Management
der
frühen rheumatoiden Arthritis

Klinische Leitlinie im Auftrag der
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

In Anlehnung an die Leitlinie
Management of Early Rheumatoid Arthritis
des Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Die Leitlinien ist nach 2 Jahren zu aktualisieren.

Datum der letzten Überarbeitung Juli 2004
# INHALTSVERZEICHNIS

Autorenverzeichnis .......................................................................................................................... 6

Abkürzungen ................................................................................................................................. 7

1 Einleitung ........................................................................................................................................ 8

1.1 Epidemiologie .......................................................................................................................... 8
1.2 Krankheitsverlauf / Prognose ................................................................................................. 8
1.3 Begründung der Leitlinie ......................................................................................................... 8
1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie ............................................................................................... 9
1.5 Methodik ..................................................................................................................................... 9

2 Diagnose ...................................................................................................................................... 11

2.1 Symptome .............................................................................................................................. 11
2.2 Technische Untersuchungen ................................................................................................. 12
   2.2.1 Laboruntersuchungen ...................................................................................................... 12
   2.2.2 Bildgebende Verfahren ..................................................................................................... 12
2.3 Empfohlene Diagnostik ......................................................................................................... 13

3 Prinzipien der Therapie .......................................................................................................... 16

3.1 Frühe Therapieeinleitung (Früher Therapiebeginn) ................................................................. 16
3.2 Koordinierte, problemorientierte, multidisziplinäre Behandlung .............................................. 17
3.3 Patienteninformation / Patientenschulung ............................................................................ 18
3.4 Dokumentation der Krankheitsaktivität ................................................................................... 18
3.5 Stationäre Behandlung ........................................................................................................... 19

4 Medikamentöse Therapie ......................................................................................................... 20

4.1 Antirheumatika – DMARDs ..................................................................................................... 20
   4.1.1 Evaluation - Übersicht ...................................................................................................... 21
   4.1.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns ....................................................................................... 22
4.1.3 Wirksamkeit 23
4.1.4 Kombinationstherapie 24
4.1.5 Toxizität – unerwünschte Wirkungen 25
4.1.6 Wahl der Basistherapie 26
4.2 Corticoide 28
  4.2.1 Symptomatischer Effekt 28
  4.2.2 Akute-Phase-Reaktion 28
  4.2.3 Beeinflussung der Funktion 28
  4.2.4 Radiologische Progression 29
  4.2.5 Unerwünschte Wirkungen 29
  4.2.6 Intraartikuläre Corticoide 30
4.3 Symptomatische Medikamentöse Therapie 32
  4.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 32
  4.3.2 Analgetika 36

5 Multidisziplinäre Behandlung .............................................................. 37
  5.1 Physiotherapie 37
    5.1.1 Krankengymnastik / Funktionstraining 37
    5.1.2 Hydro-Therapie 38
    5.1.3 Thermo-, Elektro-, Ultraschall-Therapie 38
    5.1.4 Sport 38
  5.2 Ergo-Therapie 39
  5.3 Orthopädische Schuhversorgung 39
  5.4 Diätetische Maßnahmen 40
  5.5 Nahrungsmittelergänzung 40
  5.6 Alternative Medizin 40

Anhang 1 ................................................................................................... 42
  Statements of Evidence – Hierarchie der Evidenz 42
  Grades of Recommendation – Härtegrad der Empfehlung 43

Anhang 2 ................................................................................................... 44
  ACR (American College of Rheumatology) – Klassifikationskriterien 44

Anhang 3 ................................................................................................... 45
Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis ................................................................. 45

Anhang 4 .................................................................................................................................. 46

Health Assessment Questionnaire – HAQ ........................................................................... 46

Anhang 5: Instrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie ...................................................... 48

ACR-Responder-Kriterien ........................................................................................................ 48
Das – EULAR Responder-Kriterien (European League against Rheumatism) ............... 48
Radiologische Progression ..................................................................................................... 48
Funktions-Fragebogen Hannover – FFBH ........................................................................ 49

Anhang 6: Evidenztabellen .................................................................................................. 51

Tabelle 4: Monotherapie klassische DMARDs ................................................................... 51
Tabelle 5: Leflunomid ........................................................................................................... 53
Tabelle 6: Biologicals zur Therapie der rheumatoiden Arthritis ......................................... 55
Tabelle 7: Kombinationstherapie der frühen rheumatoiden Arthritis .................................. 57

Literaturliste .......................................................................................................................... 58
Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Matthias Schneider
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Kompetenznetz Rheuma

Monika Lelgemann, MSc
Deutsches Cochrane Zentrum
Kompetenznetz Rheuma

Professor Dr. Heinz-Harald Abholz
Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Familienmedizin

Dr. Roberto Caratti
Niedergelassener Internist

Christel Flügge
Deutscher Verband für Physiotherapie
Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e.V.

Helga Jäniche
Deutsche Rheuma-Liga
Bundesverband e.V.

PD Dr. Regina Kunz, MSc
Gemeinsamer Bundesausschuss

Prof. Dr. Klaus Krüger
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

PD Dr. Stefan Rehart
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
Sektion Rheumaorthopädie

PD Dr. Christof Specker
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Kompetenznetz Rheuma
Abkürzungen

ACR American College of Rheumatology
ANA anti-nukleäre Antikörper
AUC Area Under Curve
BMI Body Mass Index
BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP C-reaktives Protein
DAS Disease Activity Score
DMARD Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EULAR European League against Rheumatism
FFBH Funktions-Fragebogen Hannover
HAQ Health Assessment Questionnaire
NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika
RA rheumatoide Arthritis
SF-36 Short-Form 36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
TNF-Inhibitor Tumornekrosefaktor-Inhibitor
1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) hat entsprechend neuerer Daten eine Prävalenz von 0,5-1%, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Angaben über die Inzidenz schwanken zwischen 34/100.000 pro Jahr bis zu 83/100.000 pro Jahr (Angaben für Frauen). Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis abgenommen hat. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern im Alter von 65-75 Jahren [1].


1.2 Krankheitsverlauf / Prognose


Prognostisch ungünstige Faktoren sind:
- positiver Rheumafaktor frühzeitig im Krankheitsverlauf
- höheres Alter bei Beginn der Erkrankung (> 60 Jahre)
- Geschlecht; Frauen erleiden eine größere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit; es besteht kein Unterschied hinsichtlich der radiologischen Progression; die krankheitsbedingte Mortalität ist bei Frauen höher
- fehlende soziale Bezugssysteme, schlechte ökonomische Bedingungen und niedriges Bildungsniveau [3, 1]

1.3 Begründung der Leitlinie

Trotz geringer Inzidenz hat die rheumatoide Arthritis auf Grund der Schwere der Erkrankung und des chronischen Verlaufs eine erhebliche Bedeutung für den einzelnen Patienten und die Gesellschaft. Das früher übliche Schema einer langsam eskalierenden Therapie ist in den letzten Jahren in Frage gestellt worden und es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass
insbesondere der frühe Beginn einer Therapie mit Basistherapeutika entscheidend ist für die weitere Prognose [4, 5].

Um dieses „window of opportunity“ auszunutzen, sollte bei Vorliegen einer rheumatoide Arthritis innerhalb von 3 Monaten eine krankheitsmodifizierende Therapie begonnen werden [6, 7]. Dieses ist nur zu gewährleisten, wenn bei entsprechendem Anfangsverdacht eine zügige Überweisung der Patienten zum Rheumatologen erfolgt und die Patienten hier zeitnah eine antirheumatische Therapie erhalten, falls diese indiziert ist.

1.4 Ziel / Adressaten der Leitlinie


Die beigefügte Patienteninformation beruht auf den in dieser Leitlinie enthaltenen Informationen und Empfehlungen.

1.5 Methodik


Modifizierungen erfolgten im Falle von:

- relevanten Unterschieden zwischen den nationalen Versorgungssystemen
- neuen Erkenntnissen der internationalen Forschung
- anderer Interpretation der zu Grunde liegenden Evidenz
- fehlender Einbeziehung vorliegender Evidenz, insbesondere systematischer Übersichtsarbeiten

Eine detaillierte Darstellung der angewandten Methodik sowie der Unterschied zur schottischen Leitlinie kann dem gesonderten publizierten Methodenreport entnommen werden.
Diagnose

Notwendige Voraussetzung, um eine Therapie der RA früh beginnen zu können, ist die frühe Diagnosestellung, welche nicht immer einfach ist. Sie beruht im Wesentlichen auf der Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung, weitere diagnostische Verfahren sind nur ergänzend und zielgerichtet sinnvoll.

Die Diagnose-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR – früher American Rheumatism Association) [9] spiegeln dieses wider (s. Anhang 2). Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die ACR-Kriterien in erster Linie für Forschungszwecke entwickelt wurden und im Alltag weniger nützlich sind, insbesondere nicht für die frühe Diagnose der RA.

2.1 Symptome

2.2 Technische Untersuchungen

Ein einzelner diagnostischer Test für die RA existiert nicht. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen müssen zur Unterstützung der klinischen Verdachtsdiagnose verwendet werden.

2.2.1 Laboruntersuchungen


(Spezifität IgM-RF ELISA ca. 80%, Sensitivität ca. 70%, cut off level ≥ 0,110 Optische Dichte; sehr viel schlechtere Werte hinsichtlich der Sensitivität weist der Latex Test auf, ≥ 20 IU Sensitivität ca. 55%, Spezifität ca. 93%. Ermittelt bei Patienten, die zur weiteren Abklärung in eine Rheumaambulanz überwiesen wurden [13].)

Anti-Citrullin-Ak (Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide), sind zwar in bisherigen Untersuchungen etwas weniger sensitiv (ca. 50%) für die RA, aber dafür hochspezifisch (> 95%) und somit geeignet zur Diagnose früher und seronegativer Verlaufsformen der RA [14, 15]. Die Bestimmung anderer Auto-Ak (z.B. ANA) dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluss anderer, klinisch manchmal ähnlich verlaufender rheumatischer Erkrankungen (z.B. Kollagenosen).

2.2.2 Bildgebende Verfahren

2.3 Empfohlene Diagnostik

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anamnese:</th>
<th>körperliche Untersuchung:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>- Morgensteife = 60 Min</td>
<td>- symmetrisches Verteilungsmuster der betroffenen Gelenke</td>
</tr>
<tr>
<td>- Schwellung &gt; 2 Gelenke</td>
<td>- Schwellung vs. knöcherne Auftreibung/Deformierung</td>
</tr>
<tr>
<td>- Schmerz (Wo?, Was?, Wann? seit wann?)</td>
<td>- Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen)</td>
</tr>
<tr>
<td>- allgemeines Krankheitsgefühl</td>
<td>- extraartikuläre Manifestationen z.B. (Rh.-Knoten)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Klinisch richtungsweisender Befund für die Verdachtsdiagnose RA:
Mehr als 2 betroffene Gelenke seit = 6 Wochen, symmetrisches Verteilungsmuster und Dauer der Morgensteife = 60 Minuten.

✔ Bei über 6 Wochen bestehenden Gelenkschwellungen in mehr als 2 Gelenken sollten die Patienten unter dem Verdacht auf eine frühe RA dem Rheumatologen vorgestellt werden.

Diese Empfehlung gilt unabhängig von den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten Laboruntersuchungen, die der weiteren Diagnosesicherung dienen.
Tabelle 2: Laboruntersuchungen, welche bei der Diagnostik einer RA hilfreich sind

<table>
<thead>
<tr>
<th>Untersuchung</th>
<th>Bemerkungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Blutsenkung (BSG)</td>
<td>praktisch immer erhöht bei der (unbehandelten) RA, aber unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen)</td>
</tr>
<tr>
<td>C-reaktives Protein (CRP)</td>
<td>quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), ansonsten aber genauso unspezifisch wie die BSG.</td>
</tr>
<tr>
<td>Blutbild</td>
<td>bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normocytär, Thrombozytose)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Wenn die obigen Untersuchungen unauffällig sind, sollte die (Verdachts-)Diagnose kritisch hinterfragt werden. Bei anhaltendem klinischen Verdacht auf eine RA werden folgende weiteren Untersuchungen empfohlen:</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Rheumafaktor (RF)</td>
<td>positiv bei 65 – 80% der RA-Patienten, häufig auch bei Kollagenosen, Virushepatitis, Malignomen und (selten, niedrig) auch bei Normalpersonen</td>
</tr>
<tr>
<td>Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP)</td>
<td>hochspezifisch für die RA (~95%), etwas weniger sensitiv als der RF (~50%), somit für die Differentialdiagnostik der frühen RA geeignet.</td>
</tr>
<tr>
<td>Urinuntersuchung</td>
<td>Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z.B. Kollagenosen)</td>
</tr>
<tr>
<td>Antinukleäre-Ak (ANA)</td>
<td>differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z.B. SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen</td>
</tr>
<tr>
<td>Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA)</td>
<td>differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z.B. M. Wegener)</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA-B27</td>
<td>differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritiden</td>
</tr>
<tr>
<td>Harnsäure / Gelenkpunktat</td>
<td>Abgrenzung zur polyartikulären Gicht (selten!) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Richtungsweisende Laborbefunde sind:
Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von Rheumafaktoren und Nachweis von Antikörnern gegen cyclische citrullinierte Peptide.

Sind mehr als 2 Gelenkregionen betroffen, bestehen die Entzündungszeichen seit mehr als 6 Wochen und sind sie begleitet von einer morgendlichen Gelenksteife von = 60 Minuten, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer
persistierenden entzündlichen Gelenkerkrankung etwa 45%. Von diesen 45% werden wiederum 25% erosiv verlaufen.

Liegt zusätzlich ein positiver Rheumafaktor (IgM-RF = 5 IU) vor, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Arthritis 71%, von denen wiederum 50% erosiv verlaufen werden.

Die Wahrscheinlichkeiten entstammen einem Prognosemodell, welches in einer spezialisierten Ambulanz zur Versorgung von 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 2 Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht [10].
3 Prinzipien der Therapie

3.1 Frühe Therapieeinleitung (Früher Therapiebeginn)

Es ist gut dokumentiert, dass Patienten mit RA im zeitlichen Verlauf eine progrediente Gelenkzerstörung entwickeln, die zu Funktionsverlust und Einschränkungen der Lebensqualität führt. Die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion schreitet zu Beginn der Erkrankung nicht nur am stärksten fort, sondern ist zu diesem Zeitpunkt auch am besten durch eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMARD = Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) zu inhibieren. Zu Beginn der Erkrankung lässt sich häufiger eine Remission erreichen als in späteren Phasen. DMARDs können die Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust an Funktion verlangsamen, die Langzeitprognose kann nach dem heutigen Kenntnisstand durch eine frühzeitige, d.h. innerhalb 6 Monaten nach Beschwerdebeginn eingeleitete Behandlung mit einer sog. Basistherapie (mit DMARDs), entscheidend verbessert werden.

- Etwa die Hälfte der Patienten mit noch undifferenzierter Arthritis und 2/3 aller Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (RA, chronischen Polyarthritis) entwickeln im Verlauf von 5 Jahren eine wesentliche Funktionseinschränkung [17, 18, 19], die übrigen Patienten haben ohne Therapie einen milden Verlauf [20].
- Bei einem DMARD-Einsatz in den ersten 6 Monaten lässt sich das Risiko für einen solchen Funktionsverlust halbieren [21] und die Chance für eine Krankheitsremission signifikant (um das 3-fache) verbessern [22].
- Die Zahl der Erosionen von RA-Patienten ist signifikant mit der Krankheitsdauer bis zur Ersttherapie assoziiert [23], dies gilt auch für die sehr frühen Krankheitsphasen.
- DMARDs hemmen die radiologisch fassbare Progression der Gelenkzerstörung [24].
- Das Risiko einer radiologischen Progression ist durch den frühzeitigen Einsatz von DMARDs signifikant (bis in den Bereich Nichtbehandlungsbedürftiger [20]) reduzierbar [25, 26]. Vor allem die 2/3 Patienten mit einem hohen Risiko profitieren von einer Therapie in den ersten 6 Monaten [27]. Der konsequente kontinuierliche Einsatz von DMARDs halbiert das Risiko einer radiologischen Progression [28].
  - Extremverläufe (< 10% der Patienten) sind aber auch durch Einsatz klassischer DMARDs nicht sicher beeinflussbar.
- Die DMARD-Therapie muss häufig (in etwa 30% in den ersten 24 Monaten [29]) wegen Nebenwirkungen oder Ineffektivität modifiziert werden, insgesamt liegt ihre Toxizität nicht über der von nur symptomatisch wirkenden nicht-steroidalen Antirheumatika [30]. Über einen Zeitraum von 6 Jahren bedeutet dies im Durchschnitt einen Einsatz von 3,3 DMARDs pro Patient, etwa 55% der DMARDs müssen wegen unerwünschter Wirkungen gewechselt werden, etwa 60% wegen Ineffektivität [28].
Die Mortalität von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist signifikant erhöht [31], bei einem frühen Einsatz von DMARDs findet sich jedoch keine erhöhte Mortalität der Patienten mehr [32].


<table>
<thead>
<tr>
<th>B</th>
<th>Die RA sollte von der Diagnosestellung an mit DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>☑</td>
<td>Zur Vermeidung eines vorhersehbar abwendbar gefährlichen Verlaufes sollte eine Therapie mit DMARDs möglichst innerhalb von 12 Wochen nach Krankheitsbeginn gestartet werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3.2 Koordinierte, problemorientierte, multidisziplinäre Behandlung


Gleiches gilt für das schnelle Erkennen von Komplikationen der RA oder der hierfür verabreichten Therapien.

| ☑ | Die Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte möglichst von Beginn an in Form einer koordinierten, problemorientierten, multidisziplinären Behandlung erfolgen. |
3.3 Patienteninformation / Patientenschulung

Die koordinierte Behandlung durch alle beteiligten Disziplinen soll auch gewährleisten, dass der Patient konsistente Informationen erhält (s. Anhänge) [40]. Umfassende Informationen über seine Erkrankung, sowie Rat und Hilfe zur Selbsthilfe sollen dem Betroffenen helfen, ein möglichst normales Leben führen zu können (entsprechendes Informationsmaterial stellt z.B. die Deutsche Rheuma-Liga unter www.rheumaliga.de zur Verfügung).

Studien [41 ⇒ 1++; 42, 43 ⇒ beide 1], welche verschiedene Formen der Patientenschulung untersuchen, auch solche, die verhaltenstherapeutische Maßnahmen beinhalten, zeigen:

- kurzfristige positive Effekte hinsichtlich funktionaler Einschränkungen, Anzahl der betroffenen Gelenke, sowie der Selbstbeurteilung durch den Patienten
- langfristig einen positiven Trend bezüglich des Funktionsstatus

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat in Kooperation mit der Deutschen Rheuma-Liga für die RA ein Patientenschulungsprogramm entwickelt und evaluiert. Es wird in Kleingruppenseminaren von einem Team aus einem Rheumatologen, Psychologen, Krankengymnasten und Ergotherapeuten durchgeführt [44, 45, 46].

☑ Patienteninformation und -schulung sind wesentliche Bestandteile der koordinierten Versorgung von RA-Patienten.

3.4 Dokumentation der Krankheitsaktivität

Eine regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und ihres Verlaufs sind entscheidend für die Beurteilung, den Vergleich und die Qualitätssicherung der Therapie der RA.

Diese Erfassung sollte ca. alle 3 Monate erfolgen. Als Standardinstrument hat sich in der Praxis der Disease Activity Score (DAS28, s. auch Anhang 5) bewährt, in den verschiedene Parameter der Krankheitsaktivität eingehen. Werte < 2,8 reflektieren eine gut kontrollierte Krankheitsaktivität, Werte > 5 bedeuten eine nicht ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität; eine Änderung der Therapie sollte erfolgen.
Klinische Parameter zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie sind u.a.:
- subjektive Einschätzung des Patienten
- subjektive Einschätzung durch den Arzt
- Ausmaß der Synovitis (Anzahl geschwollener und / oder schmerzhafter Gelenke)
- Dauer / Ausmaß der Gelenksteifigkeit nach Ruhe (z.B. Morgensteifigkeit)
- Funktionsstatus (z.B. FFbH – Funktions- Fragebogen Hannover, s. Anhang 5)

Laboruntersuchungen – radiologische Untersuchungen
- akute Phase Reaktionen (BSG, CRP)
- Anämie
- radiologische Progression (jährliche Erfassung)

Zur Gewährleistung einer bestmöglichen Therapie gehört die regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität (DAS$_{28}$ = Disease Activity Score) und der radiologischen Progression (jährliche Röntgenkontrolle).

### 3.5 Stationäre Behandlung

Ausgewählte Patienten profitieren möglicherweise von einer intensiveren Betreuung durch ein multidisziplinares Team im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder einer rheumatologischen Tagesklinik. Klare Identifikationskriterien für diese Patienten liegen nicht vor [47], [48], [37], [38] ⇒ alle 1+.

Zumeist wird die Aufnahmeanstellung in Deutschland durch die gegebene fachspezifische regionale Versorgungsmöglichkeit mitbestimmt. In entsprechenden Facheinrichtungen sollten die Voraussetzungen für die notwendige koordinierte, problemorientierte, multidisziplinäre Behandlung gegeben sein, für die ambulant zumeist sowohl hinsichtlich der Strukturals auch der Prozessqualität erhebliche Defizite bestehen.
4 Medikamentöse Therapie

4.1 Antirheumatika – DMARDs


Tabelle 3 enthält die zusammengefassten Informationen zu den zum Zeitpunkt des Erscheinens der Leitlinie in Deutschland zugelassenen Substanzen. Die häufigen unerwünschten Wirkungen sowie die Anforderungen an die Therapieüberwachung sind den Therapieüberwachungsempfehlungen zu entnehmen. Zur Information der Patienten über den möglichen Nutzen, die möglichen Gefahren und die notwendigen Überwachungsmaßnahmen stehen für alle Substanzklassen entsprechende Patienteninformationsbögen zur Verfügung.

Tabelle 3: Disease Modifying Drugs

<table>
<thead>
<tr>
<th>Wirkstoff</th>
<th>Abkürzung</th>
<th>Präparate Handelsnamen u.a.</th>
<th>Wirkbeginn nach</th>
<th>Studien frühe RA (Mono- u. Kombinations-Therapie)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Adalimumab</td>
<td></td>
<td>Humira</td>
<td>2.3 Wochen</td>
<td>93</td>
</tr>
<tr>
<td>Anakinra</td>
<td></td>
<td>Kineret</td>
<td>2 Wochen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Antimalariamittel</td>
<td>HCQ</td>
<td>Quensyl, Resochin, Weimer quin, Arthrabas, Chloroquin</td>
<td>3-6 Monaten</td>
<td>49, 50, 29, 51, 52, 53</td>
</tr>
<tr>
<td>Hydroxychloroquin</td>
<td>CQ</td>
<td>Resochin, Weimer quin, Arthrabas, Chloroquin</td>
<td>3-6 Monaten</td>
<td>49, 50, 29, 51, 52, 53</td>
</tr>
<tr>
<td>Azathioprin</td>
<td>AZA</td>
<td>Azafalk, Azamedac, Azathiiodura, Colinsan, Imurek, Zytrim</td>
<td>4-8 Wochen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Cyclosporin</td>
<td></td>
<td>Cicloral, Sandimmun optional, Sandimmun</td>
<td>4-8 Wochen</td>
<td>54, 55</td>
</tr>
<tr>
<td>D-Penicillamin</td>
<td>D-Pen</td>
<td>Metalcaptase, Trisorcin</td>
<td>3 Monaten</td>
<td>49</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.1.1 Evaluation - Übersicht

Der lange und individuell unterschiedliche Verlauf einer RA hat erhebliche Konsequenzen für die Beurteilung der Wirksamkeit einer DMARD-Therapie. Klinische harte Endpunkte lassen sich kaum in einem von Studien abgedeckten Zeitraum erfassen. Üblicherweise erfolgt die Beurteilung der Effektivität einer DMARD-Therapie bezüglich folgender Bereiche: Krankheitsaktivität (DAS), Funktionalität (FFBH, HAQ), Lebensqualität (SF-36, Patientenselbsteinschätzung) und radiologische Progression.


Die letzte Aussage gilt auch für den Vergleich der DMARDs gegenüber Placebo. Dennoch gilt die Wirksamkeit als belegt \([64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 \Rightarrow \text{alle } 1++]\).

Eine bereits 1990 veröffentlichte Metaanalyse untersucht die Wirksamkeit von 6 klassischen DMARDs anhand der Anzahl geschwollener Gelenke, der Griffstärke und der BSG; alle Substanzen sind der reinen Placebogabe überlegen \([72 \Rightarrow 1+]\).

Weitere Evidenz, die den Gebrauch von DMARDs unterstützt, resultiert aus Kohortenstudien. Der vermehrte Gebrauch von DMARDs ist eng mit besseren Werten des long-term disability index korreliert \([36 \Rightarrow 2+]\). Für Methotrexat gibt es Anhaltspunkte, dass es die Mortalität von Patienten mit RA senkt \([73 \Rightarrow 2+, 74 \Rightarrow 3]\).
4.1.2 Zeitpunkt des Therapiebeginns

Es gibt Hinweise darauf, dass ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMARDs die Prognose der RA günstig beeinflusst. Patienten im frühen Stadium der RA sprechen besser auf die Therapie an. Ein längerer Krankheitsverlauf vor Beginn der ersten Therapie hat zwar keinen Einfluss auf die erzielte Symptomreduktion oder auf die Akute Phase Antwort, aber einen negativen Effekt auf den Funktionsstatus. Dieser Effekt lässt sich über einen Zeitraum von 5 Jahren nachweisen.

A | Die medikamentöse Therapie der RA sollte von Beginn an mit einem DMARD durchgeführt werden. | Level 1+ ⇒ 33, 34, 50, 175 |

B | Ein möglichst früher Beginn der Therapie ist entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkung. | Level 2+ ⇒ 21, 22, 25, 26, 35 Level 3 ⇒ 36 |

4.1.2.1 Aufrechterhaltung der Therapie – Therapiedauer

Entscheidend für die Prognose ist neben einem frühen Beginn die Aufrechterhaltung der Therapie zur dauerhaften Unterdrückung der Krankheitsaktivität, auch wenn eine komplette Remission (s. Anhang 3) nur selten erreicht wird. Auch eine Heilung wird selten erzielt, so dass eine Beendigung der Therapie aus diesem Grund ungewöhnlich ist. Zwei randomisierte placebo-kontrollierte Studien zeigen eine erhöhte Rezidivrate bei Beendigung der DMARD-Therapie [82, 83 ⇒ beide 1+]. In beiden Studien ist der Effekt der Immunmodulation eindeutig. Werden bei Patienten, die bereits seit 5 Jahren eine Therapie mit DMARDs erhalten, diese abgesetzt, erleiden 38% innerhalb eines Jahres ein Rezidiv verglichen mit 22% der Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wird [82]. Im Durchschnitt verbleibt ein Patient ca. 10 Monate auf einer bestimmten DMARD-Therapie, bevor diese gewechselt wird. Ursache für das Umsetzen können ein Wirkverlust und / oder unerwünschte Wirkungen sein [84, 72]. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist die dauerhafte Gabe eines DMARDs oder einer DMARD-Kombination mit einem vertretbaren, über die Zeit nicht ansteigendem Risiko behaftet [84 ⇒ 2+, 85 ⇒ 1-].

A | Zur kontinuierlichen Unterdrückung der Krankheitsaktivität soll die Therapie mit DMARDs dauerhaft fortgesetzt werden. | Level 1+ ⇒ 82, 83 |
4.1.3 Wirksamkeit

4.1.3.1 DMARD – Monotherapie

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1990 ergab, dass die Wirksamkeit von Sulphasalazin, intramuskulär appliziertem Gold, D-Penicillamin und Methotrexat vergleichbar ist [72 ⇒ 1-]. In diese Auswertung wurden alle bis dahin erschienen vergleichenden Studien eingeschlossen, eine gesonderte Auswertung der Patienten im frühen Stadium der RA erfolgte dabei nicht.

Frühe RA (s. auch Tabelle 4 im Anhang 6)

4.1.3.2 Biologicals (s. auch Tabelle 6 im Anhang 6)

Zu den in Deutschland für die RA zugelassenen Biologicals gehören TNF-a-inhibierende Substanzen (Adalimumab, Etanercept, Infliximab) und IL-1-Effekte blockierende Therapeutika (Anakinra). Die TNF-a Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab sind bei Patienten indiziert, die nur unzureichend auf eine Therapie mit DMARDs einschließlich MTX angesprochen haben.

Anakinra ist ein humaner Interleukin-Rezeptorantagonist, der für die Kombinationstherapie mit MTX bei Patienten zugelassen ist, die unzureichend auf MTX allein ansprechen.

Infliximab
Zum Wirksamkeitsnachweis von Infliximab in der Therapie der RA liegen 2 randomisierte kontrollierte Studien und eine Auswertung der Daten nach weiteren 6 Monaten vor [90, 91, 92 ⇒ alle 1+]. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine MTX-Therapie ansprechen, ist die Kombination mit Infliximab einer Fortführung der Monotherapie mit MTX überlegen. Zur Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten im frühen Stadium der RA liegen nur vereinzelte Daten vor.

¹ Detaillierte Informationen zu den im Folgenden zitierten Studien sind den Tabellen 4 – 7 im Anhang 6 zu entnehmen
Adalimumab
Für die Kombination mit MTX zeigt sich gegenüber alleiniger MTX-Gabe nach 24 Wochen ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Ansprechrate, untersucht an Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium [93 ⇒ 1+].

Etanercept
Im frühen und fortgeschrittenen Stadium ist die Wirksamkeit von Etanercept der einer MTX-Therapie vergleichbar. Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Gabe von Etanercept einer Placebotherapie und die Kombination mit MTX sowohl der alleinigen MTX-Gabe als auch der Monotherapie mit Etanercept überlegen [94, 56, 95 ⇒ alle 1+, 175 ⇒ 2+].

Anakinra
Neben der Überlegenheit gegenüber der Placebo-Therapie ist die Gabe von Anakinra auch in Kombination mit MTX gegenüber alleiniger MTX-Therapie untersucht, allerdings sind die Ergebnisse nicht ganz eindeutig [96, 97 ⇒ beide 1+].
Die Datenlage rechtfertigt zum jetzigen Zeitpunkt keine endgültige Empfehlung im Vergleich mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapieformen. In der Therapie der frühen RA ist Anakinra bisher nicht untersucht.

Fazit:

| B | Bei Patienten, die auf die DMARD-Therapie nicht ausreichend ansprechen, ist der Einsatz eines TNF-Inhibitors sinnvoll. |
| Level 1+ ⇒ 90, 91 |

4.1.4 Kombinationstherapie
In wieweit die Therapie der RA bereits initial mit einer Kombination mehrerer DMARDs begonnen werden sollte, ist umstritten (s. hierzu Tabelle 7 im Anhang 6). Eine 1994 veröffentlichte Metaanalyse zeigt eine Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien, lediglich hinsichtlich der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke. Diese Auswertung bezieht sich nicht speziell auf Patienten im frühen Stadium der RA; die fünf aufgenommenen Studien schließen Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von vier Jahren ein [98 ⇒ 1+].
Eine Übersichtsarbeit zum Thema verzichtet bewusst auf eine gemeinsame statistische Auswertung, da die Unterschiede zwischen den Studien so groß sind \[99 \Rightarrow 1^+\]; auch sind seither neue Studien erschienen.

Die Kombination von SSZ und MTX zeigt gegenüber Monotherapie mit einer der beiden Substanzen keinen Vorteil \[59, 60\]. Gleiches gilt für die Kombination aus MTX und Cyclosporin gegenüber einer SSZ-Monotherapie \[55\]. SSZ plus MTX plus HCQ plus Prednison ist der alleinigen Gabe von SSZ oder MTX bezüglich der Rate an Remissionen nach 2 Jahren überlegen \[52\]. Deutliche Überlegenheit zeigt sich auch für ein Therapie-regime, welches initial neben SSZ und MTX zusätzlich eine hoch dosierte Prednisolonlange enthält. In den ersten sechs Wochen beträgt die kumulative Dosis – für den einzelnen Patienten – 1190 mg Prednisolon. Die Krankheitsaktivität, gemessen mit einem gepoolten Index, ist nach 52 Wochen in der Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant geringer als in der Monotherapiegruppe \[61\]. Eine offene Nachbeobachtung der Patienten ergibt Hinweise auf einen anhaltenden Benefit \[100\].

<table>
<thead>
<tr>
<th>A</th>
<th>Die routinemäßige Anwendung einer Kombinations-Therapie von DMARDs für Patienten im frühen Stadium der RA kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.</th>
<th>Level 1+ \Rightarrow 59, 60, 52, 61, 55</th>
</tr>
</thead>
</table>

☑ Entscheidend ist die engmaschige Therapiekontrolle, um rechtzeitig ein Therapieversagen erkennen zu können und die Therapie zu modifizieren. Dabei können Kombinationstherapien hilfreich sein.

4.1.5 Toxizität – unerwünschte Wirkungen

Zur Toxizität liegt eine initiale Metaanalyse von Felson vor, welche 71 Studien mit insgesamt 129 Behandlungsgruppen umfasst \[72\]. Im Verlauf eines Jahres bricht nahezu ein Drittel der Patienten (30,3%) die Therapie ab. Bei der Hälfte ist Toxizität die Ursache. In dieser Metaanalyse sind die toxischen Nebenwirkungen und die Abbruchraten unter parenteralem Gold häufiger als unter den übrigen Substanzen. Antimalariamittel und Auranofin zeigen relativ geringe Toxizität. In einer weiteren Metaanalyse aktualisieren die Autoren ihre ursprüngliche Studie, indem sie die nach 1990 publizierten Studien und Studien mit Azathioprin in die Auswertung miteinbeziehen \[101\].

Für Leflunomid und die Biologicals liegen bisher deutlich weniger Daten bezüglich möglicher Störeffekte vor, insbesondere bezüglich der Langzeitanwendung. Diese Unsicherheit ist bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Folsäure (1 mg/Tag) und Folinsäure (2,5 mg/Woche) verringern die Häufigkeit von Leberwirterhöhungen unter MTX und senken damit die Rate an Therapieabbrüchen [102 ⇒ 1+]. Die Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung von gastrointestinalen Schleimhautschläden sind widersprüchlich [102, 103 ⇒ 1+].

4.1.5.1 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 schwer interpretierbar. Insbesondere wird die Aussage dadurch erschwert, dass Patienten mit RA im Verlaufe ihrer Erkrankung unterschiedlichste DMARDs und NSAR erhalten und das Risiko bestimmter Malignome bereits durch die Erkrankung als solche erhöht zu sein scheint [104, 105, 106].

4.1.6 Wahl der Basistherapie

Eine geprüfte Differentialindikation der verschiedenen DMARDs für die frühe RA liegt nicht vor. Die allgemeinen Daten zur Therapie mit DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ kurzfristigen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung. Es gibt jedoch Hinweise, dass im Frühstadium der RA auch scheinbar weniger effektive Substanzen eine gute Wirksamkeit entfalten. Entscheidend ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität durch die DMARD Therapie.

| ☑ | Die Patienten sollten über Nutzen und Risiko der einzelnen DMARDs beraten werden und darüber hinaus noch weiteres schriftliches Informationsmaterial erhalten. ⇒ s. Patienteninformation aus den Therapieüberwachungsbögen |
| ☑ | Die Therapieüberwachung sollte im Hinblick auf anhaltende Wirksamkeit regelmäßig erfolgen. Hierzu eignet sich der Disease Activity Score (DAS28). |
| ☑ | Es sollte eine Therapieüberwachung im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen erfolgen (s. Therapieüberwachungsbögen). Die notwendigen Informationen sollten auch dem Patienten zur Verfügung stehen. |
4.2 Corticoide

4.2.1 Symptomatischer Effekt

Die Cortison-Therapie hat sich auf Grund ihrer symptomlindernden und entzündungshemmenden Wirkung gut etabliert [107]. Der Effekt setzt in der Regel rasch ein. Daher ist die überbrückende Gabe von Cortison eine Möglichkeit, eine symptomatische Besserung zu erzielen, bis der verzögerte Effekt der DMARDs einsetzt; der symptomatische Effekt ist dem der NSAR überlegen [108 ⇒ 1++]. Nach Absetzen besteht die Gefahr eines Rebound-Effektes [109].

Für Patienten mit früher RA ohne vorherige Therapie mit DMARDs ist beschrieben, dass der symptomlindernde Effekt von Cortison im Laufe der Zeit nachlässt, so dass nach einem Jahr gegenüber den Patienten, die kein Cortison erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtfunktionalität feststellbar ist. Kraft beim Faustschluss und radiologische Progression unterschieden sich signifikant [110 ⇒ 1+].

| A | Die zusätzliche Gabe einer niedrigdosierten Cortison-Therapie ist geeignet, die Krankheitsaktivität bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie zu unterdrücken. | Level 1+ ⇒ 61, 108, 111 |

Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen.

4.2.2 Akute-Phase-Reaktion

In vielen Studien ist der Effekt der Corticoide durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Substanzen, die bekanntermaßen die Akute-Phase-Reaktion beeinflussen, verwischt. Verglichen mit Placebo erbringt hier die zusätzliche Gabe niedrig-dosierten Cortisons ein schnelleres Ansprechen [61, 111 ⇒ 1+].

4.2.3 Beeinflussung der Funktion

Auch wenn ein gewisser Nutzen der Cortison-Therapie hinsichtlich der Funktionalität berichtet wird [112 ⇒ 1-], konnte bisher kein objektivierbarer Langzeitnutzen nachgewiesen werden. Neuere Studien, welche den gut validierten HAQ (Health Assessment Questionnaire, s. Anhang 4) [76] zur Beurteilung der Funktionalität verwenden, zeigen einen frühen Vorteil einer initial hohen “step-down” Cortison-Gabe [61 ⇒ 1+]. Die Verbesserung der HAQ-Werte, die durch die zusätzliche Gabe von Cortison erreicht wird, ist nach einem Jahr nicht mehr signifikant; nach 15 Monaten lässt sich kein Unterschied mehr nachweisen [111 ⇒
Bisher untersucht keine kontrollierte Studie, welche Auswirkungen eine Cortison-Therapie auf die Funktionalität im Langzeitverlauf tatsächlich hat.

### 4.2.4. Radiologische Progression

Oral verabreichtes Cortison verzögert relevant die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung. Nach Absetzen der Cortison-Therapie schreitet die Progression der Gelenkzerstörung fort [110, 111, 113 ⇒ alle 1+, 112 ⇒ 1:]. In den meisten Studien wird Cortison in einer Dosierung von 7,5 oder 10 mg Prednisolon pro die verabreicht. In einer Studie werden initial 60 mg Prednisolon über sechs Monate stufenweise reduziert. Die Prednisolongruppe zeigt auch nach 4,5 Jahren noch einen signifikant geringeren röntgenologischen Gelenkschaden. Allerdings erhielten die Patienten der Prednisolongruppe zusätzlich zwei DMARDs, die der Kontrollgruppe nur ein DMARD [61 ⇒ 1+, 100 ⇒ 1+].

### 4.2.5 Unerwünschte Wirkungen


Es liegen ebenfalls Berichte über eine erhöhte Mortalitätsrate vor [31]. Allerdings waren die Patienten, die Cortison erhielten, möglicherweise schwerer krank.

Sowohl die kumulative als auch die durchschnittliche Cortisondosis sind unabhängige starke Prädiktoren der unerwünschten Effekte [116]. Studien mit längerer Beobachtungsduauer wären erforderlich, um den kumulativen Effekt einer niedrig dosierten Cortisongabe und der intermittierenden Gabe beurteilen zu können.


- Die prophylaktische Gabe von Calcium und Vitamin D ist bei Neubeginn einer Steroid-Therapie empfehlenswert.
### 4.2.6 Intraartikuläre Corticoide

Die intraartikuläre Gabe von Corticoiden 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 Cortisoninjektionen**

- 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-/Oligoarthritiden herangezogen werden, wenn eine Therapie mit DMARDs nicht angemessen erscheint.

Es liegen jedoch nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Thema vor. Langzeiteffekte solcherart behandelter Gelenke bezüglich der Funktion oder der radiologischen Progression sind nicht untersucht. Nach den Ergebnissen einer großen retrospektiven Untersuchung in Frankreich ist die Infektion als Komplikation der intraartikulären Injektion von Cortisonpräparaten sehr selten (1:77.000) \[118 \Rightarrow 3\]. Abpunktieren der Gelenkflüssigkeit vor Injektion des Cortisons führt zu einer Halbierung des Risikos des Auftretens eines Rückfalls \[119 \Rightarrow 1\].

Die körperliche Schonung post-injektionem verbessert den symptomatischen Effekt der Behandlung (24 Stunden Bettruhe betroffener Gelenke der unteren Extremität verlängert u. a. die Gehstrecke) \[120 \Rightarrow 1\].

| ☑ | Die intraartikuläre Injektion kann zu einer schnellen, manchmal auch anhaltenden Besserung der Symptome im "Zielgelenk" führen. |
| ☑ | Differentialdiagnostisch ist bei Entzündung einzelner Gelenke immer auch ein Empyem in Betracht zu ziehen |
| ☑ | Die Verabreichung einer intraartikulären Injektion hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen. |
| ☑ | Die Patienten sind über Maßnahmen zu informieren, die sie ergreifen sollen, wenn das Gelenk nicht zur Ruhe kommt. |
| ✔ | Bei persistierender Symptomatik einzelner Gelenke kommen auch andere lokale Therapieformen (Synovektomie, Synoviorthese) zur Anwendung. |
4.3 Symptomatische Medikamentöse Therapie

4.3.1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Es gibt Belege für eine gute Wirksamkeit der NSAR auf die Gelenkschmerzen der RA. Sie verringern damit auch die Gelenksteife und verbessern die Mobilität, ohne das Krankheitsgeschehen anhaltend und langfristig zu beeinflussen [121, 122]. Die Entscheidung für ein Präparat mit kurzer, mittlerer oder langer Halbwertszeit sollte den Bedürfnissen des Patienten entsprechend gefällt werden und sich am Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen orientieren.

4.3.1.1 Unerwünschte Wirkungen der NSAR


4.3.1.2 Gastrointestinale Toxizität

Der Gebrauch von NSAR geht mit gastrointestinaler Toxizität einher. Die folgenden Nebenwirkungen treten in unterschiedlichem Ausmaß bei allen Präparaten und allen Darreichungsformen auf:

- Dyspepsie
- Magenschleimhauterosionen
- peptische Ulzera
- Entzündung und Blutung im Dünndarm
- Perforationen
- Haematemesis oder Melaena
- okkulite gastrointestinale Blutung und Anämie
Nach den Ergebnissen des Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) erleiden 13 von 1000 Patienten mit RA, welche NSAR über ein Jahr einnehmen, eine schwerwiegende gastrointestinal Nebenwirkung. Das jährliche Mortalitätsrisiko wird, verglichen mit Patienten, die keine NSAR einnehmen, um den Faktor 4 erhöht [123, 124, 126].

Tabelle 8

<table>
<thead>
<tr>
<th>gesicherte Risikofaktoren</th>
<th>potentielle Risikofaktoren / nicht eindeutig geklärt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Höheres Lebensalter</td>
<td>Rauchen</td>
</tr>
<tr>
<td>Ulzera in der Anamnese</td>
<td>Alkoholkonsum</td>
</tr>
<tr>
<td>Dosis der NSAR</td>
<td>Besiedlung mit Helicobacter pylori</td>
</tr>
<tr>
<td>Kombination mehrerer Substanzen aus der Gruppe der NSAR</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Komedikation mit Kortikosteroidean</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere der Begleiterkrankung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien erhöht das Risiko gastrointestinaler Blutungen.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die gastrointestinal Toxizität der NSAR unabhängig von der Darreichungsform ist; die Gabe von magensaftresistenten Kapseln oder Suppositorien schützt nicht vor gastrointestinalen Nebenwirkungen.

**Ulkusprophylaxe:**

Das Auftreten von Ulkuskomplikationen korreliert schlecht mit vorher bestehenden gastrointestinalen Beschwerden. Erhalten die Patienten H2-Rezeptoren-Blocker in Standard-Dosierung, werden die Beschwerden unterdrückt, nicht aber die Ulkuskomplikationen; eine Situation, die es zu vermeiden gilt.

Zur Ulkusprophylaxe stehen Misoprostol, Protonen-Pumpen-Hemmer und H2-Rezeptoren-Blocker zur Verfügung.

Misoprostol in einer Dosierung von 800 µg täglich senkt effektiv die Rate an Ulkuskomplikationen.

Diese Dosierung ist schlecht verträglich, die Compliance gering. Niedrigere Dosen sind besser verträglich, aber weniger effektiv; von ihrem Einsatz ist abzuraten.

Standard-Dosierungen von H2-Rezeptoren-Blocker sind nicht wirksam zur Vermeidung von NSAR induzierten Magenulzera.
Protonen-Pumpen-Hemmer in Standard-Dosierung und H2-Blocker in doppelter Dosierung verhindern endoskopisch nachgewiesene Magen- und Darm-Ulzera, Studien mit Ulkuskomplikationen als Endpunkt fehlen [127 ⇒ 1++].

Helicobacter Pylori und NSAR-Therapie:
Die Daten zur Bedeutung der Besiedlung mit Helicobacter pylori sind widersprüchlich. Nach älteren Ergebnissen gilt, dass eine Eradikations-Therapie dann von Vorteil ist, wenn kein Ulkus in der Vorgeschichte bekannt ist. Die Rate an neuen Ulzera lässt sich relevant senken [128 ⇒ 1+].

Anders ist die Situation bei bekanntem Ulkus oder Ulkus in der Anamnese, hier verzögert die Eradikations-Therapie die Ulkusabheilung bzw. hat keinen Vorteil hinsichtlich der Rate neu auftretender Ulzera. Das Risiko von Rezidivblutungen unter Fortführung der NSAR-Gabe und Eradikationstherapie ist erhöht [129 ⇒ 1+]. Allerdings liegen auch hier widersprüchliche Daten vor [130 ⇒ 1+]. Weiter gilt, dass die Eradikations-Therapie dann von Vorteil ist, wenn aktuell kein Ulkus besteht und / oder in der Anamnese bekannt ist.

4.3.1.3 COX-2-selektive NSAR (Coxibe)
Neuere Entwicklungen haben sich auf die Existenz zweier Isoenzyme der Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, konzentriert. COX-2-selektive NSAR sollen eine Hemmung der Entzündungsmediatoren entsprechend der bisherigen NSAR bewirken und einen geringeren Effekt auf die Zytoprotektion und die regulatorischen Effekte der COX-1 nehmen. Drei dieser Substanzen, Celecoxib, Rofecoxib und Valdecoxib [131] sind bisher für die Therapie der RA in Deutschland zugelassen, für die ersten zwei Substanzen bestehen bereits größere Erfahrungen [132, 133, 134, 135, 131].

Celecoxib:
Die Wirksamkeit der Substanz in der Therapie von Patienten mit RA ist mit der von Diclofenac (2 x 75 mg täglich) und von Naproxen (2 x 500 mg täglich) vergleichbar. Dies gilt für unterschiedliche Dosen des Celecoxib (200 – 400 mg täglich). Hinsichtlich der geringeren Rate gastroduodenaler Komplikationen sind die Ergebnisse widersprüchlich. Nach den Ergebnissen der größten Studie, welche diese Fragestellung untersucht, lässt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Celecoxib für die ersten 6 Monate nachweisen; nach 12 Monaten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. Die gleichzeitige Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung hebt den Vorteil hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen auf [135 ⇒ 1++, 132 ⇒ 1+].
Rofecoxib:
Die Inzidenz von Komplikationen im oberen Gastroduodenaltrakt unter Rofecoxib ist geringer als unter Naproxen (2 x 500 mg täglich), Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen nicht [133 ⇒ 1++, 134 ⇒ 1+].

In der größten Studie, die Rofecoxib untersucht, liegt als Nebenresultat die Rate neu aufgetretener Herzinfarkte unter Rofecoxib signifikant über der in der Vergleichsgruppe [133]. Ob es sich hierbei um ein Zufallsergebnis, einen substantiellen Nachteil der Substanz oder um einen Effekt aller COX-2-selektiven NSAR handelt, ist bei Fehlen sonstiger Daten bisher unklar.

Die COX-2-selektiven NSAR haben im Gegensatz zu den herkömmlichen NSAR keine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung [136, 137].

Rofecoxib und Celecoxib:
Das Risiko gastrointestinaler Komplikationen unter COX-2-Hemmern und gleichzeitiger Ulkusprophylaxe ist bisher nicht gut untersucht.

Die Empfehlung, insbesondere bei Risikopatienten COX-2-Hemmer einzusetzen, ist durch Studien nicht abgesichert. Es gibt Hinweise darauf, dass die Rate an Ulkusblutungen unter Celecoxib der von Diclofenac plus Protonen-Pumpen-Hemmern entspricht [138 ⇒ 1+].

4.3.1.4 Renale Nebenwirkungen

Die interstitielle Nephritis ist eine seltene, Idiosynkrasie-bedingte Nebenwirkung, die unabhängig ist vom oben geschilderten pharmakologischen Profil der NSAR. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unabhängig von der Prostaglandinsynthese.

Keines der bisher zur Verfügung stehenden NSAR ist bezüglich renaler Effekte völlig sicher. Alle bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass die Auswirkungen der COX-2-Hemmer auf die Niere denen der nicht-selektiven NSAR entsprechen [139, 140, 141].
4.3.1.5 Empfehlungen zum Umgang mit NSAR

| B | Die niedrigste noch wirksame NSAR-Dosis sollte gewählt werden. NSAR sollten reduziert oder ganz abgesetzt werden, wenn ein gutes Ansprechen auf die DMARDs vorliegt. | Level 2++ ⇒ 142, 143, 144 |

☑ Es sollte immer nur eine Substanz aus der Gruppe der NSAR zur gleichen Zeit verschrieben werden.

☑ Patienten mit Risikofaktoren sollten eine Ulkusprophylaxe erhalten.

☑ Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren für Nebenwirkungen sollte die Notwendigkeit einer Therapie mit NSAR besonders sorgfältig überprüft werden.

4.3.2 Analgetika

4.3.2.1 Nicht-Opioide

Auch Nicht-Opioidanalgetika können zur symptomatischen Therapie bei der frühen RA eingesetzt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass Paracetamol effektiv die Schmerzen bei Patienten mit RA lindert. Allerdings sind die durchgeführten Studien alt und von mangelhafter methodischer Qualität [145, 146, 147 ⇒ alle 1-]

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann die Gabe von Paracetamol indiziert sein.

4.3.2.2 Opioidanalgetika

Die Anwendung von Opioidanalgetika zur symptomatischen Therapie von Patienten mit RA sollte die Ausnahme darstellen, insbesondere bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung.

Die Indikation sollte erst nach Ausschöpfung aller bisher genannten Therapieoptionen gestellt werden.

In Ausnahmefällen und bei bestehenden Kontraindikationen gegen NSAR kann ihre Gabe auch bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung gerechtfertigt sein.

Die Auswahl der einzelnen Substanzen sollte sich am Stufenschema der WHO orientieren.
5  Multidisziplinäre Behandlung


5.1  Physiotherapie


Genaue Angaben über die Elemente der Physiotherapie können der „Lose Blattsammlung“ der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie entnommen werden. ⇒ www.rheumanet.org/q5_dgrh

5.1.1  Krankengymnastik / Funktionstraining

Empfehlung zur regelmäßigen krankengymnastischen Übungsbehandlung soll entsprechend den Zielen der Heilmittel-Richtlinien gegeben werden; s. Auszug aus Heilmittel-Richtlinien .

Ergänzende dynamische Übungen werden mit dem Ziel durchgeführt, die negativen Effekte der RA auf die muskuläre Kraft, die Ausdauer und die aerobe Kapazität (Belastbarkeit) des Patienten auszugleichen.

Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass die aerobe Kapazität durch eine dynamische Übungstherapie verbessert werden kann. Bei allen anderen Ergebnisparametern sind die Studienergebnisse widersprüchlich. Keine der Studien zeigt negative Effekte auf Schmerz oder Krankheitsaktivität \( [149 \Rightarrow 1++] \).

2  Für die Aussagen dieses Kapitels gilt generell die Einschränkung, dass die in Studien gewonnenen Erkenntnisse fast ausnahmslos nicht speziell aus der Gruppe der Patienten mit früher RA stammen. Eine Differenzierung der Aussagen hinsichtlich verschiedener Krankheitsstadien ist daher nicht möglich.
Es gibt Hinweise darauf, dass spezielle Krafttrainingsprogramme den Grad der Beeinträchtigung verringern können [150 ⇒ 1+]. Studien, welche die langfristigen Effekte auf die Krankheitsprogression und die Funktionalität untersuchen, fehlen bisher.

- Krankengymnastik ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung eines Patienten mit früher RA.

| B     | Die Patienten sollten ermutigt werden, einfache „dynamische Übungen“ durchzuführen. | Level 1++ ⇒ 149 |

5.1.2 Hydro-Therapie

Die Hydro-Therapie ist eine der ältesten Therapieformen der RA, dennoch ist die Datenlage spärlich. Hinweise aus Studien sprechen dafür, dass mittels Hydro-Therapie eine Steigerung bzw. Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit sowie ein gewisser klinischer und psychischer Gewinn erreicht werden kann [151 ⇒ 3, 152 ⇒ 1-].

Die Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit der Hydro-Therapie kommen zu dem Schluss, dass aufgrund schlechter methodischer Qualität der vorliegenden Studien eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit der Maßnahme nicht möglich ist [153 ⇒ 1+].

Weitere Studien sind erforderlich.

5.1.3 Thermo-, Elektro-, Ultraschall-Therapie

Kälteapplikation zeigt eine gute lokale symptomatische Wirkung für akut entzündete Gelenke.

Systematische Übersichtsarbeiten zur Eis- und/oder Wärmeapplikation, sowie zur Elektro- oder Laser-Therapie zeigen eine widersprüchliche oder unzureichende Datenlage [154, 155, 156 ⇒ alle 1+].

Begrenzte Hinweise existieren für den symptomatischen Effekt der Ultraschalltherapie [157 ⇒ 1+].

5.1.4 Sport


Bei Empfehlungen ist die individuelle Belastbarkeit auf jeden Fall zu berücksichtigen.

Im akuten Schub sollten die Patienten auf Sport verzichten.

| ✔ | Entsprechend seiner individuellen Belastbarkeit sollte jede Motivation des Patienten zu sportlicher Betätigung unterstützt werden. |

5.2 Ergo-Therapie


Bei Analyse der Einzelmaßnahmen lässt sich allein für die Anleitung zum gelenkschonenden Verhalten ein Effekt belegen; auch hier ist verbesserte Funktionalität das Resultat. Der Nutzen von Gelenkschienen ist nicht durch Studien hoher Qualität belegt. Es existieren Hinweise für einen begrenzten Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion.

| B | Allen Patienten mit einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit sollte eine qualifizierte ergotherapeutische Beratung angeboten werden. |
| Level 1++ ⇒ 159 |

5.3 Orthopädische Schuhversorgung

5.4 Diätetische Maßnahmen


5.5 Nahrungsmittelergänzung


5.6 Alternative Medizin³

Die Belege eines möglichen Nutzens der Homöopathie gegenüber Placebo sind bisher trotz bestehender Hinweise auf einen Effekt nicht ausreichend [166 ⇒ 1++] . Eine Metaanalyse konnte keinen Nutzen der Akupunktur für Patienten mit RA nachweisen, allerdings ist die Qualität der Metaanalyse limitiert [167 ⇒ 1-].

³ Innerhalb dieses Gebietes liegen nur sehr wenige Studien vor, die sich speziell mit der Rheumatoid Arthritis beschäftigen. Darüber hinaus wurden viele der Studien für diese Leitlinie auf Grund ihres mangelhaften Designs und/oder ihrer geringen Studiengröße nicht berücksichtigt.
Patienten haben generell das Gefühl, dass diese "natürlichen" Therapien keine Nebenwirkungen haben; eine Annahme, die in dieser Form nicht stimmt [168].

Insgesamt erlaubt das Fehlen adäquater Studien keine definitive Aussage zu diesem Thema. Weitere methodisch hochwertige Forschung auf diesem Gebiet ist erforderlich.
Anhang 1

Statements of Evidence – Hierarchie der Evidenz

nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<table>
<thead>
<tr>
<th>Wertung</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1++</td>
<td>Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCTs hoher Qualität mit sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung</td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>gut-durchgeführte Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit von RCTs, oder RCT mit geringem Risiko für systematische Verzerrung</td>
</tr>
<tr>
<td>1-</td>
<td>Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCTs mit hohem Risiko für systematische Verzerrung</td>
</tr>
<tr>
<td>2++</td>
<td>systematische Übersichtsarbeit hoher Qualität von Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien hoher methodischer Qualität und sehr geringem Risiko für systematische Verzerrung und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die fundierte Assoziation kausal ist</td>
</tr>
<tr>
<td>2+</td>
<td>gut-durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit einem geringem Risiko für systematische Verzerrung oder confounding und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, dass die fundierte Assoziation kausal ist.</td>
</tr>
<tr>
<td>2-</td>
<td>Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit hohem Risiko für confounding oder systematische Verzerrung und dem erheblichen Risiko, dass die fundierte Assoziation nicht kausal ist.</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Fallserien, Fallberichte</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Expertenmeinungen</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Grades of Recommendation – Härtegrad der Empfehlung

nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network

A

Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCT, mit 1++ bewertet und direkt anwendbar auf die Patientenpopulation
oder
eine Evidenzlage (body of evidence), die aus mehreren mit 1+ bewertet Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt

B

Evidenzlage, die aus mehreren mit 2++ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt
oder
extrapolierte Evidenz, die aus Studien der Klasse 1++ oder 1+ besteht.

C

Evidenzlage, die aus mehreren mit 2+ bewerteten Studien besteht, direkt auf die Zielpatienten angewendet werden kann und konsistente Ergebnisse zeigt
oder
extrapolierte Evidenz, die aus Studien mit der Hierarchieebene 2++ besteht

D

Evidenzlage aus Studien bzw. Erkenntnissen der Hierarchieebene 3 oder 4
oder
extrapolierte Evidenz der Hierarchieebene 2+

Gute klinische Praxis
Empfehlung basierend auf der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitlinien-Gruppe
Anhang 2
ACR (American College of Rheumatology) – Klassifikationskriterien

Die Diagnose rheumatoide Arthritis ist bei Vorliegen von mindestens 4 der 7 Kriterien gesichert.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeichen und Symptome</th>
<th>Kommentare / Ausführungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Morgensteifigkeit</td>
<td>&gt; 1 Std. für &gt; 6 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td>Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen</td>
<td>Schwellung oder Erguss &gt; 6 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td>Arthritis an Hand- oder Fingergeelenken</td>
<td>Befall mindestens eines Hand-Metacarpophalangeal- oder proximalen Interphalangealgelenkes &gt; 6 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td>Symmetrische Arthritis</td>
<td>mindestens eine Region &gt; 6 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td>(gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion)</td>
<td>mögliche Regionen:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Metacarpophalangealgelenke (MCP)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- proximale Interphalangealgelenke (PIP)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP)</td>
</tr>
<tr>
<td>Subkutane Rheumaknoten</td>
<td>objektiv beobachtete subkutane Knoten</td>
</tr>
<tr>
<td>Rheumafaktornachweis</td>
<td>mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% in einer normalen Kontrollgruppe liegt</td>
</tr>
<tr>
<td>Radiologische Veränderungen</td>
<td>typische Veränderungen der dorsovolaren Aufnahme von Hand und Handgelenk</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Anhang 3

Remissionskriterien der rheumatoiden Arthritis

Eine Remission liegt vor, wenn mehr als 5 Kriterien über mehr als 2 Monate erfüllt sind.

1. Morgendliche Gelenksteife < 15 Min.
2. Kein Auftreten von Ermüdung
3. Keine Gelenkschmerzen
4. Keine druckschmerzhaften Gelenke, kein Gelenkschmerz bei Bewegung
5. Keine Gelenkschwellungen
6. BSG < 30mm/h bei Frauen, < 20mm/h bei Männern

Es dürfen darüber hinaus keine Zeichen aktiver systemischer Manifestationen vorliegen.
## Anhang 4

**Health Assessment Questionnaire – HAQ**  
*(Fragebogen zum Gesundheitszustand)*

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Ohne Schwierigkeiten</th>
<th>Mit leichten Schwierigkeiten</th>
<th>Mit großen Schwierigkeiten</th>
<th>Konnte ich nicht</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 1. **ANZIEHEN & KÖRPERPFLEGE**  
**Konnten Sie:** | Score = 0 | Score = 1 | Score = 2 | Score = 3 |
| | Sich selbst anziehen, einschließlich Schuhe binden und Knöpfe schließen? | | | |
| | Sich die Haare waschen? | | | |
| 2. **AUFSTEHEN**  
**Konnten Sie:** | | | | |
| | Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen? | | | |
| | Sich ins Bett legen und aufstehen? | | | |
| 3. **ESSEN**  
**Konnten Sie:** | | | | |
| | Fleisch schneiden? | | | |
| | Eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen? | | | |
| | Einen neuen Milchkarton (TetraPak) öffnen? | | | |
| 4. **GEHEN**  
**Konnten Sie:** | | | | |
| | Draußen auf ebenem Untergrund gehen? | | | |
| | Fünf Treppenstufen hochgehen? | | | |

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben:

- [ ] Gehstock
- [ ] Gehhilfe (Rollator)
- [ ] Krücken
- [ ] Rollstuhl
- [ ] Hilfsmittel zum Anziehen (Knopföffner, Schlitten für Reißverschlüsse, langer Schuhöffel, usw.)
- [ ] Speziell angepasster Hilfsmittel (z.B. zum Essen und Kochen)
- [ ] Speziell angepasster Stuhl

Bitte kreuzen Sie alle Tätigkeiten an, bei denen Sie für gewöhnlich HILFE einer anderen Person benötigt haben:

- [ ] Anziehen und Körperpflege
- [ ] Aufstehen
- [ ] Essen
- [ ] Gehen
## Fortsetzung des HAQs

<table>
<thead>
<tr>
<th>5. HYGIENE</th>
<th>Konnten Sie:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sich ganz waschen und abtrocknen?</td>
<td>Score = 0</td>
</tr>
<tr>
<td>Ein Vollbad nehmen?</td>
<td>Score = 1</td>
</tr>
<tr>
<td>Sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?</td>
<td>Score = 2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6. NACH ETWAS GREIFEN</th>
<th>Konnten Sie:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Einen etwa 2 kg schweren Gegenstand von einer Stelle über Kopfhöhe herunterheben (z.B. eine große Tüte Zucker)?</td>
<td>Score = 0</td>
</tr>
<tr>
<td>Sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Fußboden aufzuheben</td>
<td>Score = 1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>7. GREIFEN UND ÖFFNEN</th>
<th>Konnten Sie:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Autotüren öffnen?</td>
<td>Score = 2</td>
</tr>
<tr>
<td>Konservengläser öffnen, die schon einmal offen waren?</td>
<td>Score = 3</td>
</tr>
<tr>
<td>Wasserhähne auf- und zudrehen?</td>
<td>Score = 0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>8. ANDERE TÄTIGKEITEN</th>
<th>Konnten Sie:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Besorgungen machen und einkaufen?</td>
<td>Score = 0</td>
</tr>
<tr>
<td>In ein Auto ein- und aussteigen?</td>
<td>Score = 1</td>
</tr>
<tr>
<td>Hausarbeiten oder Gartenarbeiten erledigen (z.B. Staubsaugen oder Unkraut jäten)?</td>
<td>Score = 2</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Ohne Schwierigkeiten</th>
<th>Mit leichten Schwierigkeiten</th>
<th>Mit großen Schwierigkeiten</th>
<th>Konnte ich nicht</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Score</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie für gewöhnlich für die oben genannten Tätigkeiten benutzt haben:
- ☐ Erhöhter Toilettensitz
- ☐ Badewannenhandgriff
- ☐ Badewannensitz
- ☐ Greifhilfen mit langem Handgriff

Bitte kreuzen Sie alle Tätigkeiten an, bei denen Sie für gewöhnlich HILFE einer anderen Person benötigt haben:
- ☐ Hygiene
- ☐ Nach etwas greifen
- ☐ Greifen und Öffnen von Gegenständen
- ☐ 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

[169, 170]
Anhang 5: Intrumente zur Evaluation der antirheumatischen Basistherapie

ACR-Responder-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 [171]:

- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (physician’s global assessment)
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (patient’s global assessment)
- Patientenbeurteilung des Schmerz (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.

DAS – EULAR Responder-Kriterien (European League against Rheumatism)

Den EULAR-Kriterien [172] liegt die Interpretation der Veränderungen der Werte des DAS (Disease Activity Score) zu Grunde, der Folgendes beinhaltet:

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

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

Interpretation der Veränderung der DAS-Werte:

- > 1,2: gutes Ansprechen
- = 1,2 > 0,6: moderates Ansprechen
- = 0,6: kein Ansprechen

Radiologische Progression

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Frage</th>
<th>Ja</th>
<th>Ja, aber mit Mühe</th>
<th>Nein, oder nur mit fremder Hilfe</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Können Sie Brot streichen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Können Sie mit der Hand schreiben (mindestens eine Postkarte)?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z.B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare waschen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange)?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>16. Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Anhang 6: Evidenztabellen

#### Tabelle 4: Monotherapie klassische DMARDs

<table>
<thead>
<tr>
<th>Referenz</th>
<th>Intervention</th>
<th>Kontrolle</th>
<th>N Gesamt</th>
<th>Kh-dauer</th>
<th>Dauer</th>
<th>primäres Zielkriterium</th>
<th>Ergebnis für primäres Zielkriterium</th>
<th>Anmerkungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>49</td>
<td>Hydroxychloroquin Penicillamin Gold i.m. Auranofin</td>
<td>Jede ⇔ die jeweils anderen Therapie-arme</td>
<td>541</td>
<td>2 Jahre</td>
<td>5 Jahre</td>
<td>% Pat. die nach 5 Jahren noch erstes DMARD erhalten oder erzielte Remission</td>
<td>HCQ 30% Penicillamin 53% Gold i.m. 34% Auranofin 31%</td>
<td>kein primärer Gruppenvergleich definiert</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>3 Strategien HCQ → Auranofin* Gold i.m. → D-Pen* MTX → SSZ*</td>
<td>Jede ⇔ die jeweils anderen Therapie-arme</td>
<td>313</td>
<td>&lt;1 Jahr</td>
<td>2 Jahre</td>
<td>- Schmerz - Funktion - Gelenkscoring - BSG - radiolog. nachg. Schaden</td>
<td>Kein sign. Unterschied mit Ausnahme radiolog. Progression Strategie a sign. schlechter als b und c</td>
<td>keine adäquate Definition eines primären Zielkriteriums / kein primärer Gruppenvergleich</td>
</tr>
<tr>
<td>54</td>
<td>Cyclosporina</td>
<td>Gold i.m.b</td>
<td>375</td>
<td>1 Jahr</td>
<td>18 Monate</td>
<td>radiolog. Progression (joint damage score = 3 Punkte = responder)</td>
<td>kein sign. Unterschied 30%a ⇔ 34%b (responder)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>51</td>
<td>HCQa</td>
<td>SSZb</td>
<td>60</td>
<td>15 / 13 Monate</td>
<td>48 Wochen</td>
<td>radiolog. Progression (% Patienten ohne Erosionen)</td>
<td>sign. Unterschied 12%a ⇔ 32%b</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a Strategie a
*b Strategie b
*c Strategie c

\( \leftrightarrow \) getestet gegen
\( \rightarrow \) gefolgt von
\( xy^a \) Strategie a
HAQ Health Assessment Score
DAS Disease Activity Score
ACR 20 American College of Rheumatology - 20 %
AUC Area Under Curve
<table>
<thead>
<tr>
<th>57</th>
<th>Menninger, H et al. 1998</th>
<th>MTX&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</th>
<th>Gold i.m.&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</th>
<th>174</th>
<th>26 / 22 Monate</th>
<th>3 Jahre</th>
<th>Prozentsatz der Pat. mit Inaktivität</th>
<th>keine sign. Unterschiede</th>
<th>ebenfalls kein Unterschied im DAS; kein Unterschied hinsichtl. radiolog. Progression nach 1 Jahr [58]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>53</td>
<td>Landewe, R et al. 1994</td>
<td>Cyclosporin</td>
<td>Chloroquin</td>
<td>88</td>
<td>7 / 6 Monate</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>Abnahme swollen joint count</td>
<td>keine sign. Unterschiede</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Referenz</td>
<td>Intervention</td>
<td>Kontrolle</td>
<td>N Gesamt</td>
<td>Kh-dauer</td>
<td>Dauer</td>
<td>primäres Zielkriterium</td>
<td>Ergebnis für primäres Zielkriterium</td>
<td>Anmerkungen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>----------</td>
<td>--------------</td>
<td>-----------</td>
<td>----------</td>
<td>----------</td>
<td>-------</td>
<td>---------------------</td>
<td>-----------------------------------</td>
<td>-------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>86</strong> Smolen, J et al. 1999</td>
<td>Leflunomid</td>
<td>Placebo oder Sulfasalazin</td>
<td>358</td>
<td>5,7 – 7,6 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>Veränderung - tender joint count - swollen joint count - Gesamtbeurteilung</td>
<td>Leflunomid sign. besser als Placebo; kein Unterschied zu SSZ</td>
<td>ACR 20 nach 24 Wochen 55% Leflunomid 56% SSZ 29% Placebo</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>87</strong> Strand, V et al. 1999</td>
<td>Leflunomid(^a)</td>
<td>Placebo(^b) oder MTX(^c)</td>
<td>482</td>
<td>6,5 – 7 Jahre</td>
<td>52 Wo.</td>
<td>ACR 20 (Leflunomid ⇔ Placebo)</td>
<td>sign. Unterschied 52(^a) ⇔ 26(^b) 46(^c)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kremer, J et al 2002</td>
<td>Leflunomid + MTX&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td>MTX&lt;sup&gt;e&lt;/sup&gt;</td>
<td>263</td>
<td>10,5 – 127 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR 20</td>
<td>sign. Unterschied 46%&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt; ⇔ 19,5%&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
# Tabelle 6: Biologicals zur Therapie der rheumatoiden Arthritis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Referenz</th>
<th>Intervention</th>
<th>Kontrolle</th>
<th>N Gesamt</th>
<th>Kh- dauer</th>
<th>Dauer</th>
<th>primäres Zielkriterium</th>
<th>Ergebnis für primäres Zielkriterium</th>
<th>Anmerkungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>90</td>
<td>MTX + Infliximab(^a) (4 Dosierungen)</td>
<td>MTX(^c)</td>
<td>428</td>
<td>ca. 8 Jahre</td>
<td>30 Wo.</td>
<td>ACR 20</td>
<td>signifikanter Unterschied ca. 50%(^a) ⇐ 20%(^b)</td>
<td>keine exakte Angabe der Werte für ACR 20 im Text</td>
</tr>
<tr>
<td>91</td>
<td>Nachbeobachtung von [90]</td>
<td>Infliximab 3 Dos. oder MTX</td>
<td>101</td>
<td>7,6 – 14 Jahre</td>
<td>26 Wo.</td>
<td></td>
<td>signifikanter Unterschied 42% - 59%(^a) ⇐ 17%(^b)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>92</td>
<td>MTX + Adalimumab(^a) (3 Dosierungen)</td>
<td>MTX(^c)</td>
<td>271</td>
<td>11,1 – 13,1 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR 20</td>
<td>signifikanter Unterschied 46% - 67%(^a) ⇐ 14,5%(^b)</td>
<td>Dosisfindungsstudie</td>
</tr>
<tr>
<td>93</td>
<td>MTX + Etanercept</td>
<td>MTX</td>
<td>89</td>
<td>13 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR 20</td>
<td>signifikanter Unterschied 71% ⇐ 27%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>56</td>
<td>Etanercept 10mg(^a) / 25mg(^b)</td>
<td>MTX(^c)</td>
<td>632</td>
<td>12 Monate</td>
<td>12 Mon.</td>
<td>Gesamtansprechrate in den ersten 6 Monaten (AUC)</td>
<td>signifikanter Unterschied 25mg(^b) Etanercept besser als MTX(^c)</td>
<td>ACR 20 nach 12 Mon. kein Unterschied 72%(^a) ⇐ 65%(^b)</td>
</tr>
<tr>
<td>Seite</td>
<td>Autor(en) und Jahr</td>
<td>Studie</td>
<td>Behandlung</td>
<td>Kontrolle</td>
<td>Dauer</td>
<td>Effekt</td>
<td>Ergebnisse</td>
<td>Nachzugsbeobachtung</td>
</tr>
<tr>
<td>-------</td>
<td>-------------------</td>
<td>--------</td>
<td>-------------</td>
<td>-----------</td>
<td>--------</td>
<td>--------</td>
<td>-----------</td>
<td>----------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>56</td>
<td>Genovese, L et al. 2002</td>
<td>Nachbeobachtung von [56]</td>
<td>414 vollständig</td>
<td>weitere 12 Monate</td>
<td>ACR 20</td>
<td>signifikanter Unterschied 72% Etanercept 25mg a ⇔ 59% MTX b</td>
<td>Radiolog. Progression (Veränderung Sharp score) signifikant geringer 1.3 Einheiten a ⇔ 3.2 Einheiten b</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>95</td>
<td>Moreland, L et al. 1999</td>
<td>Etanercept 10mg a / 25mg b</td>
<td>Placebo c</td>
<td>234</td>
<td>12 Jahre</td>
<td>6 Mon.</td>
<td>ACR 20 und ACR 50 nach 3 und 6 Monaten</td>
<td>signifikanter Unterschied nach 6 Monaten ACR 20 51% a / 59% b ⇔ 11% c</td>
</tr>
<tr>
<td>96</td>
<td>Cohen, S et al. 2002</td>
<td>Anakinra a (5 Dosierungen)</td>
<td>MTX b</td>
<td>419</td>
<td>6,3 – 8,8 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR 20 nach 12 und 24 Wochen</td>
<td>nach 24 Wochen signifikanter Unterschied 1mg/kg/Kg Anakinra (42%) a ⇔ MTX (23%) b</td>
</tr>
<tr>
<td>97</td>
<td>Bresnihan, B et al. 1998</td>
<td>Anakinra a (3 verschiedene Dosierungen)</td>
<td>Placebo b</td>
<td>472</td>
<td>3,7 – 4,3 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR 20 nach 24 Wochen</td>
<td>höchste Dosis (150mg/Tag) ist Placebo überlegen 43% a ⇔ 27% b</td>
</tr>
<tr>
<td>180</td>
<td>Klareskog, L et al. 2004</td>
<td>Etanercept + MTX</td>
<td>Etanercept oder MTX</td>
<td>682</td>
<td>6,3 – 6,8 Jahre</td>
<td>24 Wo.</td>
<td>ACR-N AUC</td>
<td>signifikante besseres Abschneiden der Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien bezüglich primärem Zielparameter</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Tabelle 7: Kombinationstherapie der frühen rheumatoiden Arthritis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Referenz</th>
<th>Intervention</th>
<th>Kontrolle</th>
<th>N Gesamt</th>
<th>Typ</th>
<th>Dauer</th>
<th>primäres Zielkriterium</th>
<th>Ergebnis für primären Zielkriterium</th>
<th>sekundäre Zielkriterium</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>59</td>
<td>SSZ + MTX(^a)</td>
<td>SSZ(^b) oder MTX(^c)</td>
<td>105</td>
<td>doppelblind</td>
<td>52 Wo.</td>
<td>Veränderung DAS</td>
<td>kein sign. Unterschied (-1,9^a) (\Leftrightarrow) (-1,6^b / -1,7^c)</td>
<td>s. primärer Zielkriterium</td>
</tr>
<tr>
<td>60</td>
<td>MTX + SSZ(^a)</td>
<td>SSZ(^b) oder MTX(^c)</td>
<td>209</td>
<td>doppelblind</td>
<td>52 Wo.</td>
<td>Veränderung patient's global assessment</td>
<td>kein sign. Unterschied (-0,8^a \Leftrightarrow -0,9^b,c)</td>
<td>(-1,26^a \Leftrightarrow -1,2 SSZ^b) (-0,9 MTX^c)</td>
</tr>
<tr>
<td>52</td>
<td>SSZ + MTX + HCQ + Prednison(^a)</td>
<td>SSZ oder MTX(^b) (gemeinsame Auswertung)</td>
<td>199</td>
<td>offen</td>
<td>2 Jahre</td>
<td>Remission</td>
<td>Kombination besser 37(^a) (\Leftrightarrow) 18(^b)</td>
<td>keine Angabe</td>
</tr>
<tr>
<td>61</td>
<td>SSZ + MTX + Prednisolon(^a) “step down” Therapie</td>
<td>SSZ(^b)</td>
<td>155</td>
<td>doppelblind</td>
<td>28 Wo.</td>
<td>Veränderung „pooled index“ 5 Messpunkte zusammengefasst</td>
<td>Kombination besser 1,4(^a) (\Leftrightarrow) 0,8(^b)</td>
<td>-2,1(^a) (\Leftrightarrow) -1,3(^b)</td>
</tr>
<tr>
<td>55</td>
<td>MTX + Cyclosporin(^a)</td>
<td>SSZ(^b)</td>
<td>82</td>
<td>offen</td>
<td>48 Wo.</td>
<td>ACR 20 und ACR 50</td>
<td>kein sign. Unterschied ACR 20 58(^a) (\Leftrightarrow) 45(^b) ACR 50 40(^a) (\Leftrightarrow) 31(^b)</td>
<td>-2,2(^a) (\Leftrightarrow) -1,9(^b)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Eine weitere Studie untersucht HCQ + Dapsone versus HCQ oder Dapsone allein, aber nur die Patienten in den beiden Monotherapiegruppen haben eine mittlere Krankheitsdauer von < 2 Jahren [177]. In einer Studie, welche die Kombination von D-Penicillamin und Chloroquin mit den jeweiligen Monosubstanzen vergleicht, bestehen ebenfalls große Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer der eingeschlossenen Patienten [178].
Literaturliste

   Rec# 323

   Rec# 4

   Rec# 1

   Rec# 8

   Rec# 9

   Rec# 225

   Rec# 324


   Rec# 16

    Rec# 233

    Rec# 245

    Rec# 266


88. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, Van Den Bosch F,


110. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, Bijlsma JW: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying
Rec# 265

Rec# 144

Rec# 145

Rec# 146

Rec# 147

Rec# 150

Rec# 151

Rec# 152

Rec# 140

Rec# 141

Rec# 142

Rec# 56

Rec# 57

Rec# 59


146. Hardin JG, Kirk KA: Comparative effectiveness of five analgesics for the pain of rheumatoid synovitis. *J Rheumatol* 79;6:405-12. Rec# 52

Rec# 169

Rec# 170

Rec# 171

Rec# 172

Rec# 173

Rec# 174

Rec# 285

Rec# 292

Rec# 296

Rec# 295

Rec# 316

Rec# 270

Rec# 193

Rec# 194


