

J. Strunk  
U. Lange  
U. Müller-Ladner

## Rheumatoide Arthritis

### Rheumatoid arthritis

### Der konkrete Fall

#### Anamnese

Eine 35-jährige EDV-Angestellte stellte sich wegen zunehmender Schmerzen und Schwellungen der Fingergrundgelenke beider Hände seit etwa 6 Wochen vor. 2 Monate zuvor hatte schon einmal eine kurzzeitige Schwellung beider Handgelenke bestanden, zudem hatte sie Schmerzen beim Abrollvorgang im Bereich der Vorfüße. Bei der Computerarbeit war sie aufgrund einer anhaltenden Steifigkeit der Finger bis zur Mittagszeit deutlich eingeschränkt. Ferner gab die Patientin eine zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit an. Verneint wurden hingegen ein Infektgeschehen und Fieber, ebenso ergaben sich keine Hinweise für sonstige internistische Erkrankungen.

#### Klinische Untersuchung

Die Fingergrundgelenke beidseits waren symmetrisch geschwollen und schmerzhaft. Das Zeichen nach Gaenslen (Kompressionsschmerz der MCP-Gelenke) war beidseits positiv, der Faustschluss beidseits inkomplett. Ein Spitzgriff der Finger war nicht möglich, der Volarbeugeschmerz war beidseits negativ, der Vorfußkompressionsschmerz war dagegen beidseits positiv. Die allgemeininternistische und orientierende neurologische Untersuchung war unauffällig.

#### Ergänzende Untersuchungen

**Laborbefunde:** CRP 1,8mg/dl (Norm < 0,5mg/dl), BSG 35/57mm/h, antinukleäre AK (ANA) negativ, Rheumafaktoren 180 IU/ml (Norm < 14 IU/ml), Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper) 79 RE/ml (Norm < 5 RE/ml), C3-, C4-Komplement normwertig, extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA) negativ. Normwertig ebenfalls: kleines Blutbild, Leber-, Nierenfunktionsparameter und Urin-Status.

**Röntgen** (Hände dorsovolar): Es zeigte sich eine vermehrte Weichteilzeichnung über den MCP-Gelenken beidseits; sichere entzündliche Direktzeichen waren nicht vorhanden, auch keine über die Altersnorm hinausgehenden degenerativen Veränderungen. Füße dorso-plantar: siehe **Abb. 1**.

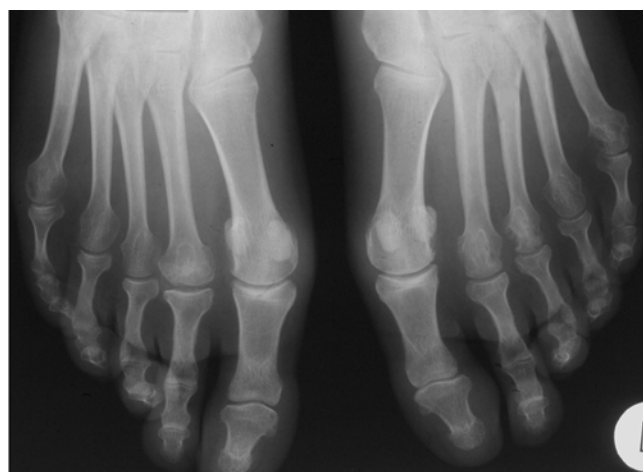


Abb. 1 Röntgen beider Füße dorsoplantar: Zystische Strukturveränderungen und erosive Veränderungen am Metatarsalköpfchen V beidseits und III links, Morbus Köhler II am MTP 2 rechts.

#### Diagnose

Entsprechend den ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien zur Klassifikation der Rheumatoiden Arthritis (revidierte Version von 1987; (1)) lag eine seropositive Rheumatoide Arthritis im Stadium II vor.

#### Therapie und Verlauf

Es wurde eine kombinierte Therapie mit Diclofenac 50mg 3×1, Pantoprazol 20mg 1×1, Prednisolon 20mg, Calcium-/Vitamin D-Supplementation (1g Ca<sup>++</sup> plus 800–1000 IE Vit. D zur Osteoprotektion) begonnen und eine Langzeittherapie (Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) mit Methotrexat 15mg p.o./Woche mit Folsäuresubstitution 5mg/Woche eingeleitet. Die Prednisolontherapie wurde schrittweise reduziert (2,5mg Reduktionsschritte jeden 5. Tag bis zu einer Tagesdosis von 10mg, anschließend in 1mg Reduktionsschritten bis zu einer Erhaltungsdosis von 5mg/d). Nach suffizientem Ansprechen der Langzeittherapie (8 Wochen nach Initiierung) konnte zudem

Institut  
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig Universität Gießen, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.

#### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner · Lehrstuhl für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Rheumatologie der Universität Gießen, Abt. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim · Benekestr. 2–8 · 61231 Bad Nauheim · Tel.: 06032/9962101 · Fax: 06032/9962104 · E-Mail: u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

eingereicht: 11.3.2005 · akzeptiert: 23.6.2005

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-870879

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 1761–1768 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

die NSAR-Medikation auf eine Bedarfsmedikation umgestellt werden. Die Pantoprazolgabe wurde weiterhin noch bei notwendiger Kombination des NSAR mit Prednisolon durchgeführt. Ein Ausschleichen der Prednisolongabe war nach 7 Monaten möglich, gleichzeitig wurde die osteoprotektive Medikation beendet. Unter diesen Therapiemodifikationen zeigte sich bei den Kontrolluntersuchungen (nach 3, 6 und 12 Monaten) laborchemisch wie auch klinisch eine gute Kompensation. Die radiomorphologischen Kontrollaufnahmen des Hand- und Fußskelettes nach 12 Monaten zeigten keinen Progress bezüglich entzündlich-destruierender Manifestationen. Nach 12 Monaten bestand die antirheumatische Medikation in NSAR bei Bedarf unter der Langzeittherapie mit Methotrexat, die unverändert fortgeführt wird und bisher komplikationslos vertragen wurde.

## Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis

Bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) handelt es sich um eine entzündliche Systemerkrankung unbekannter Ätiologie mit inzwischen in vielen Details bekannter Pathogenese. Die Prävalenz liegt bei ca. 1% der Bevölkerung in Westeuropa und den Vereinigten Staaten. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die nicht zu unterschätzende volkswirtschaftliche und sozialmedizinische Bedeutung der Erkrankung wird durch die hohen indirekten Kosten in Form vermehrter und verfrühter Arbeits- und Erwerbsunfähigkeitszeiten hervorgerufen. Der Einsatz neuer und effektiver, jedoch auch kostenintensiver Therapieformen, wie z.B. der TNF $\alpha$ -Inhibitoren, welche das Behandlungsziel einer Remission in erreichbare Nähe rücken, erfordert neben einer frühen und sicheren Diagnosestellung ein verlässliches Monitoring der entzündlichen Aktivität im Krankheitsverlauf. Die Innovationen auf verschiedenen Ebenen in der Diagnostik und Therapie der RA führen derzeit zu einem Paradigmenwechsel im Management dieser Erkrankung. Dies kommt vor allem den betroffenen Patienten zu Gute, stellt aber an die behandelnden Ärzte deutliche gestiegene Ansprüche (12, 14).

### Klinische Diagnose

Obwohl die RA als Systemerkrankung unterschiedliche Kompartimente und nahezu alle Organsysteme betreffen kann, steht die Manifestation an den Gelenken in Form einer immunologisch geprägten Arthritis im Vordergrund. Basierend auf den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR Kriterien von 1987, siehe **Tab.1**) stellen aber Anamnese und klinische Untersuchung die entscheidende Grundlage der Diagnose einer RA dar. Alle zusätzlichen Untersuchungsergebnisse und Befunde dürfen nur vor diesem Hintergrund gesehen und bewertet werden (**Abb.2**). Eine anhaltende Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde als Indikator für den entzündlich bedingten Schmerz in der Abgrenzung zu degenerativ verursachten Beschwerden muss meist im Hinblick auf Auftreten und Dauer gezielt erfragt werden. Neben der subjektiven Angabe von Schmerzen in den betroffenen Gelenken kann durch eine aktive Beweglichkeitsprüfung (z.B. Handgelenk: Volarbeugeschmerz) und die Ausübung von Druck auf die Gelenke (z.B. Metacarpophalangealgelenke: so genanntes Zeichen nach Gaenslen, wobei ein Querdruck der Fingergrundgelenke 2–5 durchgeführt wird) ein zusätzlicher Hinweis auf eine vorliegende Polyarthritiden gefunden werden. Die Fußgelenke sollten ebenfalls nach dem gleichen Muster untersucht werden, da auch radiologische Untersuchungen eine sehr frühe Beteiligung der kleinen Fußgelenke nachweisen konnten. Ein symmetri-

Tab. 1 Diagnostische Kriterien der Rheumatoiden Arthritis (ACR 1987).

|  |
|--|
| 1. Morgensteifigkeit von mindestens 1 h Dauer  |
| 2. Arthritis von drei oder mehr Gelenken   |
| 3. Arthritis der PIP-, MCP- oder Handgelenke   |
| 4. symmetrische Schwellung/Arthritis   |
| 5. Rheumaknoten  |
| 6. Nachweis von Rheumafaktoren   |
| 7. klassische radiomorphologische Veränderungen:<br>Erosionen und/oder gelenknahe Osteoporose in Finger- und/oder Handgelenken |
| Dauer der Symptome 1.–4.: mindestens 6 Wochen, sichere RA: vier oder mehr Kriterien  |

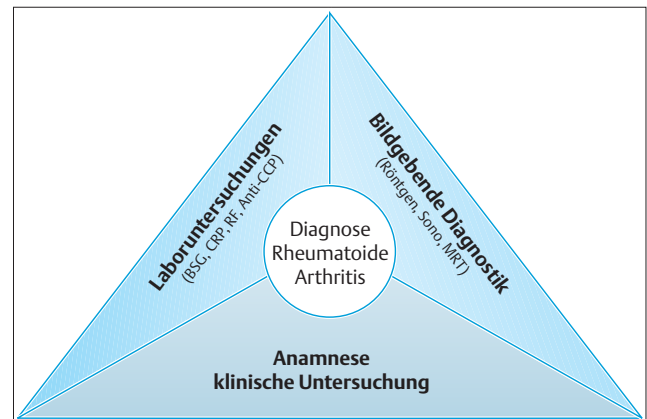


Abb. 2 Diagnostiksynopse der Rheumatoiden Arthritis.

sches und anhaltendes Auftreten der beschriebenen entzündlich bedingten Gelenkveränderungen über mindestens 6 Wochen macht letztendlich die Diagnosestellung möglich. Einschränkung ist anzumerken, dass initial bei ca. 40% aller Patienten ein atypischer Beginn der Erkrankung mit Mon- oder Oligoarthritis auch einzelner großer Gelenke auftreten kann oder sogar Fieber, Allgemeinzustandsverschlechterung und extraartikuläre Manifestationen primär im Vordergrund stehen können.

**kurzgefasst:** Die Diagnose der Rheumatoiden Arthritis basiert im Wesentlichen auf anamnestischen und klinischen Befunden, ergänzt durch den Einsatz bildgebender Verfahren und gezielter Labordiagnostik. Aktuell rücken eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung aufgrund der dadurch verbesserten Langzeitprognose immer mehr in den Vordergrund.

### Laborparameter

Die Bestimmung von Entzündungswerten, Rheumafaktoren und seit kurzem von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper) dienen nicht nur als Unterstützung in der Diagnosefindung, sondern bilden zudem in einem großen Teil der Fälle die aktuelle entzündliche Aktivität der Erkrankung ab. Sie können darüber hinaus als prognostische Indikatoren für einen erosiven Krankheitsverlauf genutzt werden (9).

Die **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)** ist ein unspezifisches, alters- und geschlechtsabhängiges Entzündungszeichen welches von vielen Faktoren wie z.B. einer meist ebenfalls auftretenden Begleitämie, die zur Beschleunigung der BSG führen kann, beeinflusst wird. Das **C-reaktive Protein (CRP)** ist ein Interleukin-6-abhängiges Aku-

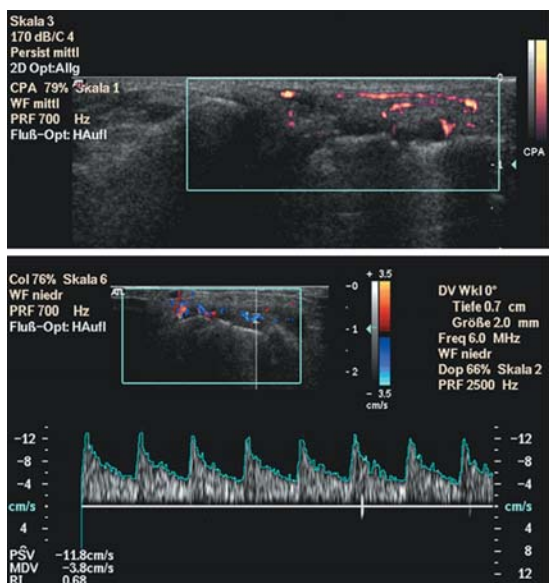


Abb.3 Links: **Sonographische Darstellung einer Carpusarthrit bei einer Patientin mit RA.** Im dorsalen Longitudinalschnitt über dem Handgelenk zeigt sich eine Kapselabhebung (schwarz) und unter Nutzung der Dopplersonographie kann eine peri- und intraartikuläre Vaskularisierung als Ausdruck der entzündlichen Aktivität dargestellt werden. Rechts: **MRT-Untersuchung der Hand bei einer Patientin mit RA.** T<sub>1</sub>-gewichtete, fett-unterdrückte Darstellung mit Kontrastmittelverstärkung. Die im Bild hellen Bereiche zeigen Areale kräftiger Vaskularisierung und somit entzündlich aktiver Synovitis an.

te-Phase-Protein, das in der Leber synthetisiert wird, schneller als die BSG reagiert und besser mit klinischen Aktivitätsscores der RA korreliert als die BSG (10). Jedoch können auch schwere und hochentzündliche Verläufe einer RA ohne BSG-Beschleunigung oder CRP-Erhöhung vorkommen, so dass der fehlende Nachweis dieser Entzündungsparameter die Diagnose oder eine aktuelle Krankheitsaktivität nicht ausschließen. **Rheumafaktoren** werden im ersten halben Jahr nach Beginn der Erkrankung nur bei etwa der Hälfte und im späteren Stadium bei ca. 2/3 aller Patienten nachgewiesen. **Antinukleäre Antikörper (ANA)**, die bei ca. 30% der RA Patienten nachgewiesen werden, zeigen lediglich das Vorhandensein eines autoimmunologischen Geschehens an, ohne dass ihnen eine krankheitsspezifische Bedeutung zukommt. Eine aktuelle Metaanalyse zur Untersuchung der Bedeutung der neuen **Anti-CCP-Antikörper**-Bestimmung im diagnostischen Prozess der RA zeigt im Vergleich zum Rheumafaktor eine höhere Spezifität (96% versus 88%) für dieses Testverfahren bei niedrigerer Sensitivität (56% versus 66%). Hieraus ergibt sich zwar ein hoher negativer Prädiktionswert, der zusätzliche diagnostische Nutzen bei unklaren klinischen Verdachtsfällen ist aufgrund der niedrigen Sensitivität derzeit noch begrenzt (8).

**kurzgefasst:** Neben der laborchemischen Erfassung von Entzündungsaktivität (BSG und CRP), spielt der Nachweis spezifischer immunologischer Befunde wie Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine prognostische Rolle für die Beurteilung des zu erwartenden weiteren Krankheitsverlaufes.

## Bildgebende Diagnostik

Mittels **konventioneller Röntgendiagnostik** der Gelenke (einziges bildgebendes ACR-Kriterium) kann die Zerstörung des Knorpels und des angrenzenden Knochens – hervorgerufen durch das einwachsende proliferierende Synovial(Pannus-)gewebe – in Form von Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen oder subchondralen Zysten dargestellt werden. Frühe pathologisch-anatomische Veränderungen der Gelenkentzündung wie Weichteilschwellung, synoviale Proliferationen, Ergussbildung und Hyperämie sind der Röntgendiagnostik nur sehr eingeschränkt zugänglich, so dass neben der **Magnetresonanztomographie (MRT)** mit und ohne Kontrastmittelverstärkung auch

die **Arthrosonographie** unter Nutzung der Dopplersonographie eine zunehmend bedeutendere Rolle in der Diagnose der Arthritis zukommt (Abb.3) (19,16). Aktuelle Medikamentenstudien erzielen unter Nutzung von MRT und Sonographie außerdem eine schärfere Trennung zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten (5,20). Die Studien deuten darauf hin, dass diesen Methoden über den rein diagnostischen Wert hinaus auch eine immer größer werdende Bedeutung in der Erfassung der Krankheitsaktivität im Verlauf und damit in der Beurteilung des Therapieeffektes zukommt.

## Fazit

Die Grundlage der Diagnose einer RA sind nach wie vor Anamnese und klinische Untersuchung im Hinblick auf die Manifestation einer Arthritis gemäß ACR-Kriterien. Sie werden ergänzt durch gezielte Laboruntersuchungen und bildgebende Diagnostik.

## Therapie der Rheumatoiden Arthritis

### Therapieprinzipien

Obwohl die RA den Charakter einer Systemerkrankung hat, welche neben den Gelenken und periartikulären Strukturen auch innere Organe betreffen kann, steht der chronische, meist schubartig verlaufende entzündlich bedingte Gelenkschmerz im Vordergrund der Beschwerden und damit im Zentrum der therapeutischen Bemühungen. Proliferierendes und invasiv wachsendes „Pannusgewebe“ führt zu Knorpel- und Knochenzerstörung und damit letztendlich zur Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke. Aus den drei Hauptcharakteristika der Rheumatoiden Entzündung am Gelenk

- Destruktion
- Schmerz
- Funktionseinschränkung

lassen sich die Grundprinzipien der Therapie ableiten (Abb.4):

1. **Aufhalten der Gelenkzerstörung** mittels krankheitsmodifizierender Medikamente, welche in der Lage sind den Krankheitsprozess anzuhalten oder mindestens zu verlangsamen (disease modifying anti-rheumatic drugs=DMARDs oder Basistherapie)
2. **Linderung des Schmerzes** mittels medikamentöser Maßnahmen (im Wesentlichen nicht-steroidale Antirheumatika=NSAR), gele-



gentlich auch Analgetika und weitere unterstützende nicht-medikamentöse Therapieformen. Hierbei handelt es sich um symptomatische, den Krankheitsverlauf nicht beeinflussende Therapien.

3. **Erhalt der Funktionalität**, welche in erster Linie auf einer erfolgreichen Behandlung der zugrunde liegenden Entzündung (siehe Punkt 1) gegründet sein sollte, in jedem Fall jedoch auch unabhängig hiervon durch eine adäquate und stadiengerechte physikalische Therapie (insbesondere Krankengymnastik), Ergotherapie, ggf. Psychotherapie und eine angepasste Patientenschulung dauerhaft ergänzt werden muss.

Das Repertoire der Behandlungsmöglichkeiten wird erweitert durch die Lokaltherapie am Gelenk mittels intraartikulärer Steroidinjektion oder Durchführung einer Radiosynoviorthese, operative Interventionen wie Artikulo- und Tenosynovialektomien, rekonstruktive Eingriffe sowie im fortgeschrittenen Stadium ein eventuell notwendiger Gelenkersatz.

Nach Sicherung der Diagnose sollte sich die Entscheidungsfindung zur Wahl des Basistherapeutikums stets an den offiziellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) orientieren, in denen initial eine Monotherapie gefolgt von unterschiedlichen Kombinationsschemata in Abhängigkeit vom jeweiligen Therapieerfolg der vorherigen Therapie vorgeschlagen werden (**Abb.5**). Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, die einer langfristigen und meist kontinuierlichen Behandlung bedarf, ist bei der Therapieplanung neben einer bestehenden Komorbidität insbesondere bei älteren Patienten die bestmögliche prognostische Einschätzung des individuellen Krankheitsverlaufs ebenso einzubeziehen wie auch das persönlich, berufliche und soziale Umfeld des Patienten. Potenziell nebenwirkungsträchtige Medikamente dürfen nur unter ausreichendem Kenntnisstand und sorgfältiger Nutzen-Risiko Analyse nach adäquater Aufklärung des Patienten und entsprechenden Gewährleistung regelmäßiger Kontrolluntersuchen gemäß den offiziellen Empfehlungen der DGRh ([www.dgrh.de](http://www.dgrh.de), [www.rheuma-liga.de](http://www.rheuma-liga.de)) zum Einsatz kommen. Schon in der Planung sollten daher potenzielle Nebenwirkungen wie z.B. eine steroidinduzierte Osteoporose oder eine vermehrte Infektanfälligkeit berücksichtigt werden.

**kurzgefasst:** Unter dem Grundverständnis der RA als einer voranschreitenden Gelenk-zerstörenden Erkrankung müssen alle möglichen Therapieoptionen als komplementäre Methoden verstanden werden und in einem ausgewogenen multimodalen Konzept auf interdisziplinärer Ebene zum Einsatz kommen.

### Symptomatische Therapie/Schmerzlinderung

#### Nicht-steroidale Antirheumatika und selektive COX-2 Hemmer

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind Medikamente mit meist rasch einsetzender analgetischer und antiphlogistischer Wirkung, die über eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und damit der Prostaglandinbiosynthese zustande kommt. Die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen chemischen Gruppen wie z.B. Salicylate, Arylessigsäuren, Propionsäuren u.a., die Halbwertszeit, das Ausmaß und die Art der COX-Hemmung im Hinblick auf die Selektivität werden herangezogen, um die NSAR in Wirkstoffgruppen einzuteilen. Herkömmliche, nicht COX-2 selektive NSAR wie Diclofenac (z.B. Voltaren®), Ibuprofen (verschiedene Generika-Hersteller) oder Naproxen (z.B. Proxen®) können je nach Risikoprofil der behandelten Patienten

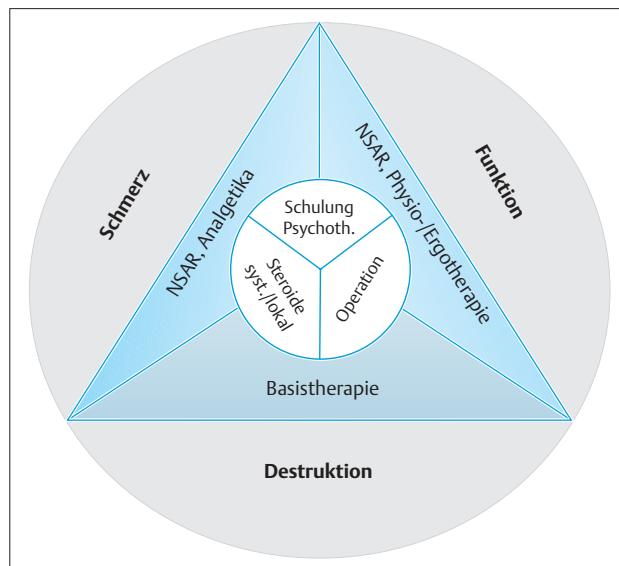


Abb.4 Therapiesynopse der Behandlung einer Rheumatoiden Arthritis.

erhebliche Nebenwirkungen am Magen-Darmtrakt von leichten dyspeptischen Beschwerden bis hin zur Entstehung von Ulzerationen mit Blutung oder Perforation hervorrufen. Eine Senkung dieses Risikos durch die Einführung hoch selektiver COX-2 Hemmer (Coxibe) wie z.B. Celecoxib (Celebrex®), Etoricoxib (Arcoxia®) und das sich noch im Zulassungsverfahren befindliche Lumiracoxib (Prexige®), wird wie aktuelle Studien zeigen (2,18) mit einem potenziell erhöhten kardiovaskulären Risiko bei einzelnen Patienten erkaufte. Daher wurden Rofecoxib/Vioxx® und Valdecoxib/Bextra® (dieses allerdings wegen schwerer kutaner Reaktionen) vorläufig vom Markt genommen und seitens der Hersteller als Kontraindikation für den Einsatz dieser Präparate sowohl die manifeste KHK als auch zerebrovaskuläre Erkrankungen und eine Herzinsuffizienz NYHA II–IV in die Fachinformation mit aufgenommen (Rote Hand Brief/Februar 2005). Es bleibt darauf hinzuweisen, dass die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse oder die Entwicklung einer Hypertonie in den genannten Studien in einem maximalen Prozentbereich von 3–4% liegen und im Allgemeinen erst nach länger andauernder regelmäßiger Behandlung (in der APPROVe Studie (2) nach 18 Monaten) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gesehen wurde. Die Diskussion, ob es sich hier um einen Gruppeneffekt aller Coxibe oder eine substanzspezifische Nebenwirkung einzelner Vertreter handelt, wurde durch die inzwischen erfolgte „Großanalyse“ aller Daten der klinischen Studien, welche im Juni 2005 auf dem europäischen Rheumatologenkongress (EULAR) vorgestellt wurde, weiter geklärt: Aus der Anwendung von nahezu 2,5 Mio. Patientenjahren ergab sich das Bild von vergleichbaren relativen Risiken bezüglich der Entwicklung von Myokardinfarkten unter Langzeitgabe von konventionellen NSAR und Coxiben (17).

#### Systemische und lokale Gabe von Glukokortikoiden

Nach der sehr eindrücklichen und nobelpreisgewürdigten Einführung der Glukokortikoide in der Behandlung der Arthritis durch den amerikanischen Arzt Philip Hench im Jahr 1948 haben diese auch heute noch ihren festen Stellenwert in der Therapie der RA. Auf die sehr effektive und verlässliche antientzündliche Wirkung der Steroide, welche bereits innerhalb weniger Tage eintritt, kann bei vielen Patienten aufgrund des erst wesentlich später zu erwartenden Wirkeintrittes konventioneller Basistherapien meist nicht verzichtet werden. Am häufigsten zum Einsatz kommen bewährte Präparate

wie Prednisolon, Prednison oder Methylprednisolon, die sich in ihren Äquivalenzdosen nur geringfügig unterscheiden. Die initial in den meisten Fällen ausreichende Tagesdosierung liegt bei ca. 20–30 mg Prednisolonäquivalent. Diese sollte dann im Intervall von 3–5 Tagen um 2,5–5 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 5–7,5 mg/d reduziert werden. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der Steroide bei langfristiger Anwendung sollte zum einen frühzeitig eine adäquate Osteoporoseprophylaxe mit 400–800 IE Vitamin D und 2×500 mg Kalzium täglich durchgeführt werden. Außerdem muss die Gabe der Glukokortikoide wenn immer möglich zeitlich begrenzt werden, bzw. eine dauerhafte Dosierung über 7,5 mg/d vermieden werden.

Glukokortikoide haben neben dem rein symptomatischen Effekt der rasch einsetzenden antiphlogistischen Wirksamkeit auch einen begrenzten krankheitsmodifizierenden Einfluss auf den zugrunde liegenden destruierenden Prozess am Gelenk – vor allem in den ersten 6 Monaten der Therapie. So konnte in Kombination mit Methotrexat eine zusätzliche positive Wirksamkeit in der Daueranwendung von niedrig dosiertem Prednisolon sowohl auf die klinische Aktivität als auch die Röntgenprogression gezeigt werden. Bei einem Teil der Patienten mit einer „Spätform“ der RA (Beginn im Alter über 60 Jahre) kann durch „low-dose Kortisonmonotherapie“ mit 5 mg Prednisolon täglich auch über einen längeren Zeitraum eine zufrieden stellende Kompensation der entzündlichen Aktivität erreicht werden (7). Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose erfordert eine erweiterte Therapie mit Bisphosphonaten.

Vor allem bei mon- oder auch oligoartikulären Verläufen oder Therapieresistenz einzelner Gelenke ist die intraartikuläre Applikation einer Glukokortikoidkristallsuspension (z.B. Triamcinolon) der systemischen Therapie vorzuziehen oder kann diese sinnvoll ergänzen. Es sei darauf hingewiesen, dass eine Gelenkpunktion unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden muss und der Zugangsweg zum Gelenk neben der Orientierung an anatomischen Landmarken durch ultraschallgesteuerte Lokalisation erheblich optimiert werden kann.

**kurzgefasst:** Beim typischen Fall einer RA mit symmetrisch auftretenden Arthritiden an Händen und Füßen, Nachweis von laborchemischen Entzündungszeichen und Rheumafaktoren oder Anti-CCP-Antikörpern und eventuell Bestätigung der Arthritis durch bildgebende Methoden sollte bei Persistenz der Beschwerden über 6 Wochen umgehend eine Basistherapie nach dem Empfehlungsschema der DGRh eingeleitet werden. Meist ist initial eine symptomatische Behandlung mit einem NSAR und ggf. auch zur raschen Entzündungshemmung mit Steroiden notwendig, da der Wirkeintritt der Basistherapie im Allgemeinen einige Wochen dauert. Bei anfangs unklaren Fällen mit Mon- oder Oligoarthritis, kurzem Verlauf von weniger als 6 Wochen oder flüchtigem Auftreten der Beschwerden kann im ersten Schritt aufgrund der möglichen Differentialdiagnosen nur eine symptomatische Therapie zur Anwendung kommen.

## Basistherapie (Disease modifying antirheumatic drugs)

### Konventionelle Basistherapeutika

Aus dem historisch gewachsenen Repertoire unterschiedlicher Basistherapeutika wird heute nur noch eine bestimmte Auswahl an Medikamenten routinemäßig und häufig eingesetzt. Neben beste-

hender Evidenz aus klinischen Studien haben auch die persönliche Erfahrung des behandelnden Arztes und das individuelle Umfeld des Patienten eine Bedeutung bei der Wahl der eingesetzten Substanz. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Basistherapeutika sich von der „Spitze“ der alten Therapiepyramide an die „Basis“ bewegt haben und in einem multimodalen Behandlungskonzept, welches bereits im frühen Stadium der Erkrankung alle sinnvollen und möglichen Therapieoptionen mit einbezieht und komplementär einsetzt, die eigentlich tragende, krankheitsmodifizierende Rolle spielen.

**Methotrexat (MTX).** MTX (z.B. Lantarel®, Metex®) ist heute weltweit das am häufigsten verordnete Basistherapeutikum mit dem besten bekannten Nutzen-Risikoverhältnis. Die kompetitive Hemmung der Folsäure führt zu einer Beeinflussung von Pyrimidin- und Purinsynthese und damit der Synthese von DNA, Aminosäuren, Proteinen und Phospholipiden, ohne dass hierdurch der bei der RA relativ rasch eintretende antiphlogistische und immunsuppressive Effekt ausreichend erklärt wäre. Obwohl intestinale Resorptionsraten im Durchschnitt bei ca. 70% liegen, ist durch eine parenterale Verabreichung (v.a. s.c. oder i.v.) auch bei schlecht resorbierenden Patienten eine hohe Bioverfügbarkeit sichergestellt. Zudem kann hierdurch meist eine Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen erreicht werden. In mehreren Studien konnte Anfang der 80er Jahre eine signifikante Verbesserung klinischer und laborchemischer Aktivitätsparameter bei einer verabreichten Wochendosis von 7,5–15 mg MTX nachgewiesen werden (22). Die außerordentlich hohe langfristige Therapietreue in der Einnahme von MTX von über 50% der Patienten nach 5 Jahren im Vergleich zu anderen Basistherapeutika, sprechen für die auch langfristig anhaltende Wirksamkeit der Substanz bei gleichzeitig tolerablem Nebenwirkungsprofil (15). So sollten leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Transaminasenanstieg durch die zusätzliche Gabe von 5 mg Folsäure 24 Stunden nach MTX Einnahme (bei Dosen ≥ 10 mg MTX) gemindert werden. Bei der seltenen schweren MTX-induzierten Pneumonitis ist neben akuten medizinischen Maßnahmen unmittelbares Absetzen der Substanz obligat. Regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolluntersuchungen gemäß offizieller Empfehlung der DGRh sind in den angegebenen Zeitintervallen durchzuführen.

**Leflunomid (LEF).** Immunmodulatoren wie Leflunomid (Arava®) basieren im Gegensatz zu der meist globalen und zytotoxischen Wirkung klassischer Immunsuppressiva auf einem pathogenetisch orientierten Therapieprinzip, das nur an Teilschritten der immunologisch aktiven Zellen angreift. Die klinische Wirksamkeit und Destruktionshemmung dieses Pyrimidinantagonisten ist vergleichbar mit einer mittleren MTX-Dosis, so dass Leflunomid auch als initialer Therapie der RA ein zunehmender Stellenwert zukommt. Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Haarausfall, einer kontrollbedürftigen Erhöhung des Blutdruckes oder einer gastrointestinalen Unverträglichkeit kann in manchen Fällen durch eine Reduktion der empfohlenen Tagesdosis von 20 mg auf 10 mg entgegengewirkt werden, ohne dass hierdurch ein wesentlicher Wirkverlust in Kauf genommen werden muss. Bei einem Anstieg der Transaminasen auf über das langfristig tolerierbare 2–3fache der Norm ist ein Absetzen von Leflunomid, so wie dies für alle anderen Basistherapien gleichermaßen gilt, angezeigt.

**Sulfasalazin (SSZ).** Die schon lange bekannte antiphlogistische Wirksamkeit von SSZ, welche in der Behandlung der entzündlichen

Darmerkrankungen ihren festen Stellenwert hat, zeigt sich bei eher milden Verläufen einer RA in kontrollierten klinischen Studien als klinisch wirksam und moderat destruktionshemmend. Ein wichtiger Vorteil des SSZ gegenüber anderen Basistherapeutika ist seine gute Verträglichkeit und Sicherheit bei schwangeren und stillenden Patientinnen (23). Zur Optimierung der Nutzen-Risiko-Relation wird eine einschleichende Dosierung über 4 Wochen von 500mg bis zu einer empfohlenen Dauerdosis von 2g (steigerbar bis auf 3g/d) angeraten.

**Sonstige konventionelle Basistherapeutika.** Cyclosporin A ist zugelassen für die schwere aktive und therapieresistente RA. Die Toxizität, die sich im Wesentlichen an der Niere manifestiert und eine arterielle Hypertonie induzieren kann, begrenzt im klinischen Einsatz häufig die Langzeitanwendung. Die *parenterale Goldtherapie*, die historisch gewachsen über lange Zeit das Standard-Basistherapeutikum der RA war, spielt heute aufgrund der genannten neuen Therapieoptionen nur noch eine untergeordnete Rolle in einzelnen Fällen oder in Form der Kombinationsbehandlung. Ebenfalls in der Monotherapie von geringer Bedeutung, hat *Chloroquin* und *Hydroxychloroquin* weiterhin einen festen Platz in der zwei- oder dreifach Kombination (siehe unten). Der Einsatz von *Cyclophosphamid* ist in der Behandlung schwerer Kollagenosen und systemischer Vaskulitiden nicht mehr wegzudenken und spielt bei der RA in den seltenen Fällen mit einer schweren viszeralen Beteiligung oder einer dominanten Vaskulitis eine essentielle Rolle.

### Kombinationstherapie

Vergleichbar mit anderen Bereichen der Inneren Medizin, wie in der Behandlung der Hypertonie oder malignen Erkrankungen, findet auch in der Rheumatologie schon seit einigen Jahren ein zunehmender Trend in Richtung einer frühen Kombinationstherapie im Hinblick auf ein hierdurch optimiertes Nutzen-Risiko-Verhältnis statt (das so genannte „hit-hard-and-early“ Prinzip). So existiert eine gute Datenlage aus klinischen Studien für bestimmte Zwei- oder auch Dreifach-Kombinationsbehandlungen, wobei MTX den meist führenden Kombinationspartner darstellt. Üblich sind die Zweifach-Kombinationen: MTX + Leflunomid, MTX + SSZ, MTX + parenterales Gold, MTX + Cyclosporin. Außerdem kommt auch die sehr effiziente Dreifach-Kombination bestehend aus MTX + Hydroxychloroquin + SSZ (so genanntes O'Dell Schema) zum Einsatz. Diese zeigt ein Ansprechen bei ca. 70% der Patienten und wird bezüglich der entzündlichen Komponente bzw. der ACR-Response-Kriterien bis heute von keiner publizierten Biologika-Kombination übertroffen (13), wobei sich dies durch die vor kurzem als Abstrakt auf dem EULAR vorgestellten Daten der PREMIER-Studie (Adalimumab+MTX) bei früher RA zum positiven ändern konnte (Breedveld, FC et al., EULAR abstract, Ann Rheum Dis Suppl. Juni 2005).

Die Einführung einer gezielten Hemmung proinflammatorischer Zytokine durch so genannte „Biologics“ (siehe unten), deren Wirkung auf völlig anderen Prinzipien beruht als die der konventionellen Basistherapeutika, steigert den Wert und damit auch die Häufigkeit von Kombinationsbehandlungen wesentlich. So konnten aktuelle Studien zeigen, dass die Entscheidung, welches der zur Verfügung stehenden konventionellen Basistherapeutika in Kombination mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor verabreicht wurde, keinen wesentlichen Effekt auf die Ansprechraten hat. Vielmehr bewirken verschiedene Kombinationen eine deutliche Wirksamkeitssteigerung im Vergleich zur TNF $\alpha$ -Inhibitor-Monotherapie. Hieraus ergibt sich auch, dass in der Zukunft möglicherweise bei allen langfristig (> 6 Monate) angelegten klinischen Studien neuer Medikamente der „Kontroll-“ oder „Plazeboarm“ aus einer Kombinationstherapie unter Einbeziehung von MTX bestehen muss.

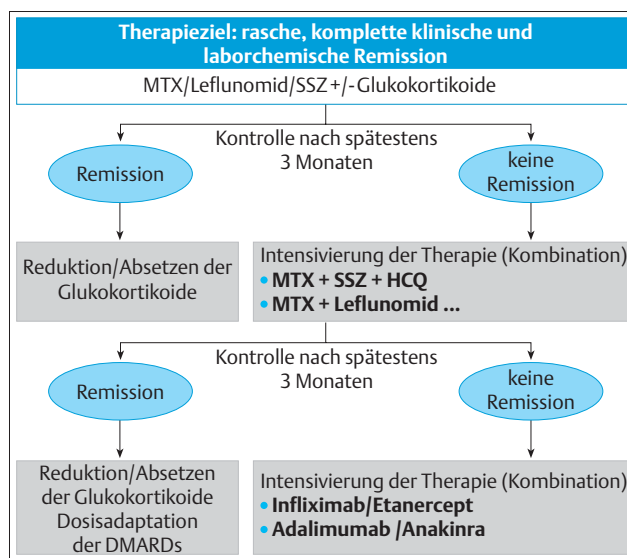


Abb. 5 Therapie der Rheumatoiden Arthritis (Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in DGRh, G. Hein, H. Zeidler, I. Meznerits).

**kurzgefasst:** Die initiale Basistherapie der Wahl ist eine Behandlung mit MTX, alternativ können Leflunomid oder bei leichteren Fällen Sulfasalazin gegeben werden. Das weitere therapeutische Procedere orientiert sich jeweils am Erfolg der eingeleiteten Therapie und führt von der Monotherapie über die Kombinationsbehandlung bis zum Einsatz moderner Zytokinantagonisten wie TNF $\alpha$ -Inhibitoren (Abb.5).

### „Biologics“

Der chronische Entzündungsprozess bei der RA wird unter anderem vermittelt und unterhalten durch eine Dysbalance innerhalb eines selbst regulierenden Zytokin-Netzwerkes des Immunsystems. Die Entdeckung einer möglichen Beeinflussung einzelner Zytokine wie z.B. TNF $\alpha$  oder IL-1 haben einen neuen therapeutischen Zugang in der Behandlung der RA eröffnet, indem man versucht, durch den Einsatz „biologischer Hemmstoffe“ (=Biologics) das Ungleichgewicht im Zytokin-Netzwerk auszugleichen. Derzeit zugelassen und zum Einsatz kommen monoklonale Antikörper gegen TNF $\alpha$  (Infliximab/Remicade®; Adalimumab/Humira®), der lösliche TNF $\alpha$ -Rezeptor (Etanercept/Enbrel®) sowie der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (Anakinra/Kineret®).

Alle vier Präparate werden von der DGRh als Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika nach frühestens 6 Monaten erfolgloser oder nicht ausreichender bisheriger Therapie empfohlen. Da das Nebenwirkungspotential dieser Substanzen im Wesentlichen durch die sehr effektive Immunsuppression als auch eine mögliche Induktion autoimmuner oder allergischer Reaktionen bestimmt wird, stellen sie bei Beachtung der Kontraindikationen eine inzwischen relativ sichere Therapieoption dar. Nachdem sich in der initialen Anwendungsphase von Infliximab Berichte über schwerwiegende infektiöse Komplikationen, insbesondere atypische und disseminierte Verläufe einer Tuberkulose mit schwerem Organbefall, gehäuft hatten, wird derzeit vor Beginn einer TNF $\alpha$  hemmenden Therapie die Durchführung eines Tuberkulin-Tests sowie eine Röntgen-Untersuchung des Thorax und ggf. eine INH-Prophylaxe gefordert (6). Probleme bereiten derzeit die Marktrücknahme des letzten in Deutschland verfügbaren kutanen Tuberkulin-Tests, hier wird derzeit aber an einer Lösung über den Einsatz europäischer Äquiva-



Tab.2 Dosierung und Applikation derzeit verfügbarer Biologics.

| Substanz   | Dosierung und Applikation  |
|------------|--|
| Infliximab | gewichtsadaptiert (3 mg/kg/KG bei RA, steigerbar bis auf 5–(10) mg/kg/KG) zum Zeitpunkt 0, nach 2 und 6 Wochen danach alle 4–8 Wochen in der Dauertherapie |
| Etanercept | zweimal pro Woche 25 mg subkutan (eine 50 mg/Woche Einmalgabe wurde vor kurzem ebenfalls zugelassen)   |
| Adalimumab | einmal alle 2 Wochen 40 mg subkutan (steigerbar bei Patienten mit aktiver RA auf 40 mg/Woche)  |
| Anakinra   | täglich 100 mg subkutan  |

lenzprodukte gearbeitet. Darüber hinaus sind aktive Infektionen, maligne Erkrankungen, demyelinisierende Prozesse und eine höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III + IV) als Kontraindikationen anzusehen. Erhärtende Hinweise für eine Induktion maligner Erkrankungen wie z.B. Lymphome durch eine TNF $\alpha$ -Inhibition zeigen sich auch nach nun schon langjährigem Einsatz bei weltweit mehreren 100.000 Patienten nicht (das erhöhte Auftreten von Lymphomen unter TNF $\alpha$  hemmender Therapie entspricht ungefähr dem statistischen Risikobereich, der für Patienten mit aktiver RA generell gilt).

Alle derzeit verfügbaren Biologics werden parenteral in festen Therapieintervallen appliziert (Tab.2).

Eine Dosisadaptation sowohl über die Variation der Einzeldosierung als auch der Therapie-Intervalle ist zumindest bei Infliximab und Adalimumab in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie im individuellen Krankheitsverlauf innerhalb von bestimmten Grenzen möglich. Während der Durchführung der Therapie gilt besondere Vorsicht bezüglich infektiöser Komplikationen, so dass sowohl im Hinblick auf die Evaluierung der zu erhoffenden Wirkung der eingeleiteten Therapie, welche regelmäßig anhand von international validierten Aktivitätsscores (z.B. DAS 28) durchgeführt werden sollte, als auch der Erfassung potenzieller Begleitscheinungen, eine internistisch-rheumatologische Führung des Patienten zwingend notwendig ist.

Die Wirksamkeit der TNF $\alpha$  inhibierenden Therapie, insbesondere in Kombination mit MTX, konnte inzwischen in mehreren Studien nicht nur im Hinblick auf die Besserung der klinische bedeutsamen Beschwerdesymptomatik sondern insbesondere auch in ihrer hemmenden Auswirkung auf die Röntgenprogression bis hin zu einem leichten Knochenaufbau nachgewiesen werden (21). Diese Ergebnisse ermutigen, den eingeschlagenen Weg einer frühen Remissionsinduktion bei Patienten mit RA mittels der neuen Therapieschemata intensiv weiter zu verfolgen, um entstehende Folgeschäden mit entsprechender Funktionsbehinderung rechtzeitig verhindern zu können. Einer möglicherweise eintretenden Autoantikörper-vermittelten Ineffektivität einer TNF $\alpha$  inhibierenden Therapie kann durch Kombination mit MTX oder auch durch Wechsel auf einen anderen TNF $\alpha$ -Hemmer entgegengewirkt werden. Unter gesundheitsökonomischen und volkswirtschaftlichen Aspekten bleibt zu hoffen, dass die derzeit noch recht hohen direkten Kosten der Therapie mit Biologics durch einen langfristigen Funktionserhalt und damit verbundener Steigerung der Lebensqualität zu einer Absenkung der bei der RA sehr hohen indirekten Kosten, hervorgerufen durch Arbeitsunfähigkeitszeiten und verfrühte Renten, führen werden (11).

## Neue Entwicklungen und sonstige Verfahren

In einer Bekanntmachung des BMfG vom März 2003 wird die Durchführung einer Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat

gebundenem Staphylokokkenprotein A bei schwerer, ansonsten therapierefraktärer RA als indiziert angesehen. Ein Ansprechen etwa nur jedes 2. behandelten Patienten (4), die hohen Kosten und der technische Aufwand schränken die breite Anwendung dieser Methode jedoch ein, auch wenn einzelne Patienten nach Durchführung eines Therapiezyklus (12 Behandlungen in wöchentlichen Abständen) über mehrere Monate anhaltend eine deutliche Besserung ihrer Symptomatik erfahren.

Die aktuell sehr dynamische Entwicklung neuer Medikamente orientiert sich an den zunehmend definiert erforschten pathophysiologischen Abläufen des Entzündungsprozesses bei RA, wobei ausgehend von der Entdeckung neuer potenzieller therapeutischer „Targets“, gezielt biologische Hemmstoffe entwickelt werden, von denen sich einige bereits in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden. So liegen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer Blockade der proinflammatorischen Interleukine 6 und 15 als auch zur selektiven T-Lymphozyten Co-Stimulationshemmung mittels CTLA4Ig (Abatacept) vor. Aus der Behandlung der Lymphome entliehen und als Erfolg versprechende immunsuppressive Therapie in Studien bereits erprobt, zeichnet sich auch Rituximab (Mabthera®) als wirksame Therapie für die Behandlung der RA, des Lupus erythematodes und seltener Vaskulitiden ab.

**kurzgefasst: Die offizielle Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sieht als Voraussetzung für den Einsatz einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren eine gesicherte Rheumatoide Arthritis, die trotz vorausgegangener Behandlung mit mindestens zwei Basistherapeutika, eines davon MTX, über mindestens 6 Monate, anhaltend aktiv ist.**

## Funktionserhaltende Therapie: „Funktion“

Der langfristige Erhalt der Funktionalität eines RA-Patienten hängt nicht alleine von der lokalen Unterdrückung entzündlicher Aktivität am betroffenen Gelenk ab. Er ist immer auch unter biomechanischen Gesichtspunkten des einzelnen Gelenkes im Kontext des gesamten Bewegungsapparates, übergeordneter mentaler und emotionaler Prozesse sowie der äußeren Gegebenheiten und Umstände des erkrankten Menschen zu sehen. Aus diesem Grund ist neben den ausführlich beschriebenen medikamentösen Therapieformen eine multimodale funktionserhaltende Therapie in der Behandlung der RA unabdingbar. Im Vordergrund der physikalischen Therapiemaßnahmen steht neben der Anwendung von Kälte bei der akuten Arthritis, um Schmerzen und Schwellung zu reduzieren, vor allem eine stadienadaptierte Krankengymnastik, um die gestörte Beweglichkeit wieder herzustellen bzw. zu erhalten (3). Darüber hinaus spielen sowohl Ergotherapie inklusive der Versorgung mit Hilfsmitteln, die adäquate Schulung der Patienten als auch eine eventuell erforderliche psychotherapeutische Unterstützung für die chronisch Kranken eine wichtige Rolle, um Funktion zu erhalten bzw. die bestehenden Einschränkungen in der Alltagsumgebung sinnvoll bewältigen zu können.

## Operative Therapie

Die operative Therapie der RA ist ein fester Bestandteil des therapeutischen Gesamtkonzepts, wobei ihr Stellenwert gemäß der vorgestellten Therapiesynapse sowohl im Bereich der Destruktionsverhinderung in Form präventiver Eingriffe als auch in weit aus größerem Maße für die Funktionserhaltung in Form rekonstruktiver Eingriffe zu sehen ist.

**Präventive Eingriffe** wie die Artikulo- und Tenosynovialektomie. Hier wird das pathologisch veränderte synoviale Gewebe meist durch einen endoskopischen Eingriff entfernt. Ca. 6 Wochen nach der Durchführung sollte eine Radiosynoviorthese erfolgen, um nicht entferntes Restgewebe sicher zu eliminieren. Dieses Vorgehen kann bei oligo- oder monartikulären Befallsmustern ebenso gewählt werden wie bei therapierefraktären einzelnen Gelenken unter einer Basistherapie. Bei typischer Polyarthritiden macht ein polytoper operativer Eingriff wenig Sinn, zudem hat diese Therapieform aufgrund der neuen, sehr effektiven medikamentösen therapeutischen Strategien an Bedeutung verloren.

**Rekonstruktive Eingriffe** werden durchgeführt, um einen schon eingetretenen Schaden am Gelenk oder den Sehnen funktionsverbessernd zu verändern. Hinzu zählen resezierende Arthroplastiken, die heute nur noch ausnahmsweise in Betracht kommen, Korrektur-Osteotomien, diverse Sehneneingriffe vornehmlich im Bereich beider Hände, Arthrodesen und der heute mit immer größerer Effektivität durchgeführt endoprothetische Gelenkersatz.

Die wegen der Häufigkeit ihres Befalls als fünfte Extremität bezeichnete Halswirbelsäule muss auch heute noch oft operativ stabilisiert werden bei atlantoaxialer Dislokation, pseudobasilärer Impression oder komplexen Schädigungen. Septische Arthritiden, die meistens iatrogen nach Steroidinjektion bei immunsupprimierten Patienten ausgelöst werden, bedürfen in den meisten Fällen einer operativen Ausräumung mit anschließender Spülung. Neben diesen als dringlich einzustufenden operativen Interventionen sollte der rheumachirurgisch tätige Kollege grundsätzlich früh in einem interdisziplinären Ansatz in die Behandlung des RA-Patienten mit einbezogen werden, um die therapeutischen Möglichkeiten in ihrer ganzen Bandbreite zum Wohle des Kranken ausschöpfen zu können.

**kurzgefasst:** Die funktionserhaltende Therapie für die RA basiert auf einer multimodalen patientenadaptiven Behandlung. Diese umfasst das gesamte Repertoire der physikalischen Therapiemaßnahmen ebenso wie die Ergotherapie einschließlich der Versorgung mit Heilmitteln, die Durchführung von Patientenschulungen und eine im Einzelfall erforderliche psychotherapeutische Mitbehandlung. Auch die operativen Interventionen haben sowohl unter präventiven destruktionsverhindernden Gesichtspunkten als auch zum Erhalt der Gelenkfunktionalität ihren festen Stellenwert.

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die frühe Diagnose einer RA unter Einsatz aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel wie bildgebender Verfahren und spezifischer immunologischer Marker ist die Voraussetzung für eine adäquate Therapieeinleitung.
- Ziel der therapeutischen Bemühungen ist inzwischen nicht mehr die reine Linderung der Symptome, sondern vielmehr eine möglichst rasche und komplette Remission.
- Diese soll durch ein multimodales Therapiekonzept basierend auf einer Krankheits-modifizierenden Basistherapie unter zunehmendem Einsatz moderner Biologics und Einbeziehung sämtlicher komplementärer Behandlungsmöglichkeiten wie physikalischer Therapie, Ergotherapie und auch interventioneller und operativer Maßnahmen erreicht werden.

**Autorenerklärung:** J.S., U.L. und U.M.-L. sind im Rahmen ihrer dienstlichen Tätigkeit mit der Durchführung von klinischen Studien sowie deren Präsentation auf wissenschaftlichen Veranstaltungen für verschiedene im Text genannte Produkte kontinuierlich betraut.

### Literatur

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102
- Engel JM, Uhlemann C, Berg W, Lange U. Physikalische Medizin in der Rheumatologie – differenzialindikative Verordnung bei rheumatoider Arthritis, ankyloisierender Spondylitis und progressiver systemischer Sklerose. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 218–224
- Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR et al. The PROSORBA column for the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2153–2159
- Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 11: epub ahead of print
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II); ii2–ii9
- Kirwan JR. Systemic low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 389–403
- Lieberman ES, Collier DS, Choi HK. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for rheumatoid arthritis – a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl); F14
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196–201
- Mallya RK, Mace BE. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheum Rehab* 1981; 20: 14–17
- Müller-Ladner U. Biologics bei der rheumatoiden Arthritis – rechtfertigt der Nutzen die Kosten? *Internist* 2004; 45: 1402–1406
- Müller-Ladner U, Rütter W, Burmester G-R. Diagnostik und Therapie der Rheumatoiden Arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1318–1321
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164–1170
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591–2602
- Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992; 19: 1885–1894
- Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 357: 1056–1057
- Singh G et al. Both selective Cox-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of myocardial infarction in patients with arthritis. Selectivity is with the patient, not the drug class. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III); 85–86
- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080
- Strunk J, Lange U, Kürten B et al. Doppler sonographic findings in the long bicipital tendon sheath in patients with rheumatoid arthritis as compared with patients with degenerative diseases of the shoulder. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1828–1832
- Taylor PC, Steuer A, Gruber J et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1107–1116
- Van der Heijde D, Sharp JT, Rau R, Strand V. OMERACT workshop: repair of structural damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1108–1109
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818–822
- Wimmer AG, Oberhoffer R, Schneider KTM, Fleck M, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Interdisziplinäre Betreuung von schwangeren Patientinnen mit Kollagenosen. *Z Geburtsh Neonatol* 2004; 208: 1–10