Baricitinib oder Tofacitinib. Sie heißen auch Januskinase-Inhibitoren und richten sich zielgenau gegen die Produktion der entzündlichen Botenstoffe in den Zellen selbst.

Glukokortikoide („Cortison“): Glukokortikoide gehören zu den Hormonen, die in der Nebennierenrinde des Menschen gebildet werden. Cortisol ist eines davon. Es wird vorwiegend in den frühen Morgenstunden produziert und ist für den menschlichen Stoffwechsel lebensnotwendig. Als Medikament „Cortison“ wirkt es rasch entzündungshemmend und unterdrückt Reaktionen des Immunsystems. Es gibt viele Menschen, die Cortison ablehnend gegenüberstehen. Jedoch ist es einer der besten entzündungshemmenden Wirkstoffe, die zur Behandlung zur Verfügung stehen.

Cortisontabletten werden meist in den frühen Morgenstunden eingenommen, um die körpereigene Hormonproduktion möglichst wenig zu beeinträchtigen. Da die Wirkung der Basistherapeutika (s. o.) gelegentlich erst mehrere Wochen oder Monate nach der ersten Gabe eintreten kann, ist zu Beginn der Erkrankung der Einsatz von Cortison häufig sinnvoll, um die Entzündung in den Gelenken bereits früh zu hemmen. Cortison lindert rasch die Symptome. Wenn das Basistherapeutikum wirkt, sollte die Cortisongabe in Absprache mit dem Arzt langsam reduziert und ganz ausgeschlichen werden.

Cortison kann auch direkt in ein stark betroffenes Gelenk gespritzt werden, um dort eine schnelle Linderung der Beschwerden zu erzielen.

Cortison sollte nicht als Dauertherapie dienen und zeitnah (max. 3-6 Monate) nach Beginn der Therapie wieder beendet werden. Bei dauerhaft hohem Cortisonbedarf sollte eine Umstellung oder Anpassung der Basistherapie diskutiert werden.

Schmerzmittel: Schmerzmittel sind insbesondere in akuten Schüben unter Umständen unumgänglich und zudem sinnvoll, da sie zum Teil auch entzündungshemmend wirken. Sie lassen sich grob in nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Nichtopioide und in Opioide unterteilen.

NSAR = Nicht-steroidale (= ohne Cortison) Antirheumatika wirken entzündungshemmend und schmerzstillend. Sie haben keinen Einfluss auf den Verlauf der Entzündung, sondern wirken rein symptomatisch. Dennoch gibt es Belege, dass durch ihren Einsatz die Gelenksteifigkeit ab- und die Beweglichkeit zunehmen.

Unter dem Einsatz von NSAR kann es zu unerwünschten Wirkungen besonders an Magen-Darm, Nieren und Herz kommen. Daher ist es wichtig, bei dem Einsatz dieser Medikamente ihre Vorerkrankungen und andere Medikamente zu berücksichtigen. Es ist sinnvoll bei der RA eine möglichst niedrige und noch wirksame Dosis der NSAR einzunehmen. Zu den NSAR gehören z. B. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Indometacin. Wenn Ihre DMARD Behandlung gut anspricht - und Sie dann keine Schmerzen oder Morgensteifigkeit mehr haben -, können Sie die NSAR auch vollständig absetzen.

Zu den Nichtopioiden zählt zum Beispiel Paracetamol. Es ist in der Wirksamkeit bei der RA den NSAR unterlegen, kommt jedoch dann zum Einsatz, wenn NSAR nicht vertragen werden oder Kontraindikationen gegen NSAR bestehen. Auch hier liegt eine rein symptomatische Wirkung vor.

Opioide sind ebenfalls rein symptomatisch wirksam. Sie sollten erst zum Einsatz kommen, wenn alle anderen Schmerzmittel ohne Erfolg eingesetzt oder nicht vertragen wurden. Die Auswahl der einzelnen Substanzen aus der Gruppe der Opiode sollte sich am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren. Opiode spielen heute durch die zahlreichen und guten DMARD Therapien eine immer kleinere Rolle und werden nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

Hinweis zum Einsatz der DMARD Therapien, ihrer Überwachung und zu unerwünschten Wirkungen finden Sie auf den Therapie-Überwachungsbögen der einzelnen Medikamente im Internet:

<https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieüberwachung/Therapieüberwachungsbögen.html>

8.4.2 Die Wahl des passenden Medikaments

Zu Beginn einer RA weiß man als Patient und als Arzt oft nicht, wie der Verlauf über die Jahre sein wird. Unabhängig davon ist eine frühe Behandlung mittels DMARD besonders wirksam. Man sollte sich also möglichst früh zu dieser entscheiden – und nicht erst nach ein oder zwei Jahren, nachdem man seinen bisherigen Verlauf erlebt hat.

Die Wahl des für sie passenden Medikaments hängt dann von zahlreichen Faktoren ab: Ihrer individuellen Prognose, der vorliegenden Krankheitsaktivität, möglichen anderen Vorerkrankungen (z. B. von Infektionserkrankungen wie Tuberkulose), bekannten und unerwünschten Reaktionen ihrerseits auf bestimmte Medikamentengruppen (z. B. in Form von Allergien) und ganz persönlichen Faktoren ihres Lebens (z. B. bestehender Kinderwunsch oder konkrete Familienplanung).

Sollte eine Anpassung der ersten Therapie von Nöten sein, werden DMARDs zumeist kombiniert, da sie sich in ihrer Wirksamkeit gegenseitig verstärken. Das erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Erzielen einer Remission. Ganz konkret bedeutet dies, dass beim Einsatz eines tsDMARDs oder eines bDMARDs in der Regel mit einem csDMARDs (zumeist Methotrexat) kombiniert werden sollte.

Die systemische medikamentöse Therapie kann durch gezielte lokale Behandlung einzelner Gelenke erweitert werden.

8.4.3 Nicht-Medikamentöse Therapie

8.4.3.1 Multidisziplinäre Behandlung und Rehabilitation

Wichtig ist für die Behandlung der RA, dass möglichst alle Fachrichtungen, die für die Versorgung der Betroffenen hilfreich sein können, zusammen ihren Beitrag leisten. Diese multidisziplinäre Versorgung ist sowohl in der ambulanten als auch stationären Behandlung und Rehabilitation bedeutsam. Hieran beteiligt sind internistisch und orthopädisch tätige Rheumatologen, Hausärzte, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, und Psychologen. Ziel ist es, die individuellen medizinischen, psychosozialen, arbeitsbezogenen, verhaltenstherapeutischen und ggf. krankheitsbezogenen finanziellen Probleme als Team aufzugreifen. Eine medizinische Rehabilitation ermöglicht die Weichenstellung für anschließende Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (berufliche Rehabilitation), die die Rückkehr ins Erwerbsleben nach einer möglicherweise längeren Krankheitsphase mit Arbeitsunfähigkeit unterstützen können.

Physiotherapie: Schmerzende und geschwollene Gelenke ruhig zu halten und damit zu schonen, führt eher zu negativen Folgen wie zunehmender Schwäche und funktionellen Einschränkungen durch Versteifung der Gelenke. Hier setzt die Bewegungstherapie an, die sowohl im Trockenen als auch im warmen Wasser durchgeführt werden kann. Gezielte Bewegungsübungen sollen funktionelle Schäden und Beeinträchtigungen ausgleichen, dynamische Übungen und Ausdauertrainingsprogramme stärken Ihre Muskeln, Ihre Ausdauer sowie Ihre Belastbarkeit. Die Übungen sollen keine negativen Auswirkungen auf Schmerz, Krankheitsaktivität oder Gelenkveränderungen haben.

Sport: Bei früher RA und fehlender funktioneller Einschränkung können prinzipiell alle Sportarten durchgeführt werden. Letztlich ist Sport sicher und gefährdet ihre Gelenke nicht. Im Gegenteil vermehren sich zunehmend die Hinweise, dass sportliche Aktivität die Erkrankung positiv beeinflusst und unterstützt. Sport sollte Spaß machen.

Balneotherapie: Die Balneotherapie gehört zu den ältesten Therapieformen der RA. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es allerdings nur wenig Hinweise für eine Wirksamkeit. Spezielle Anwendungen können nicht empfohlen werden, auch wenn es im Einzelfall sicher positive Effekte gibt.

Thermotherapie: Erfahrungsgemäß nützt die lokale Kälteanwendung zur Linderung der Beschwerden bei einer akuten Entzündung in einzelnen Gelenken. Eine Überlegenheit der Ganzkörper-Kältetherapie (sog. Kältekammern) gegenüber lokalen Kälteanwendungen ist nicht gesichert.

Ergotherapie: Die Ergotherapie erhält die Beweglichkeit der Gelenke und die Muskelkraft der Hände. Sie lernen und üben, Ihre Gelenke im häuslichen, aber auch beruflichen Alltag schonend einzusetzen. Sie bekommen eine Vorstellung von Hilfsmitteln, die Ihnen Alltagsaktivitäten erleichtern, und Schmerzen vermindern können, wie z. B. Öffner für Flaschen, Marmeladengläser, Stiftverdickungen und Griffe für Kämme, Zahnbürsten und Messer sowie Scheren mit automatischem Öffnungsmechanismus.

Orthopädische Schuhversorgung: Bei einer RA können nach Bedarf Einlagen, orthopädische Schuhzurichtungen (z. B. Abrollhilfen für den Mittelfuß, den Fußballen und die Zehen) sowie in Einzelfällen auch orthopädische Schuhe verordnet und vom Orthopädie-Schuhmacher angefertigt werden.

8.4.3.2 Psychologische Unterstützung

Psychologische Unterstützung kann der Verminderung von Schmerz, Stress, Behinderung im Alltag und Krankheitsaktivität dienen und die Selbstwirksamkeit erhöhen. Wesentliche Formen sind Entspannungstechniken sowie Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigungsprogramme außerhalb und innerhalb der Patientenschulung sowie Psychotherapie.

8.4.3.3 Ergänzende Verfahren

Ergänzende (sog. alternative) Verfahren werden zusätzlich zur notwendigen medikamentösen Behandlung bei RA eingesetzt. Ihre Wirkung ist wissenschaftlich nicht bewiesen. Es ist dringend davon abzuraten, ausschließlich ergänzende Verfahren bei RA anzuwenden, da diese die von der RA verursachten Gelenkschäden nicht aufhalten.

Das gilt für alle ergänzende Verfahren wie Akupunktur (chinesische Heilkunst), Ayurveda (indische Heilkunst), Diät, Homöopathie, Phytotherapie (Heilpflanzen), Radon-Therapie (schwach radioaktives Edelgas), TaiChi (chinesische Bewegungstherapie), TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation = Elektrotherapie), Nahrungsergänzungen. Sprechen Sie in jedem Fall ergänzende Therapien mit Ihrem Rheumatologen ab.

8.4.3.4 Patienteninformation / Patientenschulung / Partizipative Entscheidungsfindung: Was kann ich selber tun?

Informieren Sie sich über Ihre Erkrankung und machen Sie sich über seriöse Quellen schlau (s. Kap. 8.4.3.5). Patientenschulungen helfen Ihnen dabei, geben Ihnen die nötigen Informationen über Ihre Erkrankung und tragen zudem zur Schmerz-, Krankheits- und Stressbewältigung bei. Diese Schulungen sind ein wesentlicher Bestandteil Ihrer multidisziplinären Versorgung und wurden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Rheuma-Liga entwickelt.

Sie sind in Ihrem Behandlungsprozess ein gleichberechtigter Partner Ihres Arztes (das sog. Prinzip der Partizipativen Entscheidungsfindung). Je besser Sie über Ihre Erkrankung und die Zusammenhänge zwischen Symptomen, Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten aber auch –notwendigkeiten informiert sind, umso besser können sie aktiv und gleichberechtigt mit ihrem Arzt über die Behandlung entscheiden.

Um die vielfältigen seelischen und körperlichen Begleiterscheinungen einer RA besser zu bewältigen, kann es Sie in Ihrer Krankheitsbewältigung unterstützen, sich einer Selbsthilfegruppe anzuschließen oder sich von erfahrenen anderen Betroffenen Rat zu holen. Hierbei hilft die Deutsche Rheuma-Liga. Dies kann dazu beitragen, negative seelische Folgen der Erkrankung zu vermindern. Ein neues Selbstbewusstsein im Umgang mit Ihrer Erkrankung trägt zum Erhalt Ihres seelischen Wohlbefindens und der Freude am Leben bei.

Umfassende Informationen und Hilfe zur Selbsthilfe erhalten Sie z.B. über die Deutsche Rheuma-Liga (www.rheuma-liga.de)

8.4.3.5 Weitere Unterstützung und Informationen

www.dgrh.de

www.rheuma-wegweiser.de

www.rheuma-liga.de

www.rheumanet.org

www.patienten-information.de/

www.gesundheitsinformation.de/

8.5 Dokumentation der Krankheitsaktivität

Von Beginn der Erkrankung an sollte möglichst alle drei Monate Ihre Krankheitsaktivität und der Verlauf Ihrer Erkrankung dokumentiert werden. Hierzu werden verschiedene Scoringssysteme (z. B. Disease Activity Score von 28 Gelenken (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) oder Simplified Disease Activity Index (SDAI)) eingesetzt. Diese Werte, die sich aus der Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke, Ihrem Befinden und ggf. durch Entzündungswerte errechnen lassen, dienen dazu, Ihr Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen. So wird auch eine Remission festgestellt.

8.6 Rheumatologischer Akutfall

Haben Sie starke Beschwerden, geschwollene Gelenke und einen hohen Leidensdruck? Es handelt sich nicht um einen Notfall im klassischen Sinne, der lebensbedrohlich ist, zögern Sie jedoch nicht, Ihren Rheumatologen aufzusuchen, er wird die Medikation an die Krankheitsaktivität anpassen. Auch Fieber kann vor allem unter einer Cortison Therapie und unter DMARD Behandlung ein Warnsignal sein.

8.7 Anregungen für Ihren Besuch beim Rheumatologen

Vor dem Termin:

- Vergegenwärtigen Sie sich genau ihre Beschwerden und nehmen Sie alle medizinischen Unterlagen mit.
- Es kann hilfreich sein, den Arztbesuch schriftlich vorzubereiten.
- Schreiben Sie sich Fragen auf und ordnen Sie sie nach Ihrer persönlichen Wichtigkeit.

Während des Termins:

Lassen Sie sich ihre Diagnose, die anstehenden Untersuchungen und die Therapie erklären und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstanden haben. Es gibt keine dummen Fragen!

Die folgenden Fragen können für Sie wichtig sein:

- Welches Ergebnis ist durch die Behandlung zu erwarten?

- Welche Nebenwirkungen und Komplikationen können auftreten?
- Wie lange wird die Behandlung voraussichtlich dauern?
- Darf ich während der Behandlung meinen normalen Lebensgewohnheiten nachgehen?
- Vertragen sich die Medikamente mit meinen bereits einzunehmenden Medikamenten?

Sie entscheiden gemeinsam mit dem Arzt über die notwendige Therapie. Falls Sie unsicher sind, fragen Sie nach oder nehmen Sie sich ein paar Tage Bedenkzeit. Manchmal kann auch eine Zweitmeinung weiterhelfen.

Nach dem Termin:

- Machen Sie sich nach Ihrem Arztbesuch Gedanken, was Sie an Informationen bekommen haben und ob Sie das alles gut verstanden haben. Wenn nicht, dann fragen Sie beim nächsten Arztbesuch unbedingt nach.
- Geben Sie dem Arzt auch eine Rückmeldung, wenn bei Ihnen die verordnete Therapie nicht anschlägt oder es zu Nebenwirkungen kommt. Äußern Sie auch mögliche Bedenken. Nur so kann Ihr Arzt die Therapie verändern und noch individueller anpassen.
- Seien Sie gegenüber Ihrem Arzt ehrlich. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wenn Sie eine alternative Heilmethode ausprobieren möchten.

9 Anhang

9.1 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis von 2010

Die Kriterien wurden entwickelt, um Patienten möglichst verlässlich in einem früheren Stadium der Arthritis als rheumatoide Arthritis klassifizieren zu können, um so eine frühe Therapie zu ermöglichen. Diese Klassifikationskriterien werden ausdrücklich auch zur Diagnosestellung einer (frühen) RA empfohlen (39).

Voraussetzung für die Anwendung der nachfolgend tabellarisch gelisteten Kriterien ist das Vorliegen *mindestens einer sicheren Synovitis in mindestens einem Prädilektions-Gelenk bei fehlenden Hinweisen für eine andere Ursache* (Trauma, andere entzündliche oder degenerative Gelenkaffektion).

Wenn nach den Items in der Tabelle mindestens 6 Punkte (letzte Spalte) erfüllt sind, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden. In den Spalten gilt jeweils nur der höchste Punktwert (z.B. ergeben 4 kleine (3 Pkt.) und 2 mittlere Gelenke (1 Pkt.) 3 Punkte).

geschwollen/schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
<input type="checkbox"/> ≤1 (mittel)großes Gelenk	<input type="checkbox"/> RF & ACPA negativ	<input type="checkbox"/> CRP & BSG normal	<input type="checkbox"/> <6 Wochen	0
<input type="checkbox"/> 2-10 (mittel)große Gelenke		<input type="checkbox"/> CRP o. BSG erhöht	<input type="checkbox"/> ≥6 Wochen	1
<input type="checkbox"/> 1-3 kleine Gelenke	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA niedrig positiv			2
<input type="checkbox"/> 4-10 kleine Gelenke	<input type="checkbox"/> RF oder ACPA hoch positiv			3
<input type="checkbox"/> >10 Gelenke; ≥ 1 kleines				5

Ergänzende Erläuterungen:

Definition kleine Gelenke: Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) 1-5; Zehengrundgelenke (MTP) 2-5, Großzehenmittelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP).

Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke

Für die Bewertung eines Gelenkes als betroffenes Gelenk, muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaftes Gelenk der obigen Liste gewertet.

Serologie: Rheumafaktor oder ACPA werden als hoch-positiv gewertet, wenn deren Wert über dem 3-fachen des oberen Normwertes liegt. Das Kriterium einer akut-Phase-Reaktion ist erfüllt, wenn CRP oder BSG erhöht sind. Bei der BSG sind physiologisch erhöhte Werte (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) zu berücksichtigen und im Zweifelsfalle nicht zu werten.

Definition Symptombdauer: Bezieht sich auf das Gelenk, welches zum Zeitpunkt der Untersuchung nach Angabe des Patienten am längsten betroffen ist.

9.2 Health Assessment Questionnaire (HAQ): Fragebogen zum Gesundheitszustand

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
1. Ankleiden und Körperpflege					
Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Aufstehen					
Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Essen und Trinken					
Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie einen neuen Milchkarton (TetraPak) öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Gehen					
Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
Können Sie fünf Treppenstufen hochgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bitte kreuzen Sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie üblicherweise benutzen:

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel) | <input type="checkbox"/> Gehwagen |
| <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl | <input type="checkbox"/> Krücken |
| <input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken | <input type="checkbox"/> Rollstuhl |
| <input type="checkbox"/> Stock | <input type="checkbox"/> andere |

Bitte kreuzen Sie alle **Tätigkeiten** an, bei denen Sie für gewöhnlich **Hilfe** einer anderen Person benötigen:

- ☐ Anziehen und Körperpflege
 ☐ Aufstehen
 ☐ Essen
 ☐ Gehen

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
5. Hygiene					
Können Sie sich ganz waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	ohne jede Schwierigkeit (0 Punkte)	mit einigen Schwierigkeiten (1 Punkt)	mit großen Schwierigkeiten (2 Punkte)	nicht dazu in der Lage (3 Punkte)	Summe (Pkte.)
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Erreichen von Gegenständen					
Können Sie einen ca. 2 kg schweren Gegenstand (z. B. eine große Tüte Zucker) von einer Stelle über Kopfhöhe herunterheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Fußboden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Greifen und Öffnen					
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Konservengläser öffnen, die schon einmal offen waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Andere Tätigkeiten					
Können Besorgungen machen und einkaufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Können Sie Haus- oder Gartenarbeiten verrichten (z.B. Staubsaugen, Unkraut jäten)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Bitte kreuzen Sie alle **Hilfsmittel** an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeiten benutzen:

- ☐ Erhöhter Toilettensitz ☐ Badewannensitz ☐ Badewannenhandgriff ☐ Greifhilfen mit langem Handgriff

Bitte kreuzen Sie alle **Tätigkeiten** an, bei denen Sie für gewöhnlich **Hilfe** einer anderen Person benötigen:

- ☐ Hygiene ☐ Erreichen von Gegenständen ☐ Greifen und Öffnen ☐ Besorgungen und Hausarbeiten

Scoring: Addition der Werte aller 8 Bereiche und anschließende Division durch 8 ergibt einen Wert zwischen 0 und 3. Keine Beeinträchtigung = 0, stärkste Beeinträchtigung = 3.

9.3 Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben. Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an. Sie haben drei Antwortmöglichkeiten: 1 Ja: Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen; 2 Ja, aber mit Mühe: Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen; 3 Nein, oder nur mit fremder Hilfe: Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft.

	ja	mit Mühe	nein
1 Können Sie ein Brot streichen?	1	2	3
2 Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	1	2	3
3 Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?	1	2	3
4 Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	1	2	3
5 Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	1	2	3
6 Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 m weit tragen?	1	2	3
7 Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	1	2	3
8 Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	1	2	3
9 Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?	1	2	3
10 Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	1	2	3
11 Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?	1	2	3
12 Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	1	2	3
13 Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?	1	2	3
14 Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	1	2	3

	ja	mit Mühe	nein
15 Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	1	2	3
16 Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	1	2	3
17 Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	1	2	3
18 Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	1	2	3
Σ			

9.4 Klinische Aktivitätsscores

9.4.1 Disease Activity Score 28 (DAS28) (345)

Composite Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität in den letzten 7 Tagen durch den Patienten selbst auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-100 mm) und aktuellen serologischen Entzündungszeichen (BSG in mm/h, CRP in mg/l), gemäß folgender Formel:

$$\text{DAS28 (BSG)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VASpat}$$

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times \text{VASpat} + 0,96$$

DAS28: > 5,1: hohe Krankheitsaktivität, < 3,2 niedrige Krankheitsaktivität, < 2,6 Remission

9.4.2 Simple Disease Activity Index (SDAI) (346)

Summen Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VASarzt) und durch den Patienten selbst (VASpat) auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-10 cm) und des CRP in mg/dl gemäß folgender Formel:

$$\text{SDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{VASpat} + \text{VASarzt} + \text{CRP [mg/dl]}$$

SDAI >26: hohe Krankheitsaktivität, >11 ≤ 26: mittlere Krankheitsaktivität, 3,4 – 11,0 niedrige Krankheitsaktivität, < 3,3 Remission

9.4.3 Clinical Disease Activity Index (CDAI) (347)

Summen Score aus druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen (SJC) Gelenken von 28 beurteilten (28-JC, siehe Abbildung 1), Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (VASarzt) und durch den Patienten selbst (VASpat) auf einer visuellen Analogaoskala (VAS, 0-10 cm) gemäß folgender Formel:

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{VASpat} + \text{VASarzt}$$

CDAI >22: hohe Krankheitsaktivität, >10 - 22: mittlere Krankheitsaktivität, 2,9 – 10,0 niedrige Krankheitsaktivität, < 2,8 Remission

Zur klinischen Aktivitätseinschätzung erfolgt bei der RA die Beurteilung folgender 28 Gelenke (28-JC, siehe Abbildung 1) hinsichtlich Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit:

Schultern (2), Ellenbogen (2), Handgelenke (2), Fingergrundgelenke (MCP) (10), Fingermittelgelenke (PIP) (10), Kniegelenke (2).

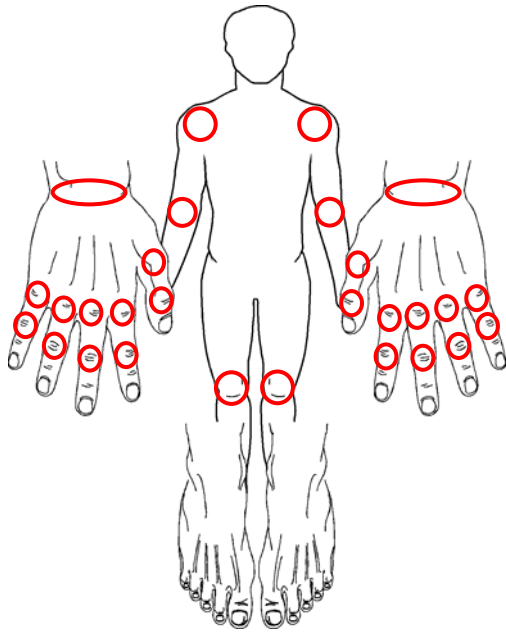


Abbildung 1: Gelenke des 28-Joint-Counts (28-JC)

9.5 ACR/EULAR Definitionen einer Remission der rheumatoiden Arthritis in klinischen Studien (126)

9.5.1 Boolesche Definition:

Zu jedem Zeitpunkt muss der Patient alle folgenden Punkte erfüllen:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ≤ 1 †
- Anzahl der geschwollenen ≤ 1 †
- C-reaktives Protein ≤ 1 mg/dl
- Patientenselbsteinschätzung der Krankheitsaktivität ≤ 1 (auf einer Skala von 0-10)‡

9.5.2 Indexbasierte Definition:

Der Patient muss zu jedem Zeitpunkt einen Simplified Disease Activity Index Score (SDAI) von ≤ 3.3 haben.§

- † Bei druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken kann die Verwendung eines 28-Joint Count (s. Abbildung 1) andere aktiv beteiligte Gelenke, insbesondere an Füßen und Sprunggelenken, übersehen, so dass es besser ist, Füße und Knöchel bei der Beurteilung der Remission mit einzubeziehen.
- ‡ Für die Beurteilung der Remission empfehlen wir folgende Darstellung und Wortlaut für das "Global assessment": Eine horizontale 10 cm lange visuelle Analog- oder Likert-Skala mit dem besten Urteill und niedrigsten Wert auf der linken Seite und dem schlechtesten Urteil und höchsten Wert auf der rechten Seite. Wortlaut der Frage „Patient global assessment“: "In Anbetracht all der Aspekte, wie sich Ihre Arthritis auf Sie auswirkt: wie fühlt sich Ihre Arthritis heute an?" (Skala sehr gut bis sehr schlecht). Für die Gesamtbeurteilung durch den behandelnden Arzt/Assistenten: "Wie beurteilen Sie die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten?" (Skala nicht aktiv bis sehr aktiv).
- § siehe 9.4.2

9.6 Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie

9.6.1 ACR-Response-Kriterien

- Anzahl der empfindlichen/schmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden 5 Parameter muss es zu einer Besserung im Vergleich zum Ausgangswert gekommen sein:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician's global assessment)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient's global assessment)
- Patientenbeurteilung des Schmerzes (visuelle Analogskala)
- Funktionsbehinderungsindex (Health Assessment Questionnaire – HAQ)
- akute Phase Parameter (CRP/BSG)

ACR 20, ACR 50, ACR 70 entsprechen jeweils einer 20%-, 50%- oder 70%-Besserung der oben genannten Kriterien.

9.6.2 EULAR-Response-Kriterien

Den EULAR-Kriterien liegt die Interpretation der Veränderungen der Werte des DAS28 (Disease Activity Score) zu Grunde, der Folgendes beinhaltet:

- Anzahl schmerzhafter Gelenke
- Anzahl geschwollener Gelenke
- BSG
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

DAS28-Werte > 2,8 reflektieren üblicherweise eine Krankheitsaktivität, welche die Aufnahme in klinische Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der Basistherapeutika zulässt.

Interpretation der Veränderung der DAS28-Werte:

DAS28 Verbesserung →	> 1.2	> 0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
Aktueller DAS28			
≤ 3.2	good response	moderate response	no response
> 3.2 and ≤ 5.1	moderate response	moderate response	no response

> 5.1	moderate response	no response	no response
-------	-------------------	-------------	-------------

9.6.3 Radiologische Progression

Zwei Score Systeme werden im Wesentlichen verwendet: Sharp Method und Larsen Methode (134).

9.7 Therapieüberwachungsbögen Arzt und Patient (Links)

<https://www.dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieüberwachung/Therapieüberwachungsbögen.html>

9.8 Abkürzungsverzeichnis

ACPA	anti-citrullinierte Peptid-Antikörper
ACR	American College for Rheumatology (amerikanische Fachgesellschaft für Rheumatologie)
Ak	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper
bDMARDs	biologische DMARDs - Biologika
boDMARDs	biologische Originalpräparate
bsDMARDs	sog. Biosimilars
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclische citrullinierte Peptide
CCP-Ak	Antikörper gegen cyclisches Citrullinpeptid
CDAI	clinical disease activity index - klinischer Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken und ohne Laborwerte
COX-2	Cyclooxygenase-2

CRP	C-reaktives Protein
CSA	Clinically Suspect Arthralgia - klinisch suspekte Arthralgie
csDMARDs	konventionelle synthetische DMARDs (v.a. MTX)
DAS28	Disease Activity Score - Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	distale Interphalangealgelenke - Finger- und Zehenendgelenke
DMARD (pl. DMARDs)	Disease Modifying Antirheumatic Drug(s), krankheitsmodifizierende Medikamente ("Basistherapie")
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERA	Early Rheumatoid Arthritis - frühe rheumatoide Arthritis
EULAR	European League Against Rheumatism (europäische Fachgesellschaft für Rheumatologie)
FFbH	Funktions-Fragebogen Hannover – Patientenfragebogen zu körperlichen Fähigkeiten
GC	Glucocorticoide (Cortison)
HAQ	Health Assessment Questionnaire – Fragebogen zum gesundheitlichen Befinden des Patienten
HG	Handgelenke
HLA	humanes Leukozyten Antigen
IL-1	Interleukin 1 (Entzündungs-Zytokin)
IL-6	Interleukin 6 (Entzündungs-Zytokin)
IgM	Immunglobulin M
JC	Joint Count - Ermittlung der Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke bei der rheumatologischen Untersuchung (JC28 bei 28 untersuchten Gelenken)
MCP	Metacarpophalangealgelenke - Fingergrundgelenke
MCV	mutiertes citrulliniertes Vimentin
MRT	Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)

MTP	Metatarsophalangealgelenke - Zehengrundgelenke
MTX	Methotrexat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika - cortisonfreie Rheumamedikamente
OR	Odds-Ratio
PIP	proximale Interphalangealgelenke - Fingermittealgelenke
PWD	Power-Doppler
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
RCT	randomized clinical trial - randomisierte, klinische Studie
RF	Rheumafaktor(en)
ROM	Range of Motion
SDAI	Simplified Disease Activity Index - vereinfachter Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
SF-36	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SLE	systemischer Lupus erythematoses
STIKO	ständige Impfkommission
STRUPI	strukturierte Patienteninformation (Patientenschulungsprogramm)
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha (Zytokin)
tsDMARDs	zielgerichtete synthetische DMARDs (z.Zt. die JAK-Inhibitoren)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9.9 Glossar

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide / Proteine – Überbegriff für → CCP- und → MCV-Ak
Analgesie	Aufhebung der Schmerzempfindung, z.B. durch Medikamente (→ Analgetika)
Analgetika	Schmerzmittel
Anamnese	Krankheitsvorgeschichte
Antigen (Ag)	Eiweißstoffe von Zellen (Gewebe) oder Erregern, die eine Gegenreaktion des Immunsystems (→ Antikörper) auslösen können
Antikörper (Ak)	Eiweiße, die das Immunsystem bildet, um → Antigene zu binden
Arthritis	Gelenkentzündung
Arthrose	Gelenkverschleiß
Autoantikörper	Antikörper, die gegen ein körpereigenes Antigen reagieren
Autoimmunität	Reaktion des Immunsystems mit Immunzellen und → Antikörpern gegen körpereigene Strukturen (→ Antigen)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit, auch BKS (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), unspezifischer Entzündungsmarker
CCP/CCP-Ak	Cyclisch citrulliniertes Peptid, Antikörper gegen diese Peptide sind ein spezifischer Labormarker für eine RA.
CDAI	clinical disease activity index - klinischer Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken und ohne Laborwerte
chronisch	lang andauernd
Chronische Polyarthritis	alte Bezeichnung für rheumatoide Arthritis (siehe → chronisch, → Polyarthritis)
Cortison	Eigtl. körpereigenes Hormon der Nebennierenrinde (→ Steroide), welches als Medikament (→ Prednison, Prednisolon) je nach Dosis stark entzündungshemmend wirkt. Je höher und länger es dosiert wird, umso mehr überwiegen die schädlichen Wirkungen („Nebenwirkungen“) einer Cortisonbehandlung.
CRP	C-Reaktives Protein, unspezifischer Entzündungsmarker (Laborwert). Sensitiver als die BSG.

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
DAS28	Disease Activity Score - Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug = Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente = Basistherapie
Ergotherapie	Therapieform, bei der Einschränkungen der Bewegung und allgemeinen Funktionsfähigkeit durch Hilfsmittel, Umweltanpassung, Schulung und Kompensationsstrategien ausgeglichen, und Alltagsaktivitäten trainiert werden.
Erosion	Knochendefekt durch rheumatische Entzündung des Knorpels und des Knochens (Synovitis)
Fatigue	Müdigkeit, Abgeschlagenheit
frühe rheumatoide Arthritis (ERA)	(Engl.: early rheumatoid arthritis): → RA, die nicht länger als 2 Jahre besteht, sehr frühe RA (very early, VERA), wenn nicht länger als 6 Monate.
Glucocorticoid	Oberbegriff für die verschiedenen Cortisontypen
Halbwertszeit	Zeitspanne, in der eine Substanz zur Hälfte zerfallen/abgebaut ist
Immunsuppression	Unterdrückung des Immunsystems
Immunsystem	Abwehrsystem des Körpers zum Schutz vor körperfremden (Erreger) oder schädlicher körpereigener Zellen und Eiweiße
Indikation	rechtfertigende Grundlage für die Wahl einer Therapie
interdisziplinär	Austausch zwischen zwei oder mehreren (medizinischen) Disziplinen (siehe auch → multidisziplinär)
Inzidenz	Zahl des Neuauftretens einer Diagnose in der Bevölkerung (z. B. neu an RA Erkrankte im Jahr bezogen auf 100.000 Einwohner)
Joint count (JC)	Ermittlung der Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke bei der rheumatologischen Untersuchung (JC28 bei 28 untersuchten Gelenken)
Komorbiditäten	Begleiterkrankungen neben der Haupterkrankung (z. B. bei RA: Osteoporose, Bluthochdruck).
Kontraindikation	Gegenanzeige aufgrund einer möglichen Gefährdung (siehe → Indikation)
Krankheitsschaden	(Engl. Damage). Irreversible (nicht wieder heilende) Schäden die durch eine Erkrankung oder deren Therapie entstehen (wie z. B. Narben, Arthrosen)

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
MCV	Mutiertes citrulliniertes Vimentin, Antikörper gegen MCV sind ähnlich den → CCP-Ak
Monarthritis	Entzündung nur <u>eines</u> Gelenkes
Mortalität	„Sterberate“ = Anzahl der Todesfälle einer Erkrankung bezogen auf die Gesamtanzahl der Todesfälle in der Bevölkerung (wenn doppelt so viele Patienten mit einer Erkrankung im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden versterben, hat diese Erkrankung eine 2-fache Mortalität). Im Gegensatz dazu ist die „Sterblichkeit“ (Letalität) das Verhältnis der Todesfälle zur Anzahl der Erkrankten (Wahrscheinlichkeit an der Erkrankung zu sterben).
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (Kernspintomographie)
multidisziplinär	viele Fachrichtungen und Therapeuten einschließend. (siehe auch → interdisziplinär)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika, cortisonfreie Rheuma-Schmerzmittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac)
Oligoarthritis	(gr. oligo=wenige) Entzündung weniger (1-4) Gelenke
Partizipative Entscheidungsfindung	Entscheidung von Arzt und Patient nach <i>gemeinsamer</i> Abwägung des „Für und Wider“ (z. B. im Hinblick auf das Ziel der Behandlung)
Physiotherapie	Krankengymnastik, Bewegungstherapie
Polyarthritis	(gr. poly=viele) Entzündung vieler (5 und mehr) Gelenke.
Prävalenz	Vorhandensein einer Diagnose in der Bevölkerung (z. B. Anzahl der Patienten mit RA in Deutschland)
Prednisolon, Prednison	Entzündungshemmendes Medikament (→ Cortison, → Glucocorticoide)
Prognose	(ärztliche) Abschätzung des zukünftigen Krankheitsverlaufes (Vorhersage)
RA	Rheumatoide Arthritis
Rehabilitation	Gezieltes Behandlungsprogramm (Übung, Training, Schulung, Information) zur Wiederherstellung oder Besserung der körperlichen und seelischen Gesundheit bzw. deren Fähigkeiten
Remission	Krankheitszustand ohne Symptome und ohne Aktivität der Erkrankung (Beschwerden, die durch einen → Krankheitsschaden entstanden sind, können fortbestehen).
RF	Rheumafaktor, Eiweiß (Antikörper), der im Blut bestimmt wird. Relativ spezifischer Laborwert für eine RA

Abkürzung/Begriff	Erläuterung
	(siehe auch → CCP-Ak, ACPA)
rheumatoid	zum rheumatischen Formenkreis gehörend
rheumatoide Arthritis (RA)	häufigste, → chronische, entzündliche Erkrankung vieler Gelenke (→ Polyarthritis). Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA werden (i.a.) erfüllt, zumeist auch bei der ERA.
Scoringssysteme	Beurteilung und Einteilung von Krankheitsbildern anhand von Skalen und Punktwerten
SDAI	Simplified Disease Activity Index - vereinfachter Krankheitsaktivitätsscore mit 28 untersuchten Gelenken
Steroid	Stoffklasse der Lipide, aus denen viele Hormone gebildet werden. Oft (ungenau) als Überbegriff für → Cortison verwendet.
Symptom	Krankheitszeichen
Synovialis	Gelenkinnenhaut
Synovialitis/Synovitis	Entzündung der Gelenkschleimhaut mit Ergussbildung (Schwellung) im Gelenk
systemisch	den ganzen Körper betreffend
Tracer	radioaktiv markierte Substanz
Treat-to-Target (T2T)	konsequente Steigerung der Therapie bis zum Erreichen einer Remission oder, wenn eine solche unrealistisch ist, einer niedrigen Krankheitsaktivität
undifferenzierte Arthritis (UA)	→ Arthritis, bei der (noch) keine diagnostische Zuordnung möglich ist
Zytokin	Zelleiweiß als Botenstoff