



LEITLINIEN für die Praxis

Rheumatoide Arthritis
Psoriasisarthritis
Spondyloarthritis

Kurzfassung
2019

(Überarbeitete Version von 2018)

- Prim. Dr. Gabriele **Eberl**, Klinikum Malcherhof Baden
- Univ.-Prof. DDr. Manfred **Herold**, Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck
- Univ.-Prof. Dr. Klaus **Machold**, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
- Prim. Dr. Monika **Mustak-Blagusz**, SKA-RZ Gröbming
- Dr. Rudolf **Puchner**, MSc MBA, Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologie und Gastroenterologie, Wels
- Univ.-Prof. Dr. Kurt **Redlich**, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
- OA Dr. Bernhard **Rintelen**, 2. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Weinviertel Stockerau
- OÄ Dr. Judith **Sautner**, 2. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Weinviertel Stockerau
- OÄ Dr. Andrea **Studnicka**-Benke, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

3.1. Update 2019

- Prim. assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian **Dejaco**, MBA, Dienst für Rheumatologie (Servizio di reumatologia) Krankenhaus Bruneck (Ospedale di Brunico)
- Univ.-Doz. Dr. Johann **Gruber**, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck
- OA Dr. Wolfgang **Halder**, Abteilung für Innere Medizin, LKH Hochzirl
- Priv.-Doz. Dr. Josef **Hermann**, Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
- Dr. Monika **Mustak-Blagusz**, Versicherungsanstalt für Eisenbahnen und Bergbau VAEB
- Priv. Doz. Herwig **Pieringer**, MBA, Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Linz
- Dr. Antonia **Puchner**, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
- Dr. Rudolf **Puchner**, MSc, MBA, Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologie und Gastroenterologie, Wels
- OA Dr. Bernhard **Rintelen**, 2. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Weinviertel Stockerau
- OÄ Dr. Judith **Sautner**, 2. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Weinviertel Stockerau
- Prim. Priv.-Doz. Dr. Jochen **Zwerina**, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Impressum siehe Seite 53

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Mit großer Freude dürfen wir Ihnen die aktuelle Version des Pocket-Guides der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) vorstellen. Diese wurde um Tabellen über die Verwendung wichtiger Medikamente bei Kinderwunsch, während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit und über Impfungen unter einer DMARD-Therapie ergänzt. Darüber hinaus wurden sämtliche Kapitel überarbeitet und beinhalten unter anderem auch die neuesten Therapieempfehlungen der EULAR. Somit haben Sie alle wichtigen Informationen zur Diagnose und Therapie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasisarthritis und der Spondyloarthritis als PDF verfügbar.



Univ.-Prof.
Dr. Kurt Redlich
Präsident der ÖGR

Ich darf diese Gelegenheit nutzen, Sie an dieser Stelle auch auf unsere App „ÖGR RheumaGuide“ aufmerksam zu machen. Sie enthält zusätzlich zu den oben erwähnten neuen Inhalten auch Scores mit Rechnern zur Dokumentation von Krankheitsverläufen, wichtige Informationen zum Thema Impfen, einen Dosierungsrechner für die Chloroquinpräparate sowie Links zu Patienteninformationen, zu relevanten österreichischen Registern und zur EULAR, DGRh und ÖGR. Die App ist kostenfrei sowohl für iOS als auch Android erhältlich. Mit dem Download der App auf Ihr Handy oder Tablet haben Sie ein alltagstaugliches Tool im klinischen Alltag immer zur Verfügung.

An dieser Stelle möchte ich allen unterstützenden Firmen für ihren finanziellen Beitrag und dem MedMedia Verlag für die Umsetzung des Updates danken.

Vor allem aber möchte ich mich bei OA Dr. Bernhard Rintelen für seine unermüdliche und sorgsame Arbeit bedanken. Er ist Herz und Seele dieses so erfolgreichen ÖGR-Projektes.

Wir hoffen, dass diese aktualisierte Form des ÖGR-Rheuma-Guides – so wie schon bisher – Ihren klinischen Alltag auch weiterhin erleichtern wird!

Mit besten Grüßen
Kurt Redlich

Rheumatoide Arthritis

Klinik

Erstmanifestation: schmerzhafte, weiche Schwellung meist mehrerer Gelenke aufgrund von Synovitis und Erguss; Persistenz über Wochen; häufig eingeschränkte Funktion; Morgensteifigkeit über 30 Minuten

Prädilektionsstellen: Fingergrund- und -mittelgelenke, Handgelenke, Zehengrund- und -mittelgelenke; seltener Schultern, Ellbogen, Knie- und Hüftgelenke; distale Interphalangealgelenke nie betroffen

Begleitsymptomatik: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, allgemeines Krankheitsgefühl

Labor (Tab. 1):

- ▷ häufig, aber nicht immer: BSG ↑, CRP ↑
- ▷ Rheumafaktor (RF) Typ IgM und Antikörper gegen citrullinierte Peptide und Proteine (ACPA) bei bis zu 80 % der Patienten nachweisbar; Aussagekraft von hoch positivem RF und positivem

Tab. 1: Minimales Laborprogramm für Diagnose und Verlaufskontrolle bei RA

	Diagnose	Verlaufskontrolle
RF	+	-
ACPA	+	-
BSG	+	+
CRP	+	+
Blutbild		+
Kreatinin/eGFR		+
GPT (ALT)		+

modifiziert nach: Arznei & Vernunft, Rheumatoide Arthritis, 1. Auflage 2012

ACPA vergleichbar; hoher RF-Titer bedeutet aggressiveren Krankheitsverlauf mit ungünstigerer Prognose; RF-Negativität schließt RA nicht aus („seronegative“ RA)

Bildgebung:

- ▷ **Röntgen:** Aufnahmen der Vorfüße, Hände und Handgelenke, möglichst in zwei Projektionsebenen; Aufnahmen schmerzhafter Skelettabschnitte, Halswirbelsäule inkl. Funktionsaufnahmen; Verlaufskontrollen in den ersten 2–3 Jahren jährlich
- ▷ **Ultraschall:** ergänzend bei unklarem klinischem Befund
- ▷ **Magnetresonanztomografie (MRT):** bei fraglichen klinischen, sonografischen oder projektionsradiografischen Befunden

Klassifikation, Diagnose und Differenzialdiagnose

- klinische Untersuchung der Gelenke
- Ausschluss von Differenzialdiagnosen (Tab. 2)

Tab. 2: Beachtenswerte Differenzialdiagnosen der RA

- Fingerpolyarthrose
- (periphere) Spondylarthropathien wie Psoriasisarthritis und reaktive Arthritis
- Kristallarthropathien (Arthritis urica, Chondrokalzinose)
- Polymyalgia rheumatica
- Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes – SLE, Mischkollagenosen, Poly-/Dermatomyositis)
- virale Arthritiden (Parvovirus, Hepatitis B und C, Röteln, Epstein-Barr-Virus)

Weitere Differenzialdiagnosen: Lyme-Arthritis, Hämochromatose, RS3PE-Syndrom (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema), paraneoplastische Arthritis, Sarkoidose, palindromer Rheumatismus, endokrine Arthropathien (z. B. Hypothyreose, Akromegalie), Fibromyalgie

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der RA 2010 (Tab. 3):

- ▷ Dienen als Anhaltspunkt für eine frühe Diagnose und wurden primär für den Gebrauch in Studien entwickelt. Voraussetzung für die Anwendung der Kriterien ist das Vorliegen von zumindest einem Gelenk mit definitiver klinischer Synovitis, für die es keine andere Erklärung gibt.
- ▷ Das Handgelenk gilt als kleines Gelenk.
- ▷ Klassifikation als RA bei ≥ 6 Punkten ist möglich.
- ▷ Bei röntgenologischem Nachweis von RA-typischen Usuren gilt die RA als gesichert.

Therapieziele und Therapieevaluierung

Ziel: Remission oder niedrige Krankheitsaktivität, falls Remission bei länger bestehender Erkrankung nicht erreicht werden kann

Kontrolle der Krankheitsaktivität durch den Rheumatologen: alle 3 bis 6 Monate Gelenkstatus und Anwendung von validierten Scores wie DAS28, CDAI, SDAI und Patientenfragebögen wie RAPID-3 oder RADA1-5; ggf. Therapieadaptierung. Immer dasselbe Instrument für den jeweiligen Patienten verwenden!

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Richtlinien

(in Anlehnung an die EULAR-Empfehlungen 2016; Abb. 1):

- ▷ Jeder Patient mit RA benötigt eine Basistherapie (Disease-modifying antirheumatic Drug – DMARD), die als einzige Therapie die Krankheitsprogression eindämmen kann.
- ▷ da die Wirkung von DMARDs meist erst nach einigen Wochen eintritt, ergänzend als überbrückende Therapie Glukokortikoide und NSAR
- ▷ MTX bei Diagnosestellung; bei Kontraindikation bevorzugt Leflunomid oder Sulfasalazin. Chloroquin bei leichten Fällen oder als Kombinationspartner
- ▷ bei mangelndem Therapieerfolg nach 3–6 Monaten Umstellung auf ein anderes konventionelles DMARD oder ein Biologikum oder einen Januskinaseinhibitor (JAK-Inhibitor)

Tab. 3: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis 2010

ACR/EULAR-Klassifikation für die RA		Score
A	Gelenkbeteiligung	
	1 großes Gelenk*	0
	2–10 große Gelenke	1
	1–3 kleine Gelenke* (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
	4–10 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
	> 10 Gelenke (davon mind. 1 kleines Gelenk)	5
B	Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
	negativer RF und negative CCP-AK	0
	niedrig positiver RF oder negative CCP-AK	2
	hoch positiver RF oder hoch positive CCP-AK**	3
C	Akute-Phase-Reaktion (mind. 1 Testergebnis erforderlich)	
	normales CRP <u>und</u> normale BSG	0
	erhöhtes CRP <u>oder</u> erhöhte BSG	1
D	Dauer der Beschwerden	
	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

* große Gelenke: Schulter, Ellbogen, Hüftgelenk, Knie, Sprunggelenk;

+ kleine Gelenke: Handwurzel-, Metakarpophalangeal-, proximale Interphalangeal-, Metatarsophalangealgelenke; ** über dem dreifachen Normwert

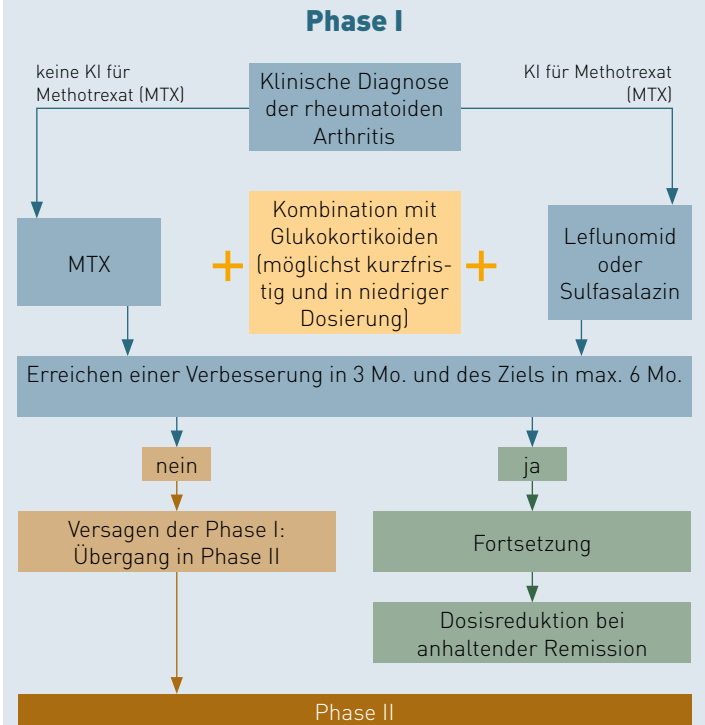
Klassifikation als RA bei ≥ 6 Punkten möglich

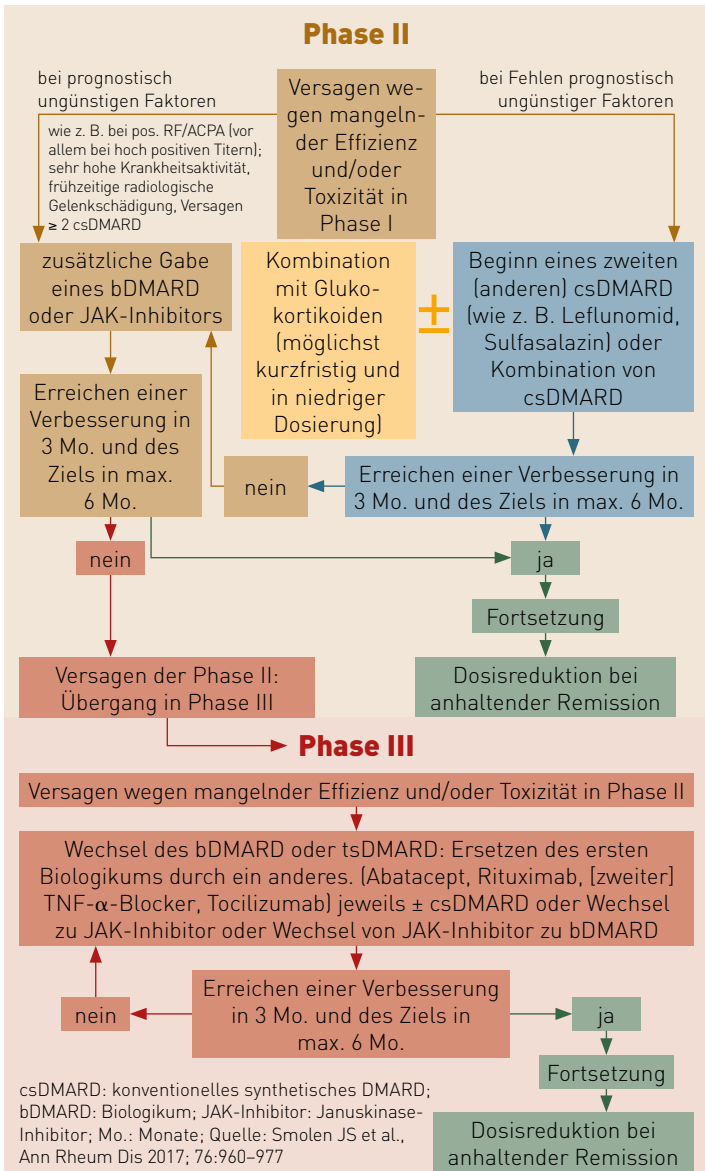
Quelle: Aletaha D et al., Ann Rheum Dis 2010; 69(9):1580–88

- ▷ Kombination von konventionellen DMARDs möglich
- ▷ keine Kombinationen von Biologika oder Kombination eines Biologikums mit einem JAK-Inhibitor
- ▷ Die Kombination eines Biologikums oder JAK-Inhibitors mit MTX ist der jeweiligen Monotherapie meist überlegen.

Abb. 1: Behandlungspfad der RA mit stufenweiser Therapieanpassung (nach den EULAR-Empfehlungen 2016)

- Behandlungsbeginn, sobald RA klinisch diagnostiziert ist
- rasche Eskalation bei unzureichendem Therapieerfolg
- konsequentes Verfolgen des Therapieziels Remission oder niedrige Krankheitsaktivität





Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)¹

- ▷ Bedarfsmedikation ergänzend zur Basistherapie
- ▷ kein Effekt auf den Krankheitsverlauf
- ▷ so kurz und niedrig dosiert wie möglich
- ▷ Wahl des NSAR nach Halbwertszeit entsprechend dem Schmerzprofil und der Nierenfunktion
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁶, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
Bei Kinderwunsch bei Frauen oder Männern sowie während der Stillzeit sind nichtselektive NSAR erlaubt. NSAR können jedoch den Eisprung verzögern. Während der ersten zwei Drittel der Schwangerschaft können nichtselektive NSAR angewendet werden. Ab der 32. Schwangerschaftswoche sind nichtselektive NSAR kontraindiziert (vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli, Wehenhemmung). Coxibe sollen vor einer geplanten Schwangerschaft bei Frauen abgesetzt und während einer Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen und bei Männern mit Kinderwunsch wegen fehlender Daten vermieden werden.

Glukokortikoide

- ▷ **Indikation:** kurzzeitig bei aktiver Erkrankung als Ergänzung zur Mono- oder Kombinationsbasistherapie; bei Einleitung einer Basistherapie; längerfristig auch bei unzureichender Wirkung der Basistherapie; intraartikulär bei persistierender Aktivität einzelner Gelenke
- ▷ **Wirkung:** antiphlogistisch
- ▷ **Dosierung:** niedrige ($\leq 0,1$ mg Prednisolon-Äquivalent/kg KG/Tag) bis mittelhohe Dosis (< 1 mg Prednisolon-Äquivalent/kg KG/Tag); meist sind aber Anfangsdosen von 12,5 mg täglich ausreichend; Dosisreduktion unter Kontrolle der Krankheitsaktivität; bei notwendiger Langzeittherapie Dosis möglichst gering halten
- ▷ **Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose**²: Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sollte mit dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie gesichert sein (v. a., wenn diese länger als 3 Monate geplant ist); bei erhöhtem Frakturrisiko Bisphosphonat oder Teriparatid
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
Können vor einer geplanten Schwangerschaft, während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit eingenommen und i. a. appliziert werden. Für

Prednisolon besteht die beste Evidenz, daher sollte es bevorzugt werden. Männer mit Kinderwunsch können Glukokortikoide einnehmen.

Basistherapeutika (DMARDs)

Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)³

Methotrexat (MTX)

- ▷ **Indikation:** sobald die Diagnose gesichert ist; Goldstandard; meist notwendiger und empfohlener Kombinationspartner einer Biologika- oder JAK-Inhibitor-Therapie
- ▷ **Dosierung und Applikation:** Tabletten oder Injektion; Dosis üblicherweise 10–30 mg/Woche; Applikation 1-mal pro Woche oral oder parenteral; bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung; kontraindiziert bei Serumkreatinin von $> 1,4$ mg/dl oder eGFR < 40 ml/min
- ▷ bei oraler Unverträglichkeit oder ungenügendem Ansprechen subkutaner Verabreichungsversuch möglich
- ▷ immer mit Folsäuregabe (5–10 mg/Woche) zur Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen kombinieren (üblicherweise 24 bis 48 Stunden nach Einnahme von MTX, da Folsäure die MTX-Resorption verringern kann)
- ▷ **Nebenwirkungen:** Leukopenie, Thrombopenie, Anämie, Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Kopfschmerz, Haarausfall, erhöhte Infektanfälligkeit, selten Pneumonitis
- ▷ **Kontraindikationen:** Kinderwunsch, Schwangerschaft und Laktation (siehe unten), eingeschränkte Nierenfunktion (siehe oben)
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit⁵,** siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12, ist teratogen und darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Soll 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Zur Zeugung unter MTX liegen limitierte prospektive Daten aus teratologischen Informationszentren und diverse Fallberichte vor. Bis dato wurde bei väterlicher MTX-Exposition kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen berichtet.⁷ Aufgrund dieser Daten ist bei strenger Indikation ein Absetzen von MTX (< 20 mg wöchentlich) nicht zwingend, was auch von internationalen Experten unterstützt wird.

Leflunomid (LEF)

- ▷ **Indikation:** bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von MTX
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 20 (10) mg/Tag oral
- ▷ **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Blutdruckanstieg, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz, erhöhte Infektanfälligkeit
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, Kinderwunsch (Männer und Frauen), Schwangerschaft, Laktation (siehe unten), eingeschränkte Leberfunktion, schwere Infektion
- ▷ **Cave:** sehr lange Halbwertszeit (das Ausschwemmen des Medikaments kann mit Cholestyramin beschleunigt werden)
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Letzteinnahme innerhalb von bis zu zwei Jahren muss Leflunomid mit Cholestyramin bis zweimalig negativem Blutspiegel ausgewaschen werden.

Sulfasalazin (SSZ)

- ▷ **Indikation:** bei Kontraindikation: Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von MTX
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 2–3 g/Tag oral, aufgeteilt auf 2–3 Dosen
- ▷ **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag, erhöhte Infektanfälligkeit, Nephritis
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit (auch gegen Sulfonamide oder Salicylate), Porphyrie; cave bei Leber- und Niereninsuffizienz!
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; ist nichtteratogen. Ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und kann während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Es kann allerdings zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermienqualität führen und damit die Zeugungsfähigkeit beeinflussen. Bei Frauen wird unter dieser Therapie die Gabe von 0,8 bis 1 mg Folsäure täglich für die Dauer der gesamten Schwangerschaft adjuvant empfohlen.

Malariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin)

- ▷ **Indikation:** bei Kontraindikation, Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von MTX; Hydroxychloroquin sollte gegenüber Chloroquin aufgrund geringerer Nebenwirkungen am Auge bevorzugt werden.
- ▷ **Dosierung und Applikation:** Hydroxychloroquin 6,5 mg/KG Idealgewicht/Tag; Chloroquin 3 mg/kg Idealgewicht/Tag oral⁴
- ▷ **Nebenwirkungen:** Auge (irreversible Retinopathien, reversible Hornhautveränderungen), ZNS (bei Epilepsie erhöhte Krampfbereitschaft), Hautausschlag, Herzreizleitungsstörung (QT-Zeitverlängerung), Myopathien, Neuropathien, Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Gewichtsverlust
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12: sind nichtteratogen. Sind bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich. Können während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

Kombinationstherapie mit einzelnen csDMARDs

- ▷ Gut untersucht sind Kombinationen mit MTX, SSZ und Hydroxychloroquin.
- ▷ besser wirksam als Monotherapie, aber mehr Nebenwirkungen

Biologika (biooriginale und biosimilare DMARDs: boDMARDs, bsDMARDs)³

- ▷ **Zugelassene Substanzen:** siehe Tabelle 4
- ▷ **Indikation:** nach Versagen oder Unverträglichkeit von MTX; nach Versagen/Unverträglichkeit eines anderen csDMARD oder einer csDMARD-Kombination in ausreichender Dosierung über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten
- ▷ **Wirkmechanismen:** gezielte Interferenz mit pathogenetisch relevanten Mechanismen („targeted therapy“): Hemmung von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 (IL-1), B-Zell-Aktivität, T-Zell-Kostimulation
- ▷ **Dosierung und Applikation:** Siehe Tabelle 4. Meist in Kombination mit MTX besser wirksam.

- ▷ **Erste Wahl:** jeder TNF- α -Blocker, Abatacept, Tocilizumab
- ▷ **Rituximab** als Biologikum der ersten Wahl bei ausgewählten Patienten (Tuberkulose, Kontraindikation gegen alle anderen Biologika, Lymphom- oder Karzinomanamnese, Encephalitis disseminata etc.)
- ▷ **Verschreibungsempfehlungen:** Verordnung nur bei aktiver RA trotz Gabe eines adäquaten csDMARD in voller Dosis über einen

Tab. 4: Zugelassene Biologika (bo- und bsDMARDs) und tsDMARDs

	Substanz	Verabreichung	Dosierungsintervall
Biologikum	TNF-α-Blocker		
	Adalimumab	subkutan	2 Wochen
	Certolizumab	subkutan	2 Wochen
	Etanercept	subkutan	1 Woche
	Golimumab	subkutan	1 Monat
	Infliximab	intravenös	6–8 Wochen
	T-Zell-Kostimulationsblocker		
	Abatacept	subkutan/ intravenös	s. c. 1 Woche/i. v. 4 Wochen
	IL-6-Blocker		
	Tocilizumab	subkutan/ intravenös	s. c. 1 Woche/i. v. 4 Wochen
	IL-1-Blocker		
Anakinra	subkutan	1 Tag	
B-Zell-Depletor			
Rituximab	intravenös	6 und mehr Monate	
tsDMARD	JAK-Inhibitoren		
	Baricitinib	oral	2 oder 4 mg täglich
	Tofacitinib	oral	2-mal 5 mg täglich

boDMARD biooriginales DMARD³, bsDMARD biosimilares DMARD³, JAK-Inhibitor Januskinase-Inhibitor, tsDMARD targeted synthetisches DMARD³

ausreichenden Zeitraum; Therapieeinstellung durch Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie

- ▷ **Spezielle Voruntersuchungen:** Ausschluss eines akut oder chronisch infektiösen oder malignen Prozesses; gezielter Ausschluss einer aktiven oder chronischen Hepatitis B; gezielter Ausschluss einer Tuberkulose (außer bei Rituximab), z. B. mittels IGRA-Test (QuantiFERON®-Test, ELISpot-Test), Thoraxröntgen
- ▷ **Impfungen bzw. Auffrischungsimpfungen:** möglichst vor Therapiebeginn^{siehe auch Zusatzkapitel Tab. 13, 14}
- ▷ **Nebenwirkungen:** Infusionsreaktionen, lokale Hautreaktionen bei subkutaner Verabreichung
 - **TNF- α -Blocker:** Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhtes Risiko für nichtmelanotische Hauttumoren, medikamenteninduzierte lupusartige Krankheitsbilder (Drug-induced Lupus, nach Absetzen reversibel); andere, wie z. B. demyelinisierende Erkrankungen, Exazerbationen einer multiplen Sklerose, Verschlechterung einer höhergradigen Herzinsuffizienz
 - **T-Zell-Kostimulationsblocker:** Infektionen
 - **IL-6-Blocker:** Infektionen (cave: Divertikulitis), Cephalaea, Blutdruckanstieg, erhöhte Leberwerte
 - **IL-1-Blocker:** Infektionen, Leukopenie, Thrombopenie
 - **B-Zell-Depletor:** Infektionen, Abfall der Leuko- und Thrombozyten, Immunglobulinmangel, sehr selten Leukenzephalopathie (PML)
- ▷ **Kontraindikationen:** Schwere aktive Infektionen. Alle angeführten Biologika sollten bei Malignomen (auch in der Geschichte) nur in Absprache mit dem behandelnden Onkologen verabreicht werden. Möglicherweise ist bei Malignomen in der Vergangenheit den B-Zell-Depletoren, dem IL-6- und IL-1-Blocker der Vorzug zu geben.
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**^{6, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:}
 - **TNF- α -Blocker:** sind nichtteratogen. Sind bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und können bei klinischer Notwendigkeit während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden. Substanzen mit IgG1-Antikörper (Infliximab, Golimumab, Adalimumab) sollen, wenn möglich, im 3. Trimenon vermieden werden.
 - **Abatacept, IL-1-Blocker, IL-6-Blocker:** Aktuelle Studien deuten

nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Sollen aufgrund unzureichender Datenlage bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

- **Rituximab:** Aktuelle Studien deuten nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Bei schwerem Krankheitsverlauf und fehlenden Alternativen ist die Anwendung bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich, und es kann im ersten Trimenon einer Schwangerschaft verabreicht werden (2. und 3. Trimenon neonatale B-Zell-Depletion). Aufgrund unzureichender Datenlage soll RTX in der Stillzeit vermieden werden.

Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)³

Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitor)

- ▷ **Indikation:** nach Versagen oder Unverträglichkeit von MTX; nach Versagen/Unverträglichkeit eines anderen csDMARD oder einer csDMARD-Kombination in ausreichender Dosierung über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten; nach Versagen eines bDMARDs
- ▷ **Zugelassene Substanzen:** Baricitinib und Tofacitinib (siehe **Tabelle 4**)
- ▷ **Wirkmechanismus:** Hemmung der Januskinase (intrazelluläres Enzym, das in der Regulation des Immunsystems und der Blutbildung beteiligt ist – JAK-STAT-Signalweg, Signaltransduktionsinhibitoren). Baricitinib hemmt bevorzugt JAK1 und 2, Tofacitinib JAK1 und 3
- ▷ **Dosierung und Applikation:** siehe **Tabelle 4**. Mono- oder Kombinationstherapie mit einem csDMARD (bevorzugt MTX)
- ▷ **Verschreibungsempfehlungen:** Verordnung nur bei aktiver RA trotz Gabe eines adäquaten csDMARD in voller Dosis über einen ausreichenden Zeitraum
- ▷ **Spezielle Voruntersuchungen:** Ausschluss eines akut oder chronisch infektiösen oder malignen Prozesses; gezielter Ausschluss einer aktiven oder chronischen Hepatitis B; gezielter Ausschluss einer Tuberkulose z. B. mittels IGRA-Test (QuantiFERON®-Test, ELISpot-Test), Thoraxröntgen
- ▷ **Impfungen bzw. Auffrischungsimpfungen:** wenn möglich, vor Therapiebeginn siehe auch Zusatzkapitel Tab. 13, 14

- ▷ **Nebenwirkungen:**
 - **Baricitinib:** Infektionen, Thrombozytose, Neutro-, Lymphopenie, Erhöhung der Leber- und Nierenwerte, Fettstoffwechselstörung, Übelkeit
 - **Tofacitinib:** Infektionen, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie, Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, aktive Infektionen, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe unten), aktive maligne Erkrankung, bei maligner Erkrankung in der Vergangenheit nur nach Absprache mit dem behandelnden Onkologen verabreichen
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**^{siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:} Tofacitinib und Baricitinib sind im Tierversuch in hohen Dosen teratogen. Bei Kinderwunsch (Frauen), Schwangerschaft und Stillzeit daher kontraindiziert. Bei Kinderwunsch (Männer) sind sie aufgrund fehlender Datenlage kontraindiziert.

Ergänzende nichtmedikamentöse Therapien

- ▷ Schulung und Information der Patienten (Krankheitsverlauf, Therapiestrategien, Komorbiditäten)
- ▷ physikalische Therapien
- ▷ Ergotherapie (Manschetten, Schienen)
- ▷ Rehabilitation (stationär und/oder ambulant)
- ▷ psychologische Therapieangebote
- ▷ chirurgische Therapieoptionen

Bewertung des Ansprechens der Therapie: durch den Rheumatologen mithilfe validierter Scores

Komplementäre und alternative Therapieformen

Kaum randomisierte, doppelblinde Studien; Risiken und Nebenwirkungen von pflanzlichen Stoffen vor allem bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten werden oft unterschätzt.

Psoriasisarthritis (PsA)

Klinik

Erstmanifestation: verschiedenste schmerzhafte Symptome möglich; Oligoarthritis (häufig asymmetrisch unter Beteiligung der unteren Extremitäten), aber auch Polyarthritis mit vorwiegendem Befall der Fingergelenke, Sehnenansatzentzündungen (Enthesitiden), Gelenkschmerz ohne erkennbare Arthritis, Rückenschmerzen; zu 75 % bestehen psoriatische Hautveränderungen vor der PsA, zu 15 % gleichzeitig, zu 10 % PsA ohne Hautmanifestation

Prädilektionsstellen: Knie-, Sprung-, Finger-, Zehengelenke, auch distale Interphalangealgelenke möglich („Transversalbefall“), Grund-, Mittel- und Endgelenke eines Fingers oder einer Zehe (Befall im Strahl, Daktylitis, „Wurstfinger“, „Wurstzehe“), Sternoklavikulargelenke, asymmetrisch, segmentale Spondylitis, Sakroiliitis (meist einseitig)

Extraartikuläre Manifestationen: Enthesiopathien (Fersenschmerz, Beckenkamm, andere), Uveitis anterior

Labor:

- ▷ Entzündungsparameter (BSG, CRP) leicht bis mittelgradig erhöht, oft auch negativ
- ▷ RF, ACPA, andere Autoantikörper meist negativ

Bildgebung:

- ▷ **Röntgen:** Aufnahmen der Vorfüße, Hände und Handgelenke, möglichst in zwei Projektionsebenen; Aufnahmen schmerzhafter Skelettabschnitte; typisch für PsA ist die Kombination verschiedener Gelenk- und Knochenveränderungen wie Erosionen und Proliferationen, Periostitis, Osteolysen, Ankylosen und Spondylitis. Frühzeitig auftretende radiologische Veränderungen sind Zeichen für einen aggressiven Verlauf. Wirbelsäule bei Beteiligung des Achsenskeletts; im Vergleich zur ankylosierenden Spondylitis häufig segmentaler Befall mit oft einseitiger Sakroiliitis.

- ▷ **Gelenkulterschall und/oder Magnetresonanztomografie (MRT):** frühzeitiges Erkennen von Entzündungen an Gelenken, Weichteilen und Entesen möglich

Verlauf:

- ▷ Typisch ist eine hohe Variabilität im Verlauf. Arthralgien ohne synovitische Schwellung bis hin zur mutilierenden Erkrankung sind möglich.
- ▷ **Aktive Erkrankung:** ≥ 1 druckschmerzhaftes und geschwollenes Gelenk und/oder vorhandene Daktylitis und/oder entzündlicher Rückenschmerz und/oder Enthesitis

Klassifikation, Diagnose und Differenzialdiagnose

- ▷ **Klinische Untersuchung der Gelenke**
- ▷ **Hinweise:** positive Familienanamnese; Psoriasis kann gleichzeitig, vor oder auch nach einer Gelenkentzündung auftreten
- ▷ **Ausschluss von Differenzialdiagnosen (Tab. 5)**

Tab. 5: Beachtenswerte Differenzialdiagnosen der PsA

- Fingerpolyarthrose
- rheumatoide Arthritis
- andere Spondylarthritiden wie reaktive Arthritis
- Kristallarthropathien (Arthritis urica, Chondrokalzinose)
- Polymyalgia rheumatica
- Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes – SLE, Mischkollagenosen, Poly-/Dermatomyositis)
- virale Arthritiden (Parvovirus, Hepatitis B und C, Röteln, Epstein-Barr-Virus)

Weitere Differenzialdiagnosen: Fibromyalgie, Lyme-Arthritis, Hämochromatose, RS3PE-Syndrom (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema), paraneoplastische Arthritis, Sarkoidose, palindromer Rheumatismus, endokrine Arthropathien (z.B. Hypothyreose, Akromegalie)

- ▷ **CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)**
zur frühen Klassifikation (Tab. 6)

Tab. 6: CASPAR-Klassifikationskriterien für die Psoriasisarthritis

Eine PsA besteht bei Vorliegen einer entzündlichen muskuloskeletalen Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule, Entesen) plus 3 oder mehr Punkte aus folgender Erhebung:

Symptome	Punkte
1. aktuelle Psoriasis	2
2. Psoriasis in der Anamnese (wenn keine aktuelle Psoriasis vorliegt)	1
3. Psoriasis in der Familienanamnese (wenn keine aktuelle Psoriasis und keine positive Eigenanamnese vorliegen)	1
4. Nagelpsoriasis	1
5. negativer Rheumafaktor	1
6. aktuelle Daktylitis	1
7. Daktylitis in der Anamnese von einem Rheumatologen festgestellt (wenn aktuell keine Daktylitis)	1
8. radiologisch nachweisbare juxtaartikuläre Knochenneubildung	1

modifiziert nach: Taylor W et al., Arthritis Rheum 2006; 54(8):2665–73

Therapieziele und Therapieevaluierung

- ▷ **Ziel:** Remission oder niedrige Krankheitsaktivität, falls Remission bei länger bestehender Erkrankung nicht erreicht werden kann
- ▷ **Kontrolle der Krankheitsaktivität durch den Rheumatologen:** alle 3–6 Monate Gelenkstatus und Anwendung von validierten Scores wie CPDAI, DAPSA oder SASPA; DAS28 mit Einschränkungen auch für PsA geeignet (nicht alle Charakteristika der Erkrankung erfasst); für Therapieadaptierung immer dasselbe Instrument für den jeweiligen Patienten verwenden!

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Richtlinien

(in Anlehnung an die EULAR-Empfehlungen 2015; aufgrund neuerer Entwicklungen [T-Zell-Kostimulationsblocker, JAK-Hemmer] wurden diese adaptiert, Abb. 2):

- ▷ Basistherapieeinstellung durch den Rheumatologen; regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch den Rheumatologen im Abstand von mindestens 3–6 Monaten
- ▷ bei vorwiegendem Hautbefall enge Zusammenarbeit mit Dermatologen
- ▷ NSAR und intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen können bei PsA-Patienten mit geringer Gelenkbeteiligung als First-Line-Therapie eingesetzt werden.
- ▷ Bei prognostisch ungünstigen Faktoren (≥ 5 aktive Gelenke, hohe funktionelle Einschränkung bedingt durch Entzündung, Gelenkzerstörung, erhöhte Entzündungsparameter oder extraartikuläre Manifestation, wie z. B. Daktylitis) sollte der frühzeitige Einsatz von konventionellen synthetischen Basistherapeutika (csDMARDs) wie Methotrexat (MTX), Leflunomid oder Sulfasalazin erfolgen.
- ▷ Bei aktiver PsA und relevanter Psoriasis ist ein csDMARD zu bevorzugen, das auch positiv auf die Hautmanifestationen wirkt, wie z. B. MTX.
- ▷ Bei Versagen von mindestens einem csDMARD sollte ein Therapieversuch bevorzugt mit einem TNF- α -Blocker erfolgen; bei Kontraindikation für einen TNF- α -Blocker auch mit Abatacept oder dem IL-12/23-Blocker Ustekinumab oder einem der IL-17A-Blocker oder mit dem PDE-4-Hemmer Apremilast oder dem JAK-Inhibitor Tofacitinib.
- ▷ Bei Umstellung auf einen TNF- α -Blocker, Abatacept, Ustekinumab, IL-17A-Blocker, Apremilast oder Tofacitinib ist die Fortführung der csDMARD-Therapie nicht unbedingt notwendig.
- ▷ Der Einsatz von TNF- α -Blockern als First-Line-Therapie (ohne vorangegangene csDMARD-Therapie) kann bei überwiegend axialer Beteiligung oder bei Patienten mit aktiver Enthesitis oder Daktylitis erwogen werden.
- ▷ Bei Versagen eines TNF- α -Blockers sollte die Behandlung bevorzugt mit einem anderen TNF- α -Blocker oder auch eine Umstellung auf

Abatacept, Ustekinumab, IL-17A-Blocker oder Apremilast oder Tofacitinib erwogen werden.

NSAR¹

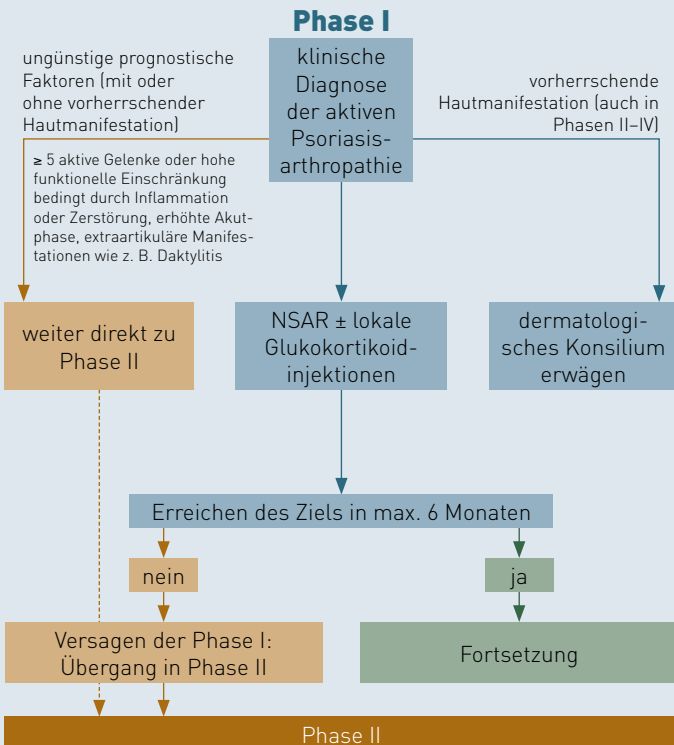
- ▷ bei mildem Verlauf als Monotherapie möglich; bei isoliertem Befall einzelner Finger- und Zehengelenke ohne Zeichen einer Gelenkdestruktion
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁶, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
Bei Kinderwunsch bei Frauen oder Männern sowie während der Stillzeit sind nichtselektive NSAR erlaubt. NSAR können jedoch den Eisprung verzögern. Während der ersten zwei Drittel der Schwangerschaft können nichtselektive NSAR angewendet werden. Ab der 32. Schwangerschaftswoche sind nichtselektive NSAR kontraindiziert (vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli, Wehenhemmung). Coxibe sollen vor einer geplanten Schwangerschaft bei Frauen abgesetzt und während einer Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden und bei Männern mit Kinderwunsch wegen fehlender Daten vermieden werden.

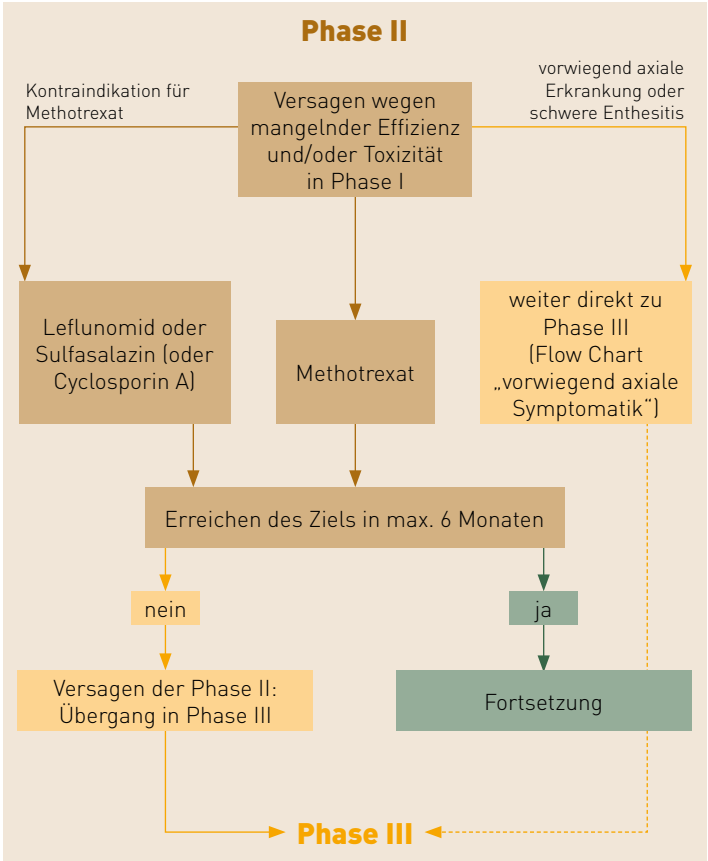
Glukokortikoide

- ▷ **Indikation:** siehe Behandlungspfad **Abbildung 2**
- ▷ **Wirkung:** antiphlogistisch; Applikation intraartikulär und im Bereich der Sehnenansätze meist gut wirksam
- ▷ **Dosierung** bei oraler Gabe: niedrige ($\leq 0,1$ mg Prednisolon-Äquivalent/kg KG/Tag) bis mittelhohe Dosis (< 1 mg Prednisolon-Äquivalent/kg KG/Tag); meist sind aber Anfangsdosen von 12,5 mg täglich ausreichend. Dosisreduktion unter Kontrolle der Krankheitsaktivität
- ▷ bei notwendiger Langzeittherapie Dosis möglichst gering halten
- ▷ **Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose²:** Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sollte mit dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie gesichert sein (v. a., wenn diese länger als 3 Monate geplant ist); bei Frakturrisiko Bisphosphonate oder Teriparatid
- ▷ Hautmanifestation kann sich bessern; nach dem Absetzen Exazerbation der Hautsymptomatik möglich

Abb. 2: Behandlungspfad der PsA je nach prädominantem Erscheinungsbild und stufenweiser Therapieanpassung (adaptiert nach den EULAR-Empfehlungen 2015).

- Behandlungsbeginn, sobald PsA klinisch diagnostiziert ist und als aktiv eingestuft wird (1 oder mehr druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke und/oder schmerzhaftes Enthesen und/oder Daktylitiden und/oder entzündlicher Rückenschmerz [siehe SpA])
- konsequentes Verfolgen des Therapieziels Remission oder niedrige Krankheitsaktivität





Phase III

Arthritis mit prognostisch ungünstigen Faktoren

≥ 5 aktive Gelenke oder hohe funktionelle Einschränkung bedingt durch Inflammation oder Zerstörung, erhöhte Akutphase, extraartikuläre Manifestationen wie z. B. Daktylitis

vorwiegend axiale Symptomatik

Beginn bDMARD-Therapie (TNF- α -Blocker oder Abatacept oder Ustekinumab oder IL-17A-Blocker oder tsDMARD [\pm csDMARD])

nein

Erreichen des Ziels in max. 6 Monaten

ja

Fortsetzung

Versagen der Phase III: Übergang in Phase IV

Phase IV

Versagen wegen mangelnder Effizienz und/oder Toxizität in Phase III

Wechsel zu einem anderen TNF- α -Blocker oder Abatacept oder Ustekinumab oder IL-17A-Blocker oder tsDMARD [\pm csDMARD]

nein

Erreichen des Ziels in max. 6 Monaten

ja

Fortsetzung

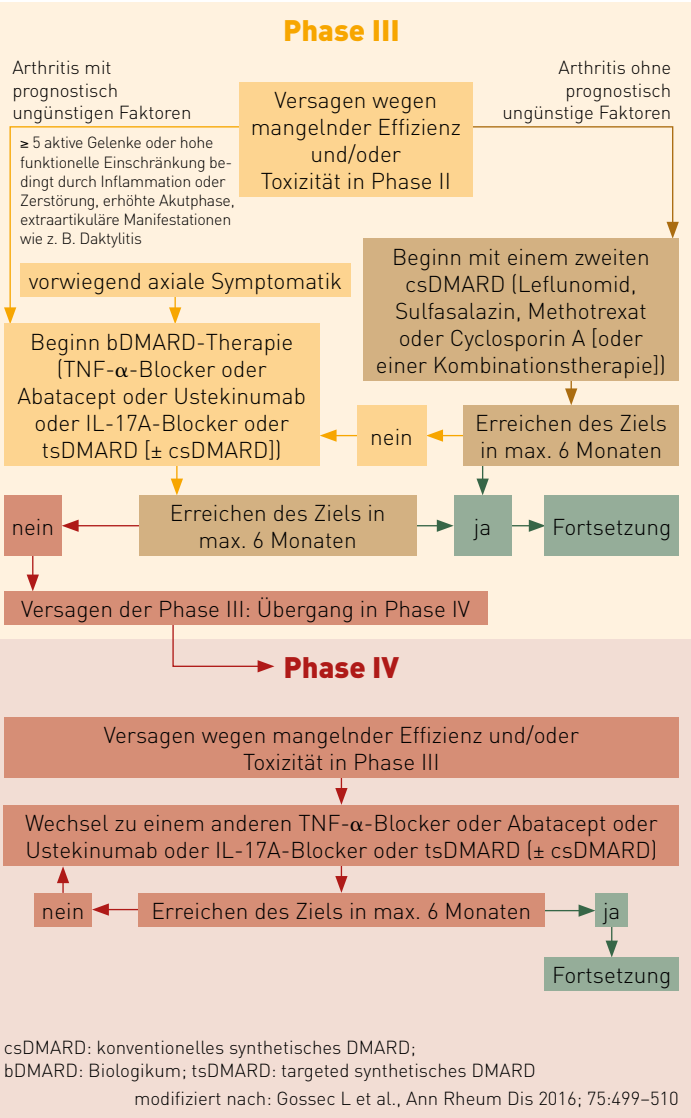
Versagen wegen mangelnder Effizienz und/oder Toxizität in Phase II

Arthritis ohne prognostisch ungünstige Faktoren

Beginn mit einem zweiten csDMARD (Leflunomid, Sulfasalazin, Methotrexat oder Cyclosporin A [oder einer Kombinationstherapie])

Erreichen des Ziels in max. 6 Monaten

nein



csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD;

bDMARD: Biologikum; tsDMARD: targeted synthetisches DMARD

modifiziert nach: Gossec L et al., Ann Rheum Dis 2016; 75:499-510

- ▷ kein Effekt bei Befall des Achsenskeletts bei systemischer Gabe
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
Können vor einer geplanten Schwangerschaft, während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit eingenommen und i. a. appliziert werden. Für Prednisolon besteht die beste Evidenz, daher sollte es bevorzugt werden. Männer mit Kinderwunsch können Glukokortikoide einnehmen.

Basistherapeutika

Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs)³

Methotrexat (MTX)

- ▷ **Indikation:** bei ungünstigen prognostischen Faktoren oder Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoid
- ▷ **Dosierung und Applikation:** Tabletten oder Injektion; Dosis üblicherweise 10–30 mg/Woche; Applikation 1-mal pro Woche oral oder parenteral; bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung; kontraindiziert bei Serumkreatinin von > 1,4 mg/dl oder eGFR < 40 ml/min
- ▷ bei oraler Unverträglichkeit subkutaner Verabreichungsversuch möglich
- ▷ immer mit Folsäure (5–10 mg/Woche) kombinieren zur Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen (üblicherweise 24–48 Stunden nach Einnahme von MTX, da Folsäure die MTX-Resorption verringern kann)
- ▷ **Nebenwirkungen:** Leuko-, Thrombopenie, Anämie, Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Kopfschmerz, Haarausfall, erhöhte Infektanfälligkeit, selten Pneumonitis
- ▷ Kontraindikationen: Kinderwunsch (Männer und Frauen); Schwangerschaft und Laktation (siehe unten); eingeschränkte Nierenfunktion (siehe oben)
- ▷ Besserung der Gelenk- und Hautsymptomatik
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
ist teratogen und darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Soll 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Zur Zeugung unter MTX liegen limitierte prospektive Daten aus teratologischen Informationszentren und diverse Fallberichte vor. Bis dato

wurde bei väterlicher MTX-Exposition kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen berichtet.⁷ Aufgrund dieser Daten ist bei strenger Indikation ein Absetzen von MTX (< 20 mg wöchentlich) nicht zwingend, was auch von internationalen Experten unterstützt wird.

Sulfasalazin (SSZ)

- ▷ **Indikation:** bei ungünstigen prognostischen Faktoren oder Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoid und Kontraindikation für Methotrexat
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 2–3 g/Tag oral, aufgeteilt auf 2–3 Dosen
- ▷ **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag, erhöhte Infektanfälligkeit, Nephritis
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit (auch gegen Sulfonamide oder Salicylate), Porphyrie; cave bei Leber- und Niereninsuffizienz!
- ▷ Besserung der Gelenk-, aber nicht der Hautsymptomatik
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**^{5, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12,} ist nichtteratogen. Ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und kann während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Es kann allerdings zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermienqualität führen und damit die Zeugungsfähigkeit beeinflussen. Bei Frauen wird unter dieser Therapie die Gabe von 0,8 bis 1 mg Folsäure täglich für die Dauer der gesamten Schwangerschaft adjuvant empfohlen.

Leflunomid (LEF)

- ▷ **Indikation:** bei ungünstigen prognostischen Faktoren oder Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoide(n) und Kontraindikation für MTX
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 20 (10) mg/Tag oral
- ▷ **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Blutdruckanstieg, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz, erhöhte Infektanfälligkeit
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber der Substanz, Kinderwunsch (Männer und Frauen), Schwangerschaft und Laktation (siehe unten), eingeschränkte Leberfunktion, schwere Infektion

- ▷ **Cave:** sehr lange Halbwertszeit (das Ausschwemmen des Medikaments kann mit Cholestyramin beschleunigt werden)
- ▷ Besserung der Gelenk- und der Hautsymptomatik
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Letzteinnahme innerhalb von bis zu zwei Jahren muss Leflunomid mit Cholestyramin bis zweimalig negativem Blutspiegel ausgewaschen werden.

Cyclosporin A (CsA)

- ▷ **Indikation:** bei ungünstigen prognostischen Faktoren oder Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoide(n) und Kontraindikation für MTX
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 2,5 mg/kg KG täglich p. o. in zwei Einzeldosen; Dosistitration in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bis 5 mg/kg KG täglich
- ▷ **Nebenwirkungen:** Hypertrichosis, Tremor, Hypertonie, reversibler Kreatininanstieg, Leberenzymanstieg, Gingivitis, Magen-Darm-Beschwerden, Brennen in Händen und Füßen, Ödeme, Dys- bis Amenorrhö, Krämpfe, Depressionen, Pankreatitis, Thrombopenie, hämolytische Anämie, maligne Tumoren, lymphoproliferative Erkrankungen, anaphylaktische Reaktionen, Reaktivierung latenter Infektionen
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, schwere Niereninsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie, Malignität, nephrotisches Syndrom
- ▷ mäßige Besserung der Gelenkbeschwerden, aber gute Wirkung auf die Hauterscheinungen
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; ist nichtteratogen. Ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und kann während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Eine Tagesdosis von 2–3,5 mg/kg sollte nicht überschritten werden.

Biologika (biooriginale und biosimilare DMARDs: boDMARDs, bsDMARDs)³

- ▷ **Zugelassene Substanzen:** siehe Tabelle 7
- ▷ **Indikation:** Behandlung der aktiven PsA bei unzureichendem Ansprechen auf csDMARDs
- ▷ **Wirkung:** sowohl auf periphere als auch axiale PsA, Besserung der Hautsymptomatik, Besserung von Enthesitis und Daktylitis (Ustekinumab sollte nach derzeitigem Wissensstand bei vorwiegend axialer Symptomatik nicht angewendet werden.)
- ▷ **Verschreibungsempfehlung:** Verordnung bei aktiver und röntgenologisch nachweisbarer progressiver PsA trotz Gabe eines ad-äquaten csDMARD in voller Dosis über einen ausreichenden Zeitraum
- ▷ **Spezielle Voruntersuchungen:** Ausschluss eines akut oder chronisch infektiösen oder malignen Prozesses; gezielter Ausschluss einer aktiven oder chronischen Hepatitis B; gezielter Ausschluss einer Tuberkulose, z. B. mittels IGRA-Test (QuantiFERON®-Test, ELISpot-Test), Thoraxröntgen
- ▷ **Impfungen bzw. Auffrischungsimpfungen:** wenn möglich, vor Therapiebeginn siehe auch Zusatzkapitel Tab. 13, 14
- ▷ **Nebenwirkungen:** Infusionsreaktionen, lokale Hautreaktionen bei subkutaner Verabreichung
 - **für TNF- α -Blocker:** Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhtes Risiko für nichtmelanotische Hauttumoren, medikamenteninduzierte lupusartige Krankheitsbilder (Drug-induced Lupus, nach Absetzen reversibel); andere, wie z. B. demyelinisierende Erkrankungen, Exazerbationen einer multiplen Sklerose, Verschlechterung einer höhergradigen Herzinsuffizienz
 - **T-Zell-Kostimulationsblocker:** Infektionen
 - **für Ustekinumab:** Infektionen der oberen Atemwege, Diarrhö, Cephalaea, Vertigo
 - **für IL-17A-Blocker:** Infektionen der oberen Atemwege, Kandidosen, Neutropenie, oraler Herpes, Diarrhö
- ▷ **Kontraindikationen:**
 - **für TNF- α -Blocker:** Überempfindlichkeit, schwere Infekte,

Tab. 7: Zugelassene Biologika (bo- und bsDMARDs) und tsDMARDs

	Substanz	Verabreichung	Dosierungsintervall
Biologikum	TNF-α-Blocker		
	Adalimumab	subkutan	2 Wochen
	Certolizumab	subkutan	2 Wochen
	Etanercept	subkutan	1 Woche
	Golimumab	subkutan	4 Wochen
	Infliximab	intravenös	6–8 Wochen
	T-Zell-Kostimulationsblocker		
	Abatacept	subkutan/ intravenös	s. c. 1 Woche/i. v. 4 Wochen
	IL-12/23-Blocker		
	Ustekinumab	subkutan	Woche 0, 4, dann alle 12 Wochen
IL-17A-Blocker			
Ixekizumab	subkutan	160 mg initial, dann 80 mg alle 4 Wochen (bei mittel- schwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis nach Initialdosis 80 mg alle 2 Wochen bis Woche 12, dann alle 4 Wochen)	
Secukinumab	subkutan	300 mg Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen	
tsDMARD	Phosphodiesteraseinhibitor		
	Apremilast	oral	nach Einleitung 2-mal 30 mg täglich
	JAK-Inhibitor		
	Tofacitinib	oral	2-mal 5 mg täglich

boDMARD biooriginales DMARD³, bsDMARD biosimilares DMARD³,
JAK-Inhibitor Januskinase-Inhibitor, tsDMARD targeted synthetisches DMARD³

- mäßiggradige bis schwere Herzinsuffizienz, aktive maligne Erkrankung
- **für IL-17A-Blocker und Ustekinumab:** Überempfindlichkeit, klinisch relevante aktive Infektion
- ▷ Besserung der Gelenk- und der Hautsymptomatik
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
- **TNF- α -Blocker:** sind nichtteratogen. Sind bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und können bei klinischer Notwendigkeit während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden. Substanzen mit IgG1-Antikörper (Infliximab, Golimumab, Adalimumab) sollen, wenn möglich, im 3. Trimenon vermieden werden.
 - **Abatacept:** Aktuelle Studien deuten nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Soll aufgrund unzureichender Datenlage bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.
 - **Ustekinumab:** Aktuelle Studien deuten nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Soll aufgrund unzureichender Datenlage bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.
 - **IL-17A-Blocker Ixekizumab und Secukinumab:** Aktuelle Studien deuten nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Sollen aufgrund unzureichender Datenlage bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)³

Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE-4-Hemmer)

- ▷ **Indikation:** Behandlung der aktiven PsA bei unzureichendem Ansprechen auf ein bDMARD
Der Einsatz kann aber auch schon nach Versagen eines csDMARD erwogen werden.
- ▷ **Zugelassene Substanz:** Apremilast
- ▷ **Dosierung und Applikation:** Start in ansteigender Dosierung über 5 Tage bis zu einer täglichen Dosis von 2-mal 30 mg per os täglich;

bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
Maximaldosis 30 mg täglich per os

- ▷ **Nebenwirkungen:** Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege und Lunge, allergische Reaktion
- ▷ **Kontraindikationen:** Kinderwunsch (Männer und Frauen), Schwangerschaft und Laktation (siehe unten)
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12: ist im Tierversuch nichtteratogen. Soll aufgrund fehlender humaner Daten bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), in der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden

Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren)

- ▷ **Indikation:** nach Versagen oder Unverträglichkeit von MTX; nach Versagen/Unverträglichkeit eines anderen csDMARD oder einer csDMARD-Kombination in ausreichender Dosierung über einen Zeitraum von maximal 6 Monaten; nach Versagen eines bDMARDs
- ▷ **Zugelassene Substanz:** Tofacitinib (siehe Tab. 4)
- ▷ **Wirkmechanismus:** Hemmung der Januskinase (intrazelluläres Enzym, das in der Regulation des Immunsystems und der Blutbildung beteiligt ist – JAK-STAT-Signalweg, Signaltransduktionsinhibitoren). Tofacitinib bevorzugt Hemmung von JAK1 und JAK3.
- ▷ **Dosierung und Applikation:** siehe Tabelle 4. Mono- oder Kombinations-therapie mit einem csDMARD (bevorzugt MTX)
- ▷ **Verschreibungsempfehlungen:** Verordnung bei aktiver und röntgenologisch nachweisbarer progressiver PsA trotz Gabe eines adäquaten csDMARD in voller Dosis über einen ausreichenden Zeitraum
- ▷ **Spezielle Voruntersuchungen:** Ausschluss eines akut oder chronisch infektiösen oder malignen Prozesses; gezielter Ausschluss einer aktiven oder chronischen Hepatitis B; gezielter Ausschluss einer Tuberkulose z. B. mittels IGRA-Test (QuantiFERON®-Test, ELISpot-Test), Thorax-röntgen
- ▷ **Impfungen bzw. Auffrischungsimpfungen:** wenn möglich, vor Therapiebeginn^{siehe auch Zusatzkapitel Tab. 13, 14}

- ▷ **Nebenwirkungen:** Infektionen, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie, Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, aktive Infektion, schwere Leberinsuffizienz, Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe unten), aktive maligne Erkrankung, bei maligner Erkrankung in der Vergangenheit nur nach Absprache mit dem behandelnden Onkologen verabreichen.
- ▷ Besserung der Gelenk- und der Hautsymptomatik
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit** siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; Tofacitinib ist im Tierversuch in hohen Dosen teratogen. Bei Kinderwunsch (Frauen), Schwangerschaft und Stillzeit daher kontraindiziert. Bei Kinderwunsch (Männer) ist es aufgrund fehlender Datenlage kontraindiziert.

Ergänzende nichtmedikamentöse Therapien

- ▷ Schulung und Information der Patienten (Krankheitsverlauf, Therapiestrategien, Komorbiditäten)
- ▷ physikalische Therapien
- ▷ Ergotherapie (Manschetten, Schienen)
- ▷ Rehabilitation (stationär und/oder ambulant)
- ▷ psychologische Therapieangebote
- ▷ chirurgische Therapieoptionen

Bewertung des Ansprechens der Therapie: durch den Rheumatologen, möglichst mithilfe von validierten Scores

Spondyloarthritis

Je nach Dominanz der Manifestation entweder axiale Spondyloarthritis (axSpA) oder periphere Spondyloarthritis (pSpA). Die SpA ist die Ursache von etwa 5 % aller chronischen Rückenschmerzen. Die schwerste Verlaufsform der axialen SpA ist der Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis – AS).

Klinik

Erstmanifestation (Tab. 8): entzündlicher Rückenschmerz, (meist) Oligoarthritis, Enthesitis, Daktylitis, aber auch extraskelettale Manifestationen (siehe unten)

Prädilektionsstellen: bei axSpA Wirbelsäule, meist Sakroiliakalgelenke, LWS, zervikothorakaler Übergang; bei pSpA meist asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremität (v. a. Knie, Hüfte), Enthesitis (z. B. Achillessehnenansatz), Daktylitis (Finger oder Zehen)

Extraskelettale Manifestationen: akute anteriore Uveitis ~ 30–40 %, Psoriasis ~ 16 %, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ~ 10 %; können auch Erstsymptome einer SpA sein

Labor:

- ▷ Entzündungsparameter (BSG, CRP) bei axSpA häufig negativ
- ▷ Rezidivierend erhöhtes CRP ist ein Prädiktor für die Progression einer Entzündung.
- ▷ ACPA und Rheumafaktor meist negativ
- ▷ HLA-B27 meist positiv bei axSpA, v. a. bei AS (bis zu 90 %)
- ▷ HLA-B27 ist kein Suchtest bei symptomfreien Personen, da 8 % der Allgemeinbevölkerung positiv sind.

Bildgebung:

- ▷ **Röntgen:** Beckenübersicht im Stehen, evtl. LWS und BWS; radiologische Zeichen oft erst nach Jahren; Erkrankung schon vor

Tab. 8: Verdachtsmomente für axiale SpA bei Patienten < 45 Jahren mit > 3 Monate anhaltendem Rückenschmerz*

Parameter	Definition
Entzündlicher Rückenschmerz	4 der folgenden 5 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Beschwerdenbeginn vor dem 40. Lebensjahr • schleichender Beginn • Besserung bei Bewegung • keine Besserung in Ruhe • Nachtschmerz (Besserung beim Aufstehen)
Arthritis	aktive Synovitis oder Synovitis in der Anamnese
Familienanamnese	Verwandte 1. oder 2. Grades mit AS, Psoriasis, Uveitis, reaktiver Arthritis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung
Eigenanamnese	bestehend oder in der Anamnese: Psoriasis, chronischentzündliche Darmerkrankung, Daktylitis, Enthesitis, Uveitis anterior
Erhöhtes CRP	über der oberen Grenze bei bestehendem Kreuzschmerz (Ausschluss anderer Ursachen für eine CRP-Erhöhung)

* Rudwaleit M et al., Ann Rheum Dis 2009; 68:777–83

projektionsradiografischen Veränderungen möglich („nichtradiografische axiale SpA“)

- ▷ **MRT:** Bildgebung der Wahl im Frühstadium; Nachweis von Knochenmarködem als Zeichen einer Osteitis
- ▷ **Sonografie** zum Nachweis von peripheren Synovitiden und Enthesitiden

Klassifikation, Diagnose und Differenzialdiagnose

- ▷ **Früherkennung (Tab. 8)**
- ▷ **Klassifikation** richtet sich nach der Dominanz der Beschwerden (Tab. 9a + 9b)
- ▷ **Klinische Untersuchung:** Finger-Boden-Abstand, LWS-Seitneigung, Atemexkursion, thorakaler Ott, lumbaler Schober, Kinn-Jugulum-Abstand, Tragus-Wand-Abstand, Hinterhaupt-Wand-Abstand,

Tab. 9a: ASAS-Klassifikationskriterien der axialen SpA (bei Patienten mit Rückenschmerz \geq 3 Monate und Beginn vor dem 45. Lebensjahr)

Sakroiliitis in der Bildung* plus \geq 1 SpA-Parameter**	oder	HLA-B27 plus \geq 2 andere SpA-Parameter**
* Bildgebung: aktive (akute) Entzündung im MRI hoch verdächtig auf SpA-assoziierte Sakroiliitis oder definitive radiografische Sakroiliitis entsprechend den modifizierten New-York-Kriterien		** SpA-Parameter: entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis (Ferse), Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, gutes Ansprechen auf NSAR, HLA-B27, erhöhtes CRP, positive Familienanamnese für SpA
modifiziert nach: Rudwaleit M et al., Ann Rheum Dis 2009; 68(6):777-83		

Tab. 9b: ASAS-Klassifikationskriterien der peripheren SpA*

Für SpA-Patienten, die nur periphere Symptome haben
Arthritis oder Enthesitis oder Daktylitis
plus
≥ 1 der folgenden Parameter: Uveitis, Psoriasis, Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, vorausgegangene Infektion, HLA-B27, radiologische Sakroiliitis
oder
≥ 2 der folgenden Parameter: Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, entzündlicher Rückenschmerz (bestehend oder anamnestisch), positive Familienanamnese für SpA
* modifiziert nach: Rudwaleit M et al., Ann Rheum Dis 2011; 70(1):25-31

Tab. 10: Beachtenswerte Differenzialdiagnosen der SpA**Vorwiegend axiale SpA (AS):**

- degenerative Wirbelsäulenerkrankungen
- Fibromyalgie
- Spondylodiszitis
- Osteoporose
- Paraneoplasie

Vorwiegend periphere SpA:

- Fingerpolyarthrose
- rheumatoide Arthritis
- Kristallarthropathien (Arthritis urica, Chondrokalzinose)
- Sarkoidose
- Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes – SLE, Mischkollagenosen, Poly-/Dermatomyositis)
- virale Arthritiden (Parvovirus, Hepatitis B und C, Röteln, Epstein-Barr-Virus)
- Fibromyalgie

Weitere Differenzialdiagnosen: Hämochromatose, RS3PE-Syndrom (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema), paraneoplastische Arthritis, palindromer Rheumatismus, endokrine Arthropathien (z. B. Hypothyreose, Akromegalie)

HWS-Rotation; Suche nach Entesitis, Daktylitis, geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken

▷ **Ausschluss von Differenzialdiagnosen (Tab. 10)**

Therapieziele und Therapieevaluierung

Ziel: Schmerzlinderung durch Entzündungshemmung, Kontrolle der Krankheitsaktivität, Verbesserung von Lebensqualität und Alltagsfunktion (siehe **Abb. 3**)

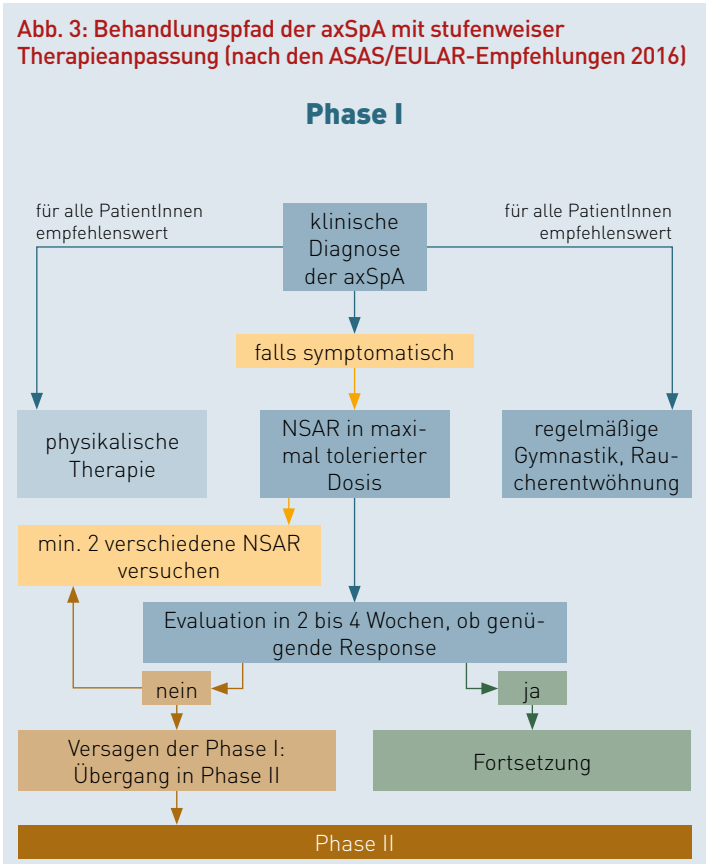
Kontrolle der Krankheitsaktivität durch den Rheumatologen:

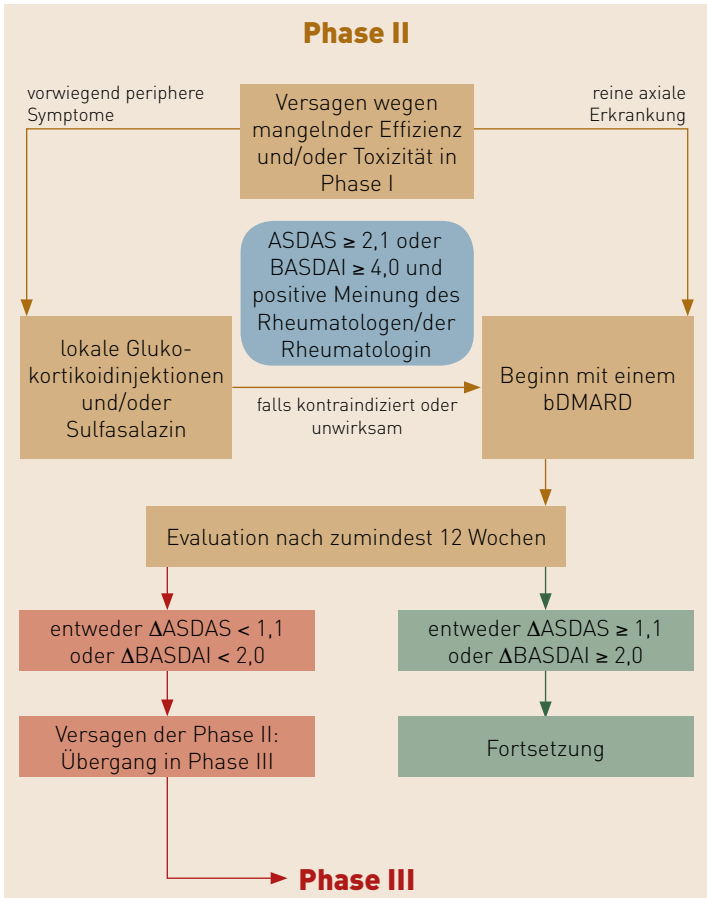
▷ alle 3–6 Monate klinische Verlaufskontrolle und Anwendung von validierten Scores wie ASDAS (Krankheitsaktivität klinisch), BASDAI

(Krankheitsaktivität, Fragebogen) und BASFI (Funktion, Fragebogen) sowie CRP; ggf. Therapieadaptierung

- ▷ Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule üblicherweise nicht häufiger als alle 2 Jahre

Abb. 3: Behandlungspfad der axSpA mit stufenweiser Therapieanpassung (nach den ASAS/EULAR-Empfehlungen 2016)





Phase III

Versagen wegen
mangelnder Effizienz
und/oder Toxizität in
Phase II

ASDAS $\geq 2,1$ oder
BASDAI $\geq 4,0$ und
positive Meinung des
Rheumatologen/der
Rheumatologin

Beginn mit einem anderen bDMARD (TNF-Inhibitor oder
IL-17-Inhibitor)

Evaluation nach zumindest 12 Wochen

entweder Δ ASDAS $< 1,1$
oder Δ BASDAI $< 2,0$

entweder Δ ASDAS $\geq 1,1$
oder Δ BASDAI $\geq 2,0$

Fortsetzung

bDMARD: Biologikum

nach: van der Heijde D et al., Ann Rheum Dis 2017; 76:978–991

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Richtlinien

Basistherapieeinstellung durch den Rheumatologen

- ▷ Zugelassene Therapien sind umso effektiver, je früher sie eingesetzt werden. Eine frühzeitige Therapie erhöht die Chance, funktionelle Einschränkungen zu verhindern.

NSAR¹

- ▷ **Indikation:** in der akuten Krankheitsphase; bei axSpA auch Langzeitgabe
- ▷ **Wirkung:** antiphlogistischer und analgetischer Effekt. Ob bei axSpA auch eine Verzögerung der radiologischen Progression eintritt, ist umstritten.
- ▷ **bei Kontraindikation:** Paracetamol, Opioide
- ▷ **bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED):** NSAR-Therapie in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen (evtl. Schubauslösung der CED!); Coxibe könnten hier von Vorteil sein.
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit⁶, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:**
Bei Kinderwunsch bei Frauen oder Männern sowie während der Stillzeit sind nichtselektive NSAR erlaubt. NSAR können jedoch den Eisprung verzögern. Während der ersten zwei Drittel der Schwangerschaft können nichtselektive NSAR angewendet werden. Ab der 32. Schwangerschaftswoche sind nichtselektive NSAR kontraindiziert (vorzeitiger Verschluss des Ductus Botalli, Wehenhemmung). Coxibe sollen vor einer geplanten Schwangerschaft bei Frauen abgesetzt und während einer Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden und bei Männern mit Kinderwunsch wegen fehlender Daten vermieden werden.

Glukokortikoide

- ▷ Applikation intraartikulär und im Bereich der Sehnenansätze gut wirksam
- ▷ keine Evidenz für Nutzen einer systemischen Therapie bei axSpA
- ▷ bei notwendiger systemischer Langzeittherapie Dosis möglichst gering halten

- ▷ **Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose²:** Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sollte mit dem Beginn einer Glukokortikoidtherapie gesichert sein (v. a., wenn diese länger als 3 Monate geplant ist); bei Frakturrisiko Bisphosphonate oder Teriparatid
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit⁵,** siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12, können vor einer geplanten Schwangerschaft, während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit eingenommen und i. a. appliziert werden. Für Prednisolon besteht die beste Evidenz, daher sollte es bevorzugt werden. Männer mit Kinderwunsch können Glukokortikoide einnehmen.

Basistherapeutika

Konventionelle synthetische Basistherapeutika (csDMARDs)³

- ▷ bei axSpA wirkungslos
- ▷ bei pSpA: Sulfasalazin; MTX möglicherweise wirksam

Sulfasalazin (SSZ)

- ▷ **Indikation:** bei Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoid sowie vorwiegend peripherem Gelenkbefall
- ▷ **Dosierung und Applikation:** 2–3 g/Tag oral, aufgeteilt auf 2–3 Dosen
- ▷ **Nebenwirkungen:** Blutbildveränderungen, Erhöhung der Leberwerte, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag, erhöhte Infektanfälligkeit, Nephritis
- ▷ **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit (auch gegen Sulfonamide oder Salicylate), Porphyrurie; cave bei Leber- und Niereninsuffizienz
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit⁵,** siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12, ist nichtteratogen. Ist bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und kann während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Es kann allerdings zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermienqualität führen und damit die Zeugungsfähigkeit beeinflussen. Bei Frauen wird unter dieser Therapie die Gabe von 0,8 bis 1 mg Folsäure täglich für die Dauer der gesamten Schwangerschaft adjuvant empfohlen.

Methotrexat (MTX)

- ▷ **Indikation:** bei Versagen von NSAR mit oder ohne i. a. Glukokortikoid

sowie Unverträglichkeit von SSZ bei vorwiegend peripherem Gelenkbefall

- ▷ **Dosierung und Applikation:** Tabletten oder Injektion; Dosis üblicherweise 10–30 mg/Woche; Applikation 1-mal pro Woche oral oder subkutan; bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisanpassung; kontraindiziert bei Serumkreatinin von > 1,4 mg/dl oder eGFR < 40 ml/min
- ▷ bei oraler Unverträglichkeit subkutaner Verabreichungsversuch möglich
- ▷ immer mit Folsäure (5–10 mg/Woche) zur Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen kombinieren (üblicherweise 24 bis 48 Stunden nach Einnahme von MTX, da Folsäure die MTX-Resorption verringern kann)
- ▷ **Nebenwirkungen:** Leuko-, Thrombopenie, Anämie, Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Stomatitis, Kopfschmerz, Haarausfall, erhöhte Infektanfälligkeit, selten Pneumonitis
- ▷ **Kontraindikationen:** Kinderwunsch (Männer und Frauen; Therapiepause von mindestens 3 Monaten empfohlen), Schwangerschaft, Laktation (siehe unten); eingeschränkte Nierenfunktion (siehe oben)
- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12; ist teratogen und darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Soll 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Zur Zeugung unter MTX liegen limitierte prospektive Daten aus teratologischen Informationszentren und diverse Fallberichte vor. Bis dato wurde bei väterlicher MTX-Exposition kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen berichtet.⁷ Aufgrund dieser Daten ist bei strenger Indikation ein Absetzen von MTX (< 20 mg wöchentlich) nicht zwingend, was auch von internationalen Experten unterstützt wird.

Biologika (biooriginale und biosimilare DMARDs: boDMARDs, bsDMARDs)³

Zugelassene Substanzen: siehe Tabelle 11

- ▷ **Indikation:** nach Versagen von mindestens zwei NSAR in der höchsten zulässigen oder maximal verträglichen Dosis über einen Zeitraum von

mindestens 4 Wochen (kürzer bei Unverträglichkeit); bei peripherer Gelenkbeteiligung nach Therapieversuchen mit intraartikulären Glukokortikoidinjektionen sowie mit einem csDMARD, vorzugsweise Sulfasalazin

- ▷ Die TNF- α -Blocker Adalimumab, Certolizumab, Etanercept und Golimumab sind zur Therapie bei nichtradiografischer SpA zugelassen.
- ▷ **Wirkmechanismen:** gezielte Interferenz mit pathogenetisch relevanten Mechanismen („targeted therapy“): Hemmung von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) oder Interleukin 17A (IL-17A); effektiv im Bereich der Wirbelsäule und der Sakroiliakgelenke; Verringerung der krankheitsbedingten Steifigkeit und Müdigkeit; wirksam auch bei extraartikulären Manifestationen; meist Rückfall nach dem Absetzen
- ▷ **Spezielle Voruntersuchungen:** Ausschluss eines akut oder chronisch infektiösen oder malignen Prozesses; gezielter Ausschluss einer aktiven oder chronischen Hepatitis B; gezielter Ausschluss einer Tuberkulose, z. B. mittels IGRA-Test (QuantiFERON®-Test, ELISpot-Test), Thoraxröntgen
- ▷ **Impfungen bzw. Auffrischungsimpfungen:** wenn möglich, vor Therapiebeginn siehe auch Zusatzkapitel Tab. 13, 14
- ▷ **Nebenwirkungen:** Infusionsreaktionen; lokale Hautreaktionen bei subkutaner Verabreichung
 - für TNF- α -Blocker: Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhtes Risiko für nichtmelanotische Hauttumoren, medikamenteninduzierte lupusartige Krankheitsbilder (Drug-induced Lupus, nach Absetzen reversibel); andere, wie z. B. demyelinisierende Erkrankungen, Exazerbationen einer multiplen Sklerose, Verschlechterung einer höhergradigen Herzinsuffizienz
 - für den IL-17A-Blocker Secukinumab: Kandidosen, Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege, oraler Herpes und Diarrhö
- ▷ **Kontraindikationen:**
 - für TNF- α -Blocker: Überempfindlichkeit, schwere Infekte, mäßiggradige bis schwere Herzinsuffizienz, aktive maligne Erkrankung
 - für Secukinumab: Überempfindlichkeit, klinisch relevante aktive Infektion, Schwangerschaft, Kinderwunsch, Stillzeit

- ▷ **Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit**⁵, siehe auch Zusatzkapitel Tab. 12:
- **TNF- α -Blocker:** sind nichtteratogen. Sind bei Kinderwunsch (Frauen und Männer) möglich und können bei klinischer Notwendigkeit während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden. Substanzen mit IgG1-Antikörper (Infliximab, Golimumab, Adalimumab) sollen, wenn möglich, im 3. Trimenon vermieden werden.
 - **Secukinumab:** Aktuelle Studien deuten nicht auf eine erhöhte Rate angeborener Fehlbildungen hin. Soll aufgrund unzureichender Datenlage bei Kinderwunsch (Frauen und Männer), Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

Tab. 11: Zugelassene Biologika (bo- und bsDMARDs)

Substanz	Verabreichung	Dosierungsintervall	
TNF-Blocker			
Biologikum	Adalimumab	subkutan	2 Wochen
	Certolizumab	subkutan	2 Wochen
	Etanercept	subkutan	1 Woche
	Golimumab	subkutan	4 Wochen
	Infliximab	intravenös	6–8 Wochen
	IL-17A-Blocker		
Secukinumab	subkutan	150 mg Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle 4 Wochen	

boDMARD biooriginales DMARD³, bsDMARD biosimilares DMARD³

Ergänzende nichtmedikamentöse Therapien

- ▷ Schulung und Information der Patienten (Krankheitsverlauf, Therapiestrategien, Komorbiditäten)
- ▷ physikalische Therapien
- ▷ „Bechterew-Gymnastik“
- ▷ Ergotherapie
- ▷ Rehabilitation (stationär und/oder ambulant)
- ▷ Radon-Heilstollen
- ▷ psychologische Therapieangebote
- ▷ chirurgische Therapieoptionen

Bewertung des Ansprechens der Therapie: durch den Rheumatologen mithilfe validierter Scores

Anmerkung:

Besonders in den neu hinzugekommenen einzelnen Unterkapiteln über die Therapie bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Laktation möchten wir darauf hinweisen, dass diese Thematik in die Hände erfahrener und in der Literatur bewanderter Rheumatologen gehört. In einer Kurzversion wie dem Format des Pocket-Guides kann nicht auf alle Einzelheiten eingegangen werden. Bei Kinderwunsch – sowohl bei Frauen als auch bei Männern – sollte unter laufender Medikation eine besondere Planung im Vorhinein erfolgen. Die Letztentscheidung über eine Therapiepause liegt immer gemeinsam bei Arzt und Patienten. Wir möchten in diesem Zusammenhang auch auf die Wichtigkeit von Registern für das Gewinnen von Sicherheit in dieser Thematik hinweisen: In Österreich gibt es in diesem Zusammenhang das Schwangerschaftsregister RhePro, für neuere Therapien im Allgemeinen das Register BIOREG.

Zusatzkapitel

Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

Impfen

Perikonzeptioneller Einsatz von Basis- therapeutika, NSAR und Glukokortikoiden

Die Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist immer eine Herausforderung für die Patientin und den behandelnden Arzt. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung – getragen von höchster Kompetenz der ärztlichen Empfehlungen – ist gerade in diesen Situationen daher essenziell. Die **Tabelle 12** soll dabei helfen, Medikamente vor und während einer Schwangerschaft sowie auch für Männer mit Kinderwunsch auszuwählen. Substanzen in Grün markiert erscheinen unbedenklich, gelb markierte sollten aufgrund unzureichender Daten nicht angewendet werden und rot markierte Medikamente sind nach derzeitiger Datenlage kontraindiziert. Für weitere Informationen siehe im Langtext bei den jeweiligen Kapiteln. In der **Tabelle 12** sind die einzelnen Medikamente wie folgt markiert: **erlaubt**, **nicht empfohlen** bzw. **Datenlage unzureichend für eine Empfehlung**, daher sollen diese auch vermieden werden. Bei kontraindizierten Medikamenten stehen in Klammern auch die Zeiten, in denen diese Medikamente vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden sollen.⁸⁻¹⁰

Tab. 12: Perikonzeptioneller Einsatz von Basistherapeutika, NSAR und Glukokortikoiden

	Substanz	prä-konzeptionell	Schwangerschaft	Stillen	EL	EG
NSAR und Glukokortikoide	nichtselektive NSAR		1. Tri*		1-4	B-D
			2. Tri*			
			ab 32. SSW			
	CO2-Hemmer				2	D
	Prednisolon**				1	A
Immunsuppressiva	Antimalariamittel				2	B
	Apremilast				5	D
	Azathioprin				2	B
	Cyclosporin A				2	B
	Leflunomid	(24 Mo)***			2	C
	Methotrexat	(3 Mo)			2	B
	Sulfasalazin				2	B
	Tofacitinib	(2 Mo)***			4	C
	Baricitinib	(2 Mo)***			4	C
Biologika	Adalimumab				2	B
	Abatacept				4	D
	Anakinra				4	D
	Certolizumab				2	B
	Etanercept				2	B
	Golimumab				4	C
	Infliximab				2	B
	Ixekizumab				5	D
	Rituximab				4	D
	Secukinumab				5	D
	Tocilizumab				4	D
	Ustekinumab				4	D

erlaubt, nicht empfohlen bzw. Datenlage unzureichend für eine Empfehlung

* Im ersten Trimester mögliches niedriges Risiko für Abort und Malformation, ab 32. Schwangerschaftswoche (SSW) nicht mehr empfohlen; ** Prednisolon ist aufgrund der Evidenzlage Methylprednisolon vorzuziehen;

*** Im Tierversuch teratogen, humane Datenlage unzureichend oder nicht vorhanden;

EG: Empfehlungsgrad, EL: Evidenzlevel, Mo: Monate, Tri: Trimester

adaptiert nach: Puchner A et al., Wien Klin Wochenschr. 2019 Jan;131(1-2):29-44

Impfungen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen unter Immunsuppression

Infektionen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und unter Immunsuppression sind eine wesentliche Komorbidität, weswegen ein entsprechender Schutz angestrebt werden sollte. Die ÖGR unterstützt nachdrücklich den Impfplan Österreich des Obersten Sanitätsrates.^{11, 12} Generell variiert die Stärke der Impfantwort unter immunsuppressiver Therapie je nach verwendetem Medikament und ist nicht vorhersehbar (siehe auch Impfempfehlung der DGRh).¹³

Zu unterscheiden sind eine mögliche verminderte Impfantwort unter Immunsuppression, höher dosiertem Glukokortikoid (> 20 mg/Tag) oder bei aktiver Erkrankung sowie eine derzeit auszusprechende Kontraindikation für Lebendimpfstoffe unter immunsuppressiver Therapie. Eine Kontraindikation für Lebendimpfstoffe gibt es auch unter höher dosierter Gluko-

Tab. 13: Reiseimpfungen

Totimpfstoffe	möglich unter laufender Therapie mit Biologika, tsDMARDs oder csDMARDs
Japanische B-Enzephalitis	
Meningokokken-Meningitis	
Tollwut	
Typhus parenteral	
Lebendimpfstoffe	nicht unter laufender Therapie mit Biologika, tsDMARDs, csDMARDs* oder Glukokortikoiden > 20mg Prednisolonäquivalent/Tag
Cholera	
Gelbfieber	
Typhusschluckimpfung	

* Ausnahme: Sulfasalazin und Chloroquin; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD, tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD

kortikoidtherapie (> 20 mg/Tag über bis zu 14 Tage: 1 Tag nach Beendigung der Therapie möglich, > 20 mg/Tag Prednisolonäquivalent für mehr als 14 Tage: mindestens 1 Monat Impfabstand). Impfungen sind prinzipiell vor einer Immunsuppression anzustreben, oftmals ist dies aber nicht möglich. Unter einer B-Zell-Depletion mit Rituximab sollten Impfungen 2 Wochen vor der ersten Infusion abgeschlossen sein sowie nicht ½ Jahr nach einem Infusionszyklus durchgeführt werden, da sonst eine entsprechende Immunantwort nicht zu erwarten ist.

Tab. 14: Allgemeine Impfungen

Totimpfstoffe	möglich unter laufender Therapie mit Biologika, tsDMARDs oder csDMARDs
FSME	
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Herpes Zoster (rekombinant, adjuvantiert)	
HPV	
Pertussis	
Pneumokokken	
Poliomyelitis	
Influenza	
Tetanus	
Lebendimpfstoffe	nicht unter laufender Therapie mit Biologika, tsDMARDs, csDMARDs* oder Glukokortikoiden > 20mg Prednisolonäquivalent/Tag
Masern, Mumps, Röteln	
Varizellen/Zoster (Lebendimpfstoff)	

* Ausnahme: Sulfasalazin und Chloroquin; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD, tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD

Im Text angeführte Referenzen:

- Arznei & Vernunft, Rheumatoide Arthritis, 1. Auflage 2012
Aletaha D et al., Ann Rheum Dis 2010 Sep; 69(9):1580–88
Gossec L et al., Ann Rheum Dis 2012 Jan; 71(1):4–12
Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2017; 76:960–977
Rudwaleit M et al., Ann Rheum Dis 2009 Jun; 68(6):777–83
Rudwaleit M et al., Ann Rheum Dis 2011 Jan; 70(1):25–31
Taylor W et al., Arthritis Rheum 2006 Aug; 54(8):2665–73
van der Heijde D et al., Ann Rheum Dis 2017; 76:978–991

Übergreifende Referenzen:

- ¹ Rintelen B et al.: Akt Rheumatol 2010; 35: 260–65
² Rintelen B et al.: Wien Klin Wochenschr 2011; 123 (21–22): 633–44.
www.rheumatologie.at (Ärztinformation, Arbeitsbereiche der ÖGR, Osteologie):
Empfehlung der ÖGR-Arbeitsgruppe Osteologie zur Prophylaxe und Therapie
der glukokortikoidinduzierten Osteoporose
³ Smolen JS et al.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying
antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014 Jan; 73 (1): 3–5
⁴ Marmor MF et al.: Ophthalmology 2011 Feb; 118 (2): 415–22
⁵ Flint J et al.: BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR
and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I:
standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids.
Rheumatology (Oxford). 2016 Sep; 55 (9): 1693–7
⁶ Flint J et al.: BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR
and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II:
analgesics and other drugs used in rheumatology practice.
Rheumatology (Oxford). 2016 Sep; 55 (9): 1698–702
⁷ Weber-Schoendorfer C et al.: No evidence for an increased risk of adverse
pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational
cohort study. Rheumatology (Oxford). 2014 Apr; 53 (4): 757–63
⁸ Puchner A et al.: Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A
consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology
and Rheumatology and Rehabilitation. Wien Klin Wochenschr. 2019 Jan; 131 (1–2): 29–44
⁹ Flint J et al.: BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group.
BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding –
Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and
corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2016 Sep; 55 (9): 1693–7
¹⁰ Flint J et al.: BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group.
BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding –
Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology
(Oxford). 2016 Sep; 55 (9): 1698–702
¹¹ ÖGR: Impfungen (Stellungnahme, 2009): [www.rheumatologie.at/pdf/
OEGR-Stellungnahme_Impfen_16_Dez_2009.pdf](http://www.rheumatologie.at/pdf/OEGR-Stellungnahme_Impfen_16_Dez_2009.pdf)
¹² Impfplan Österreich (Stand 2019): [www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/
Krankheiten_und_Impfen/Impfen/](http://www.sozialministerium.at/site/Gesundheit/Krankheiten_und_Impfen/Impfen/)
¹³ Impfeempfehlungen DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
(Stand 08/2013)): [https://dgrh.de/dam/jcr:b2bf2bce-7b11-48ef-a6ec-74176d531cb6/
impfeempfehlungen_dgrh_pharmako_kommission_2013_kurz.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:b2bf2bce-7b11-48ef-a6ec-74176d531cb6/impfeempfehlungen_dgrh_pharmako_kommission_2013_kurz.pdf)

IMPRESSUM

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR), Boerhaavegasse 3/1/2, A-1030 Wien, www.rheumatologie.at

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien.

Grafik & Layout: Oliver Miller-Aichholz. **Cover:** high_resolution – stock.adobe.com.

Lektorat: www.onlinelektorat.at. **Druck:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien.

Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

Mit freundlicher Unterstützung von:

abbvie  Biogen.

 Bristol-Myers Squibb

 **GILEAD**
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

 Pfizer

 Roche

SANDOZ A Novartis
Division