

# Rheumatoide Arthritis

## Definition

Die rheumatoide Arthritis, die auch **chronische Polyarthrit**is genannt wird, ist eine chronisch entzündliche Erkrankung welche überwiegend die Gelenke aber, wenn auch seltener, innere Organe, Augen und Haut befallen kann.

## Häufigkeit

Die rheumatoide Arthritis ist die häufigste der entzündlich rheumatischen Erkrankungen. In Deutschland leiden etwa 1-2 % der Bevölkerung daran. Die Erkrankungshäufigkeit von Frauen überwiegt der von Männern mit 3:1. Rheumatoide Arthritis kann in jedem Lebensalter, ja sogar bereits im Kleinkindesalter auftreten. Am häufigsten beginnt die Erkrankung jedoch zwischen dem 35. und 45. und über dem 60. Lebensalter.

## Entstehung

Die Ursache für die Entstehung der rheumatoiden Arthritis ist noch immer nicht endgültig geklärt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß zu Beginn des Krankheitsprozesses Zellen des Immunsystems aktiviert werden, welche sich in einem Autoimmunprozeß gegen den eigenen Körper richten. Dieses läuft in mehren Schritten ab:

1. Eine besondere Form der weißen Blutkörperchen die sogenannten T-Lymphozyten werden aktiviert. Mitbeteiligt sind bestimmte Gewebemarker, die sogenannten HLA-Antigene von denen bestimmte Untertypen (vor allem HLA-DR 4) bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis besonders häufig vorkommen. Was die Aktivierung der T-Lymphozyten auslöst ist bisher nicht bekannt.
2. Im Verlaufe der weiteren Krankheitsentstehung kommt es zu einer Entzündung der Gelenkhaut, der sog. Synovia, unter Einbeziehung fast aller Zellen des Immunsystems sowie der bindegewebigen Synovialzellen. Gesteuert wird diese Entzündung durch Botenstoffe des Immunsystems den sog. Zytokinen. Die Zytokine TNF-alpha und Interleukin-1 spielen dabei eine Schlüsselrolle.
3. Durch die Wirkung der Zytokine entsteht aus der Synovia ein geschwulstartiges Gewebe, der sog. Pannus, welcher nach einer gewissen Zeit Knorpel, Knochen und Halteapparat des betroffenen Gelenks zerstört.

Die Hemmung der Zytokine TNF-alpha und IL-1 mit monoklonalen Antikörpern ist eine vielversprechende neue und kausale, also an die Ursachen gehende, Therapie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

## Symptome

### Typische Symptome sind:

- nächtliche und morgendliche Schmerzen der Gelenke
- Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als 15 Minuten
- Schwellung der Gelenke, typischerweise in den Fingergrund- (MCP-Gelenke) und den Fingermittelgelenken (PIP-Gelenke)
- Allgemeines Krankheitsgefühl mit Müdigkeit und Erschöpfung

Obwohl im Frühstadium manchmal nur wenige Gelenke betroffen sind, entwickelt sich fast immer nach einer gewissen Zeit eine sogenannte Polyarthritis, d.h. eine Entzündung vieler großer und kleiner Gelenke des Körpers mit häufigem Befall der Hand- und Fingergelenke. Ausnahme ist lediglich die Wirbelsäule, die außer dem Kopf-Halsgelenk (Atlanto-Axialgelenk) fast nie betroffen ist.

Im weiteren Krankheitsverlauf können sich die folgenden **typischen Veränderungen der Gelenke** entwickeln:

- Ulnardeviation = Abrutschen der Finger nach außen
- Schwanenhalsdeformität = Abknicken des letzten Fingerglieds nach unten
- Knopflochdeformität = Nachobentreten des Fingerknöchels
- Rheumaknoten = Wachsen von gummiartigen Knoten an den Streckseiten der Gelenke



*Schwanenhalsdeformität des II.+III. Fingers*



*Rheumaknoten am Unterarm*

Aber nicht nur die Gelenke sondern auch andere Organe können betroffen sein.

Diese extraartikulären Manifestationen sind:

- **Lunge** Bindegewebsvermehrung der Lunge (Lungenfibrose) oder eine Rippenfellentzündung (Pleuritis)
- **Herz** Herzbeutelentzündung (Perikarditis)
- **Augen** Entzündung von verschiedenen Schichten der Augenwand (Skleritis und Episkleritis) in Extremfällen bis zu einer Perforation des Augapfels (z.B. durch einen Ulcus corneae)
- **Haut** Rheumaknoten oder Kleingefäßentzündung (Vaskulitis) mit teilweise großen Hautdefekten vor allem an Unterschenkeln und Fußrücken
- **Speichel- und Tränendrüsen**  
Chronische Entzündung mit Trockenheit von Mund und Augen (Sicca-Syndrom)

## Diagnose

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis wird immer aus der Zusammenschau der Symptome, dem Befund der körperlichen Untersuchung und den Ergebnissen der Labor und Röntgenuntersuchungen gestellt.

Typische **Laborveränderungen** bei Blutuntersuchungen sind:

- Anstieg der Entzündungswerte, wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) und C-Reaktives-Protein (CRP)
- Nachweis des sog. **Rheumafaktors** (eines Antikörpers vom IgM - Typ, der Antikörper des IgG - Typs bindet)
- Entzündungsanämie mit Abfall des Hämoglobinwerts

Zu beachten ist jedoch, dass der Rheumafaktor nur bei ca. 80% der Patienten mit rheumatoider Arthritis nachweisbar ist, und dass der Rheumafaktor auch bei einigen anderen Krankheiten und sogar bei Gesunden gefunden wird. Er ist daher nicht allzu spezifisch.

**Entsprechend dem gelenkzerstörenden Verlauf der rheumatoiden Arthritis kann man meist nach einigen Jahren typische Veränderungen im Röntgenbild der Gelenke finden:**

- gelenknahe Osteopenie = gelenknaher Kalksalzmangel im Knochen (Frühzeichen)
- Erosionen = mäusebissartige Knochendefekte am äußeren Rand der Gelenkfläche
- Atlanto-axiale Luxation = eine Verschiebung der Wirbelkörper der Halswirbelsäule bei Mitbefall des Kopf-Halsgelenks

Röntgenaufnahmen der Hände und Füße sind besonders gut geeignet, um früh typische Veränderungen zu erkennen.



*Röntgenaufnahme der Hand eines Patienten mit rheumatoider Arthritis.*

*Man erkennt deutlich die Ulnardeviation (Abweichen der Finger nach aussen), die gelenknahe Osteopenie (röntgendurchlässige Areale ober- und unterhalb der Fingergrundgelenke) und Erosionen, also kleine Knochendefekte an den Köpfchen der Mittelhandknochen.*

Um die Diagnose zu vereinheitlichen hat das American College of Rheumatology (ACR) bereits im Jahr 1987 folgende Diagnosekriterien aufgestellt.

**ACR-Kriterien der rheumatoiden Arthritis:**

- Morgensteifigkeit der Gelenke (mind. 1 h Dauer) > 6 Wochen
- Arthritis mit tastbarer Schwellung in 3 oder mehr Gelenkregionen > 6 Wochen
- Arthritis an Hand- oder Fingergelenken > 6 Wochen
- Symmetrische Arthritis (gleichzeitig, beidseits dieselbe Gelenkregion) > 6 Wochen
- Rheumaknoten
- Rheumafaktornachweis im Blut
- Typische Röntgenveränderungen (gelenknahe Osteopenie und/oder Erosionen)

Von diesen 7 Kriterien müssen 4 für die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis erfüllt sein.

## Therapie

Die Therapie eines Patienten mit rheumatoider Arthritis erfordert große Erfahrung sowie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen internistischen Rheumatologen, Orthopäden, Krankengymnasten und Ergotherapeuten. Folgende Therapieformen stehen zur Verfügung:

- **Medikamentöse Therapie**
- **Injektionen von Kortisonpräparaten in die Gelenke**
- **Krankengymnastik und Physikalische Therapie**
- **Ergotherapie und Rehabilitation**
- **Operative Therapie (Synovektomien und rekonstruktive Chirurgie)**

**Medikamentöse Therapie:**

Um den gelenkzerstörenden Verlauf der rheumatoiden Arthritis aufzuhalten muß eine konsequente und ausreichende medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Das Ziel ist hierbei, die Entzündung der Gelenke so weit wie möglich zu kontrollieren.

Einen unverzichtbaren Teil nehmen dabei die sogenannten **Basismedikamente** oder auch disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) ein, welche den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können. Keine aktive rheumatoide Arthritis sollte ohne mindestens ein oder mehrere Basismedikamente behandelt werden.

Eine besondere Stellung unter den Basismedikamenten nimmt Methotrexat ein, das am wirksamsten und dabei am nebenwirkungsärmsten ist. Methotrexat kommt aus der Krebstherapie wo es in oft über hundertfach

höheren Dosen Anwendung findet. Es verursacht jedoch selber keinen Krebs und kann meist ohne Probleme über viele Jahre gegeben werden. Eine Besonderheit bei Methotrexat ist, dass es nur einmal die Woche gegeben werden darf. Methotrexat kann sowohl in Tablettenform wie auch als meist noch wirksamere Injektion intramuskulär, intravenös oder subcutan (unter die Haut) gegeben werden.

### Die gebräuchlichsten Basismedikamente:

<u>Basismedikamente</u>	<u>Handelsnamen</u>	<u>Übliche Dosierung</u>
<b>Methotrexat</b>	Lantarel , Metex u.a.	7,5 – 25 mg p.o., i.v., i.m. oder s.c. <u>1x/Woche</u>
Sulfasalazin	Azulfidine RA , Pleon RA	4 x 500 mg/Tag p.o.
Hydroxychloroquin Chloroquin	Quensyl Resochin	1-2 x 200 mg/Tag p.o. 160-250 mg/Tag p.o..
Aurothioglukose (injizierbares Gold)	Tauredon	i.m. Injektionen wöchentlich mit Dosissteigerung bis zur Sättigungsphase
Auranofin (orales Gold)	Ridaura	2 x 3mg/Tag p.o.
Azathioprin	Imurek u.a.	2-3 x 50 mg/Tag p.o.
Cyclosporin A	Sandimmun optoral	2-5 mg/kg KG/Tag p.o.
Leflunomid	Arava	3 Tage 1x100mg/Tag p.o. dann 1x20 mg/Tag p.o.

i.v. = intravenös

i.m. = intramuskulär

p.o. = per os (über den Mund)

s.c. = subcutan (unter die Haut)

Alle Basismedikamente brauchen eine gewisse Zeit bis die Wirkung beginnt. Dies kann zwischen etwa 4 Wochen (Methotrexat, Leflunomid) und 6 Monate (injizierbares Gold) liegen.

Bei ungenügendem Ansprechen auf ein einzelnes Basismedikament sollten verschiedene Medikamente miteinander kombiniert werden. Eine in großen

Studien bewährte Kombination ist die von Methotrexat mit Cyclosporin A oder aber mit Hydroxychloroquin plus Sulfasalazin. Hierbei sind keine erhöhten Raten von Nebenwirkungen aber noch erheblich bessere Wirkungen als mit einem einzelnen Medikament beobachtet worden.

Bei manchen Manifestationen der rheumatoiden Arthritis, wie der Kleingefäßvaskulitis ist es notwendig, das stärker das Immunsystem unterdrückende Medikament Cyclophosphamid (Endoxan ) einzusetzen.

Eine neue vielversprechende Entwicklung ist der Einsatz von **Hemmstoffen von TNF-alpha**, dem Zytokin welches vor allem für die gelenkzerstörende Entzündung verantwortlich ist. Hierbei handelt es sich bisher um modifizierte monoklonale Antikörper welche TNF-alpha binden und somit ausschalten. Bisher sind diese Medikamente noch für den Einsatz bei Patienten welche sonst nicht auf die Therapie ansprechen vorbehalten. Zugelassen sind die Medikamente Infliximab = Remicade zur Infusion in ca. 4-8-wöchigen Abständen und Etanercept = Enbrel zur 2x wöchentlichen subkutanen Injektion.

Einen weiteren wesentlichen Stützpfiler der Therapie der rheumatoiden Arthritis bilden die Cortisonabkömmlinge, die sog. **Glukokortikoide**, wie z.B. Prednison oder viele andere. Glukokortikoide wirken schnell anti-entzündlich und bringen somit dem Patienten rasch Linderung seiner Beschwerden. Bei längerdauernder niedrig-dosierter Therapie zeigt sich auch eine Verlangsamung des Fortschreitens der Gelenkzerstörung. Leider treten bei längerdauernder oder hochdosierter Therapie mit Glukokortikoiden Nebenwirkungen auf. Ein häufiges Problem ist z.B. Knochenentkalkung, die sog. Osteoporose. Einen gewissen Schutz bietet die ausreichende Einnahme von Vitamin D (etwa 1000 Einheiten pro Tag) und von Calcium.

**Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)** wie z.B. Diclofenac oder Indometacin sind anti-entzündlich wirkende Schmerzmittel. Sie haben als gemeinsames Wirkprinzip die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX), welches zur Prostaglandinproduktion notwendig ist. Wegen der guten schmerzstillenden Wirkung werden sie weiterhin viel bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Leider haben auch diese Medikamente häufig Nebenwirkungen, vor allem die Begünstigung der Entstehung von Magen und Zwölffingerdarmgeschwüren. Dies ist besonders häufig, wenn diese Medikamente zusammen mit Glukokortikoiden eingenommen werden. Eine neue Klasse von NSAR, die Cyclooxygenase-2(COX-2)-selektiven NSAR, welche jetzt neu zugelassen werden, sollen hier einen großen Fortschritt bringen. Sie hemmen nur die Produktion der Prostaglandine, die bei Entzündungen entstehen, nicht aber der Prostaglandine, welche z.B. zum Schutz der Magenschleimhaut nötig sind, und sollen somit kaum Nebenwirkungen haben.

## Prognose

Obwohl auch gutartige Verläufe vorkommen, verläuft die rheumatoide Arthritis meistens doch allmählich fortschreitend. Gelenkzerstörungen sind fast immer nach einigen Jahren im Röntgenbild zu sehen. Mit den heutigen Medikamenten kann man zwar bei der Mehrzahl der Patienten den Verlauf bremsen und häufig die Entzündung und die Schmerzen über lange Zeit gut kontrollieren, trotzdem besteht ein nicht kleines Risiko für eine dauerhafte Invalidität. Patienten mit schweren Verläufen haben eine verkürzte Lebenserwartung.

## Schwerpunkte an unserer Klinik

In Zusammenarbeit mit dem Rheumazentrum Heidelberg e.V. und mit niedergelassenen Rheumatologen der Region Heidelberg wurde eine Heidelberger RA-Studiengruppe ins Leben gerufen. Ziel ist die Durchführung von klinische Studien mit neuen Medikamenten oder neuen Behandlungsstrategien bei der rheumatoiden Arthritis. Diese führen wir kontinuierlich durch. Dabei ist uns die Zusammenarbeit von Uniklinik und niedergelassenen Rheumatologen besonders wichtig. Darüber hinaus entwickeln wir in Zusammenarbeit mit Instituten der Grundlagenforschung in Heidelberg neue Medikamente zur Behandlung der RA. Für nähere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. C. Fiehn  
Oberarzt der Rheumaambulanz  
Medizinische Klinik und Poliklinik V  
Hospitalstr. 3  
69123 Heidelberg  
e-mail: christoph\_fiehn@med.uni-heidelberg.de