

Die Behandlung von chronischem Gelenkrheumatismus

Früh erkennen – früh reagieren

In der Vergangenheit machte bei chronischem Gelenkrheumatismus nicht nur die frühzeitige Diagnose Probleme – es fehlten vor allem effektive Behandlungsmethoden. Dies hat sich mit der Entwicklung von TNF- α -Antagonisten und anderen Biologicals in jüngerer Zeit geändert. Für eine erfolgreiche Remission bleibt trotz dieser Therapieerfolge die möglichst frühe Behandlung entscheidend, wie in einem britischen Review betont wird.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Bis vor nicht allzu langer Zeit glaubte man, dass gegen den langfristigen Verlauf von chronischem Gelenkrheumatismus therapeutisch nur wenig zu machen sei. Die Standardbehandlung erfolgte vor allem durch nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente. Obwohl diese Medikamente in der Lage sind, Krankheitssymptome zu lindern, tragen sie nur wenig dazu bei, dem strukturellen Voranschreiten und der langfristigen Körperbehinderung entgegenzuwirken. Weitergehende Therapien wurden nur durchgeführt, wenn Röntgenbeweise für fortgeschrittene Knochenerosionen vorlagen.

Die am häufigsten verwendeten antirheumatischen Medikamente waren Gold, Penicillamine und Sulfasalazine, die jedoch alle eine geringe Wirkung hatten und gleichzeitig ziemlich toxisch waren. Die Folge: Nur wenige Patienten nahmen die Medikamente über einen längeren Zeitraum, schreibt Prof. Dr. Paul Emery aus Leeds in seinem Review im «British Medical Journal». Die Einbeziehung von Methotrexat in die Behandlung führte besonders in höheren Dosen zu einer Verbesserung, jedoch blieben auch hier weniger als die Hälfte der Patienten über einen längeren Zeitraum der Therapie treu.

Merksätze

- Die rheumatoide Arthritis sollte so früh wie möglich behandelt werden.
- Therapien können mit konventionellen antirheumatischen Medikamenten und neuen biologischen Substanzen durchgeführt werden.
- Neue biologische Substanzen bieten im Vergleich zu herkömmlichen Medikamenten eine grössere Wirksamkeit.
- Vorläufige Daten sprechen dafür, dass Entzündungen zu Beginn der Krankheit über einen genügend langen Zeitraum durch Biologicals effizient unterdrückt werden sollten. Danach kann die Therapie umgestellt werden.

Was hat sich geändert?

Schon früh wiesen Kliniker auf die Bedeutung einer frühen Behandlung bei entzündlicher Arthritis hin, um sowohl die kurz- als auch die langfristig geringen Behandlungserfolge zu verbessern. Eine frühe genaue Diagnose und Prognose unter besonderer Berücksichtigung bildgebender, genetischer und immunologischer Verfahren wurde empfohlen. Patienten mit sich entwickelndem chronischem Gelenkrheumatismus weisen bei Ausbruch der Krankheit in 80 Prozent der Fälle normale Röntgenbilder auf, während über Magnetresonanzverfahren in bis zu 80 Prozent dieser Fälle Veränderungen erfasst werden können, so Paul Emery. Mit Hilfe hochauflösender Ultraschalluntersuchungen können Synovialitis und klassische Erosionen bei siebenmal mehr Patienten entdeckt werden als mit Röntgenaufnahmen. Bildgebende Verfahren haben es ermöglicht, die pathognomischen Kennzeichen des chronischen Gelenkrheumatismus als intraartikuläre Synovialitis mit charakteristischen Knochenschäden zu identifizieren.

Daneben wurde die Verbindung zwischen der Krankheit und HLA-Klasse II (Human Leucocyte Antigen) bestätigt. In jüngerer Zeit wurden auch zyklische citrullinierte Peptide (CCP) mit

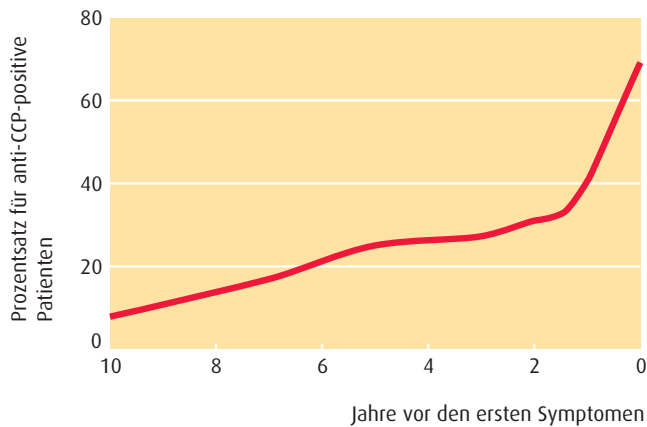


Abbildung: Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP) sind bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis schon Jahre vor der klinischen Manifestation der Erkrankung nachweisbar.

der Fortdauer und Schädigung der Erkrankung in Verbindung gebracht. Deren für eine frühe Diagnose geeignete hochspezifische Antikörper (anti-CCP) können schon Jahre vor dem Ausbruch der klinischen Symptome präsent sein (Abbildung).

In den Jahren, in denen nur unwirksame Methoden zur Behandlung von chronischem Gelenkrheumatismus zur Verfügung standen, wurde viel Energie darauf verwendet, die Schwere des Krankheitsverlaufes vorherzubestimmen. Die Forschung konzentrierte sich auf Faktoren, die eine, wenn auch nur notdürftige, Prognose erlaubten. Dabei waren das C-reaktive Protein, die Anzahl der geschwollenen Gelenke, krankheitsspezifische Faktoren wie etwa spezifische Autoantikörper oder auch bestimmte genetische Voraussetzungen gute Prädiktoren für strukturelle Schädigungen. Mit der Verfügbarkeit besserer Behandlungsmethoden verloren diese eher die Schwere der Krankheit beschreibenden Prognosefaktoren an Bedeutung. Stattdessen wurden mit zunehmender Verbesserung der Behandlungsmethoden die Vorhersagen für eine adäquate Therapie immer wichtiger.

Frühe Behandlung entscheidend

Mit der Einrichtung von speziellen Kliniken zur Behandlung von Arthritis im Frühstadium wurde deutlich, dass mit einer zeitigeren Behandlung tatsächlich bessere Resultate zu erzielen sind. Als zweites Behandlungsprinzip wollte man durch zeitlich enge Kontrollen (in Anlehnung an positive Erfahrungen aus der Diabetologie) bei einer Verschlechterung des Zustandes sofort reagieren und möglichst eine Remission erreichen. Verschiedene Studien hätten gezeigt, dass eine Therapieintensivierung, auf der Basis objektiver Messungen, zu einem signifikant besseren Ergebnis führt als die allgemeinen Eindrücke von Patienten und Ärzten. Hierzu wurde vom Autor eine Untersuchung vom Gartnavel Royal Hospital in Glasgow empfohlen, in der durch eine frühe und aggressive Behandlung eine «exzellente Verbesserung» erzielt werden konnte (Grigor C et al.: Lancet 2004; 364: 263–269).

Prinzipiell sollten alle neuen Patienten mit den Symptomen einer entzündlichen Arthritis während der ersten, noch am besten zu behandelnden Krankheitsphase zu einer Spezialuntersuchung überwiesen werden. Obwohl statistisch gesehen nur ein kleiner Anteil von ihnen tatsächlich chronischen Gelenkrheumatismus entwickelt, scheint es so, dass auch Patienten mit weniger deutlich ausgeprägten Krankheitsbildern, wie undifferenzierter Arthritis und sogenannter «entzündlicher» Arthrose, von einer gezielten Behandlung auf längere Sicht profitieren werden. Bei zweifelhaften Befunden hat sich die Bestimmung der antizyklischen Citrullinpeptide (anti-CCP) bewährt. Für die Entscheidung zu einer frühen Überweisung, so Paul Emery, sollten auch Kosten-Nutzen-Überlegungen eine Rolle spielen: Für jeden Patienten, bei dem eine lebenslängliche entzündliche chronische Arthritis verhindert werden kann, seien die direkten und indirekten Einsparungen enorm.

TNF-α-Faktor mit zentraler Rolle

Mit der Erkenntnis, dass bei chronischem Gelenkrheumatismus dem Proinflammatory Cytokine Tumour Necrosis Factor α eine zentrale und hierarchische Rolle bei der Pathogenese der Krankheit zukommt, hat sich zwischenzeitlich auch in der Therapie dieser Erkrankung eine «Revolution» ereignet. Untersuchungen zur Blockade dieses Faktors durch TNF-α-Antagonisten (sowohl monoklonale Antikörper als auch ein Rezeptor-Fusionsprotein) zeigen, dass solche Biologicals bei Patienten auffallend wirksam sind, die sonst nicht auf antirheumatische Medikamente (einschliesslich Methotrexat) reagieren. In einer solchen Studie wurde nachgewiesen, dass die Hemmung von TNF-α über die Zugabe von Infliximab (Remicade®) den Strukturschaden sichtbar verminderte und das Fortschreiten der Schädigung nahezu zum Stillstand brachte. Auch die kombinierte Behandlung mit einem Rezeptor-Fusionsprotein (Etanercept [Enbrel®]) und Methotrexat zeigte bei der Röntgenauswertung eine signifikante Verbesserung. Eine weitere Studie bei Patienten in einem relativ frühen Krankheitsstadium lieferte Daten über den Wert von Monotherapien und Kombinationsbehandlungen: Die Untersuchung verglich die Verabreichung hoher Dosen Methotrexat mit einer monotherapeutischen Anti-TNF-α-Behandlung mit Adalimumab (Humira®) sowie mit einer Kombination der beiden Medikamente. Zwei Jahre danach zeigte die Hälfte der Patienten, die die kombinierte Therapie erhielten, eine Remission. Die Studie offenbarte zudem, dass Anti-TNF-α in Monotherapie das strukturelle Fortschreiten im Vergleich zu Methotrexat halbierte. Die kombinierte Therapie reduzierte diese Schäden sogar um vier Fünftel.

Wie lange behandeln?

Wie lange sind solche Therapien wirksam? Eine Pilotstudie zeigte, dass eine hoch dosierte Anti-TNF-α-Therapie über sechs Monate effektiv war, aber die positiven Auswirkungen nach dem Ende der Behandlung nicht lange anhielten. Andererseits zeigte eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie, dass sich nach Beendigung der einjährigen Behandlung mit Biologicals der therapeutische Benefit noch über mehr als zwei Jahre

danach hinstreckte. Ein anderer grosser Blindversuch aus den Niederlanden hat die Bedeutung einer frühen und aggressiven Intervention unter Anwendung von biologischen Substanzen und Steroiden bestätigt. Wichtigstes Ergebnis: Nach einer nur halbjährigen Behandlung mit einem TNF- α -Blocker hielt die Remission auch nach dem Absetzen des Medikaments im zweiten Jahr noch an. Ein Teil der Patienten war sogar in der Lage, die Einnahme von Methotrexat mit Erfolg abzusetzen.

Neue Entwicklungen

Ist die Blockierung von TNF- α die Lösung bei der Behandlung des chronischen Gelenkrheumatismus? Was ist mit den Nebenwirkungen? Durch die Gabe von Anti-TNF- α -Medikamenten treten Infektionskrankheiten häufiger auf, und latente Tuberkulose-Infektionen können eher zum Ausbruch kommen. Es ist jedoch möglich, durch eine prophylaktische Behandlung das Risiko einer Reaktivierung der Tuberkulose zu minimieren. Andere Probleme betreffen die Induktion von Antikörpern gegen die Medikamente selbst und das Umspringen auf Auto-Antikörper-Erzeugung, wie es bei Th2-Zellen bekannt ist. Noch grössere Schwierigkeiten macht jedoch die längerfristige Behandlung mit Proteinen, auch wenn es sich um vollständig menschliche monoklonale Proteine handelt, die damit nicht als «fremd» erkannt und folglich auch nicht abgestossen werden. Denn mit der Zeit stellt sich ein leichter Verlust an Reaktion ein. Vor allem Patienten mit langer Krankengeschichte und bedeutsamen Schädigungen weisen eine grössere Non-Responder-Rate bei der Anwendung von TNF- α -Blockern auf. «Die Induzierung der Remission mit TNF- α -Blockern und die anschliessende Erhaltung des Therapiefortschritts mit einem krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikament könnte für die Zukunft eine potenziell attraktive Methode sein», meint der Autor, «speziell wenn dadurch Langzeitbehandlungen mit Biologicals vermieden werden könnten.»

Patienten, die auf eine Blockierung des Tumor-Nekrose-Faktors nicht reagierten, benötigen andere Behandlungsmethoden. Zu diesem Zweck wurden Substanzen mit ganz anderem Wirk-

mechanismus entwickelt: Über den monoklonalen Antikörper Rituximab (MabThera®), der an das auf nahezu allen B-Zellen vorhandene CD20-Antigen bindet, werden B-Zellen zerstört. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf deren Aktivität. Das Medikament CTLA4IG (Abatacept, zzt. in der Schweiz noch nicht zugelassen) blockiert hingegen sehr früh die Aktivierung von T-Zellen, indem es Liganden an der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen bindet und so weitere Interaktion verhindert. Als Folge werden die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten gehemmt.

Bei Verdacht rechtzeitig überweisen

Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus besitzen schon bis zu zehn Jahre vor dem Ausbruch der Krankheit Autoantikörper und tragen Anzeichen geringer Entzündungen. In der Zukunft sollten daher spezielle «Zentren für Arthritis im Frühstadium» in der Lage sein, bei Patienten den Ausbruch von chronischem Gelenkrheumatismus sehr früh festzustellen, hofft Paul Emery. Deshalb sollte, schon bevor es zu klinisch bedeutsamen Schädigungen kommt, in diesem Krankheitsstadium mit der entsprechenden Behandlung begonnen werden. Im Gegensatz zu früher besteht heute die Möglichkeit einer faktischen Heilung von Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus im Frühstadium. Allgemeinärzte sollten die Möglichkeit nützen, bei Patienten mit entzündlicher Arthritis rechtzeitig zu überweisen. Umgekehrt, so der Autor, hätten Rheumatologen die Aufgabe, die Verbindung zwischen Basisgesundheitsversorgung und Behandlung durch Spezialisten zu verbessern. ■

Paul Emery, Academic Unit of Musculoskeletal Disease, Leeds: Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006; 332: 152-155.

Interessenlage: Der Autor Paul Emery hat nach eigenen Angaben für die Firmen Schering, Plough (Centocor), Wyeth (Amgen), Abbott, Roche und Bristol Myers-Squibb klinische Studien durchgeführt.

Klaus Duffner