

Entzündliche Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen - Diagnostik und Therapie

Klaus Machold

Rheumatologie

Medizinische Universität Wien



Rheuma – „Definition“

- „Alles was (im Bereich des Bewegungsapparats) weh tut!“
(und nicht durch Trauma bedingt ist)



- Beteiligung von

Gelenken

Muskeln

Sehnen

Nerven

Knochen

Haut/Schleimhäuten

Herz

Lunge

Niere

Augen

ZNS

Arthritis – „Definition“

- (vorwiegend) entzündliche Gelenkerkrankung
- meist schmerzhaft
- (eigentlich) immer: Schwellung

Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

- Chronische Polyarthrititis
- “Spondyloarthritis”:
 - Ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew), Reaktive Arthritis, IBD-assoziierte Arthritis
 - Psoriasisarthritis
- “Kollagenosen”:
 - Systemischer Lupus, Vaskulitiden, Myositiden, Sklerodermie,...



Diagnostik

Basisuntersuchung bei „Verdacht auf Rheuma“

- Anamnese
- gesamter klinischer Status
- Technische Diagnostik (Labor, Bildgebung)

Anamnese – Was fragt der Rheumatologe?

Seit wann?

Schmerz (Charakteristik – Lokalisation –
Tagesmaximum)

Beginn (akut – subakut – allmählich)

Schwellung (mon – oligo – polyartikulär)

Extraartikuläre Symptome (vorausgehend –
begleitend)

Familienanamnese: Psoriasis!! CED!!

Bisherige Diagnostik oder Therapie (!)

Klinik – Worauf achtet der Rheumatologe?

Seit wann?

Schmerz (Charakteristik – Lokalisation –
Tagesmaximum)

Beginn (akut – subakut – allmählich)

Schwellung (mon – oligo – polyartikulär)

Extraartikuläre Symptome (vorausgehend –
begleitend)

Familienanamnese: Psoriasis!! CED!!

Bisherige Diagnostik oder Therapie (!)

Schmerz

Lokalisation:

artikulär – periartikulär – Wirbelsäule –
„Weichteile“

Druck-/Bewegungs-/Ruheschmerz

Wärme – Kälte

Tages(oder Nacht-)maximum?

Ausstrahlung

Besserung auf...

Klassische „rheumatologische“ Schmerztypen

Fibromyalgie:

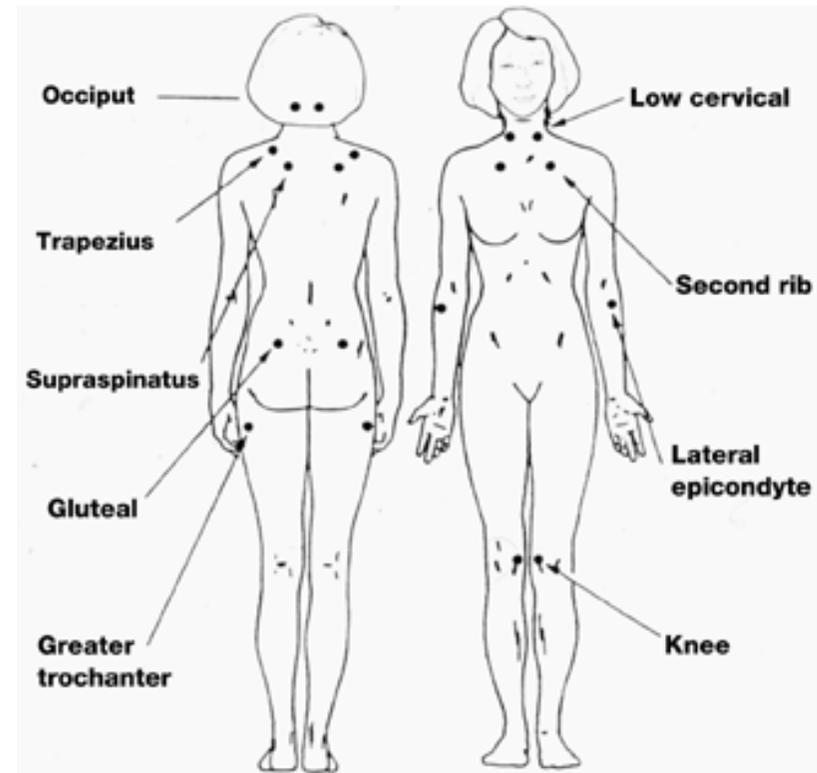
„Widespread pain“

„Quadranten“

Tenderpoints

Vegetative

Begleitsymptome



Klassische „rheumatologische“ Schmerztypen

„Abnutzung“:

Anlaufschmerz

Maximum eher abends
oder ganztags

Besserung in
Ruhestellung

Stärker nach Belastung



Klassische „rheumatologische“ Schmerztypen

„entzündlicher Rückenschmerz“:

Schleichender Beginn

Nachts/in Ruhe

Morgensteifigkeit

Bewegung (und NSAR) bessern
prompt

Alter <40-45



Klassische „rheumatologische“ Schmerztypen

„arthritischer“ Schmerz:

Morgensteifigkeit „langdauernd“ (>>10 Minuten!)

Oft Allgemeinsymptome („Malaise“)

Schwellung



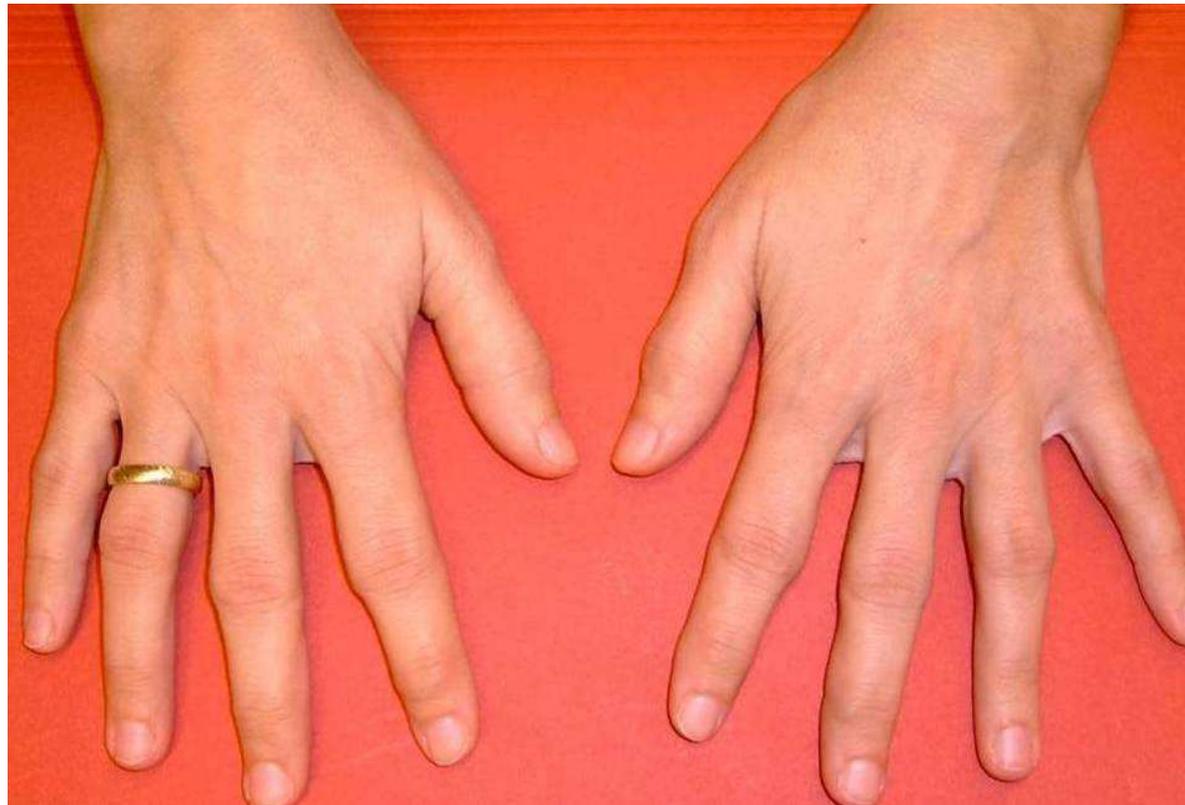
Gelenkschwellung



Gelenkschwellung



Gelenkschwellung



Gelenkschwellung



Gelenkschwellung



Gelenkschwellung



R. Alten, Berlin

Synovitische Gelenkschwellung ertasten!



„Gänslen-Zeichen“



Blickdiagnose



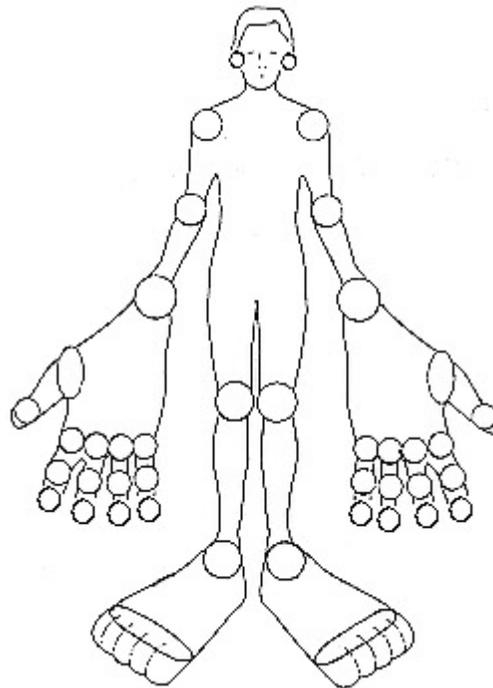
Blickdiagnose



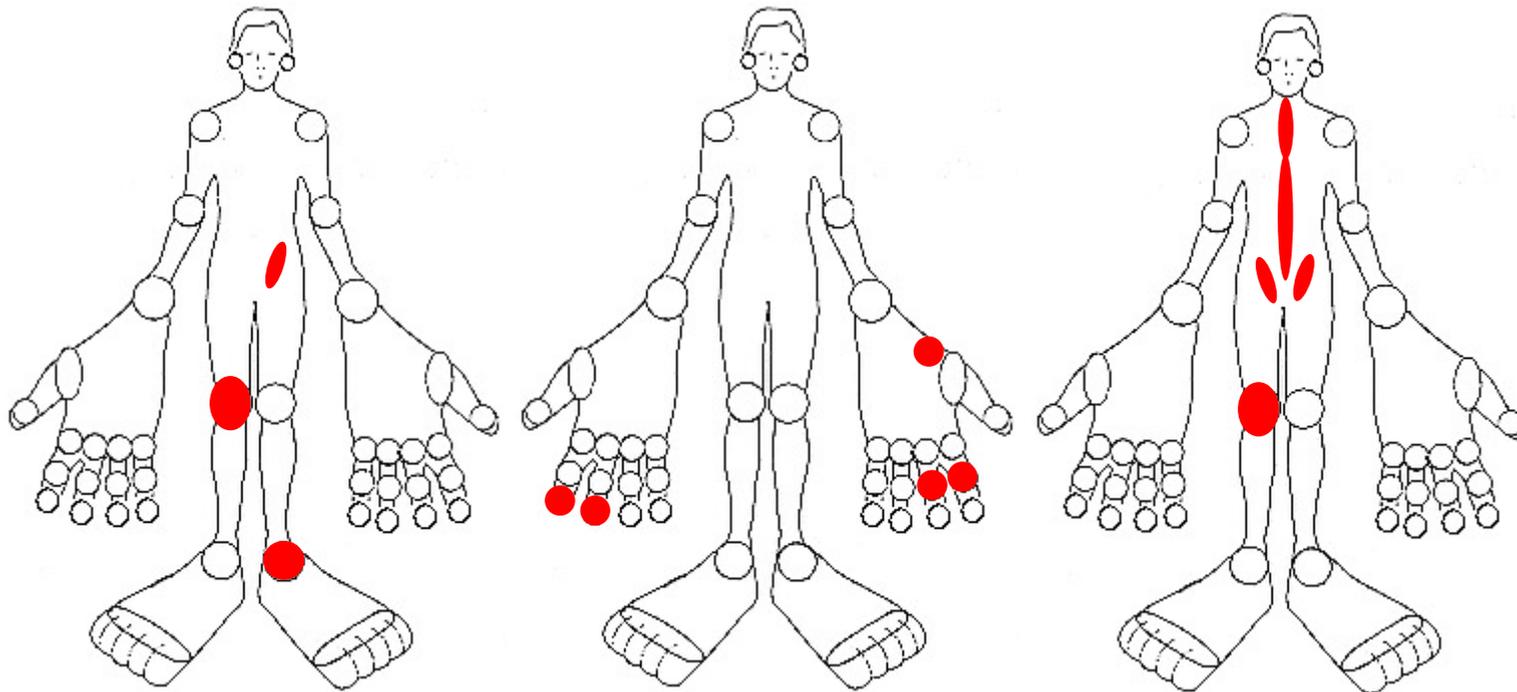
Blickdiagnose



Muster



Muster

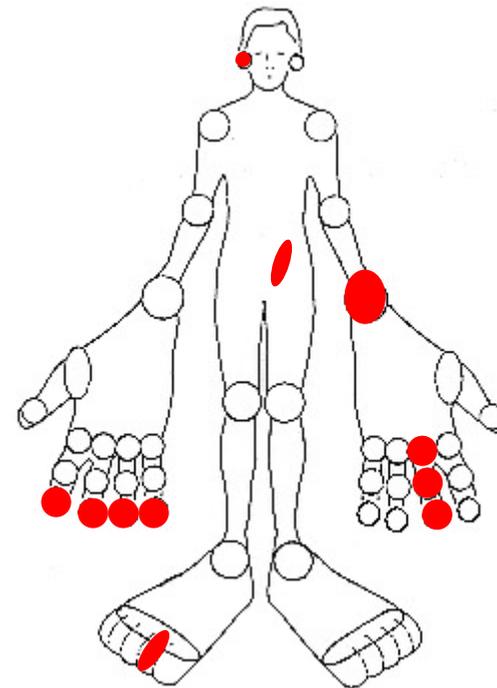
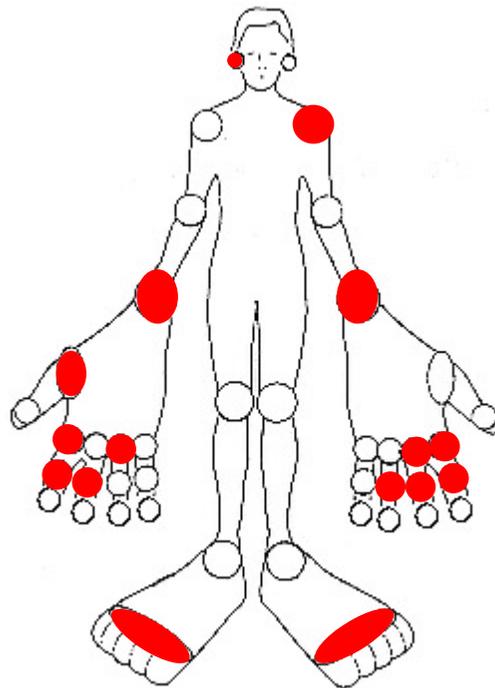


Strategie: NSAR,
(Antibiotika)

NSAR, Analgetika,
Physikalische,
Physio-/Ergotherapie

NSAR,
TNF-Antagonisten,
IL-17-Hemmung, Upadacitinib

Muster



Strategie: Rasch sDMARDS (Methotrexat), eventuell Glucocorticoide

TNF-Antagonisten
Tocilizumab, Abatacept, Rituximab

Baricitinib, Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib

TNF-Antagonisten
Secukinumab, Ixekizumab
Ustekinumab Guselkumab
Tofacitinib, Upadacitinib

Sonstige Klinik

Extraartikuläre Symptomatik

Allgemein (Fieber, Malaise, Gewichtsverlust ...)

Haut/Schleimhäute (Exanthem, Psoriasis, UV-Licht, Sicca...)

Augen (Uveitis, Skleritis, Sicca...)

ZNS/PNS

Lunge/Herz/Nieren/Darm

Blutdruck

Sonstige Klinik – Cave „Kollagenosen“!



Exträre Symptomatik

ZNS/
Lunge
Blutdr

Sonstige Klinik – Cave „Kollagenosen“!

**FAST ALLES
ZIEMLICH
SELTEN!**

Labordiagnostik

Labordiagnostik

- Hauptproblem: „prädiktiver Wert“ jedes Tests hängt von der „Vortestwahrscheinlichkeit“ ab



Ungezieltes Testen führt zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen

Labordiagnostik

- **Arthritis oder nicht-entzündliches Problem?**
 - Akutphasenparameter (BSG, CRP, Fibrinogen)
 - „Routinelabor“ (KBB, Niere, Leber, Elyte, Gesamteiweiss, Elektrophorese)
- **„Kollagenose“ vs. chronische Polyarthritis**
 - Rheumafaktor, ACPA (anti-CCP) - auch zur Prognostik
 - Antinukleäre Antikörper (eventuell „Subsets“)
- **Spondyloarthritis vs. „unspezifischer“ Rückenschmerz**
 - HLA-B27
- **Infektassoziierte Arthritisformen**
 - Rheumafaktor
 - Keimsuche
 - HLA-B27 (prognostisch bedeutsam)

Bildgebung

Bildgebung

Basisprogramm:

KONVENTIONELLES Röntgen

Beide Hände dp+schräg

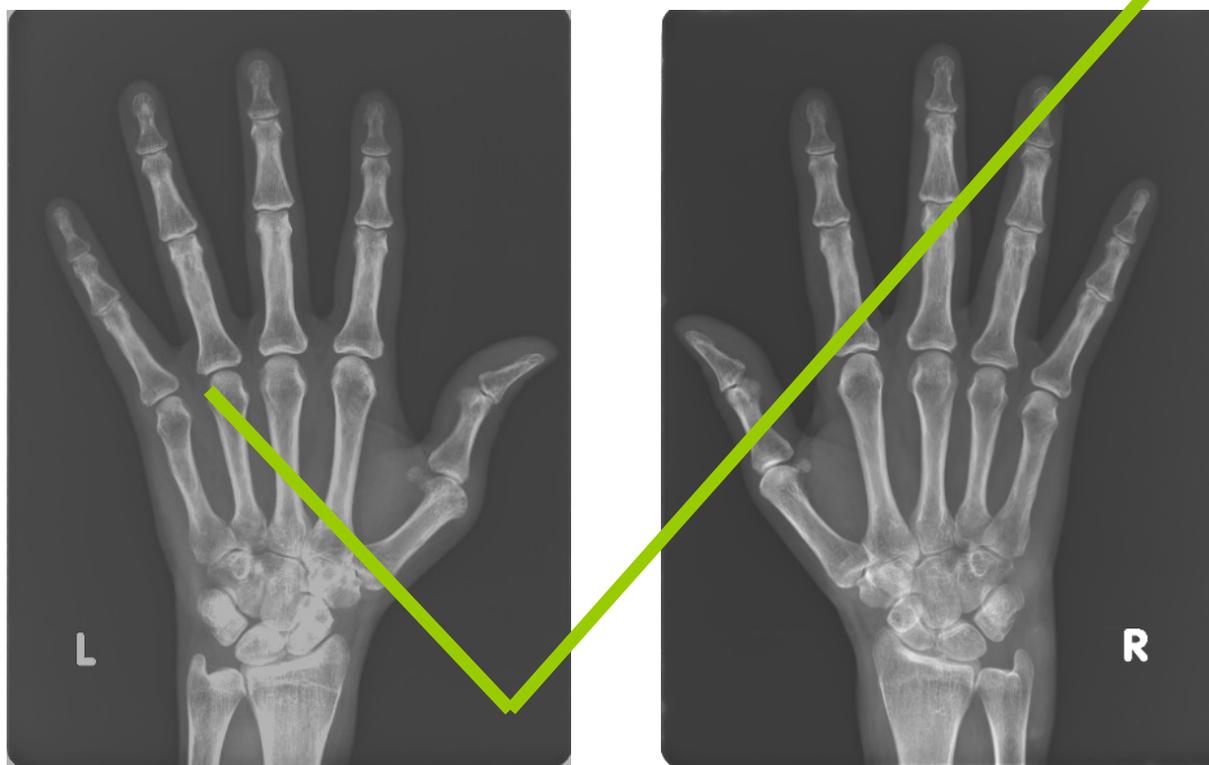
Beide Vorfüsse dp+schräg

Schmerzender Bereich (beidseitig!)

Bildgebung



Bildgebung



Bildgebung

ERWEITERTE DIAGNOSTIK BEI ENTSPRECHENDEM VERDACHT

Ultraschall

MRT

Scintigraphie

Medikamententherapie

Pharmakotherapie

Ziele:

- Schmerzhemmung
- Entzündungshemmung
- Vorbeugung vor struktureller Schädigung
- (Funktionserhalt)

Pharmakotherapie - Repertoire

Therapieziel

Schmerzhemmung

Schmerzhemmung

+ Entzündungshemmung

Entzündungshemmung

+ Strukturhaltung

Medikamentengruppe

"reine" Analgetica

„Ko-Analgetica“

NSAIDs, Coxibe

Glucocorticoide

DMARDs („Basistherapie“):

sDMARDs

bDMARDs („Biologicals“)

Kinasehemmer (Jakinibs)

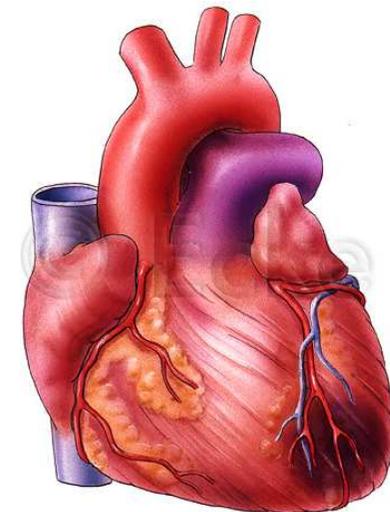
Schmerzhemmung: NSAR/NSAIDs

- Ausgezeichnete analgetische (und antiinflammatorische) Wirkung
- Gute Steuerbarkeit (Dosis-Wirkungs-Beziehung)
- Breites Erfahrungsspektrum in der Anwendung



Schmerzhemmung: NSAR/NSAIDs

- Bei Risikopatienten: Gefahr lebensbedrohlicher Komplikationen



10317 Herzinfarkt

NSAIDs bei rheumatischen Erkrankungen

- „Immer bei Schmerzen“
- So viel wie nötig (oft sehr viel!)
- Cave Nebenwirkungen
 - Magen
 - Niere
 - Leber
 - Blutdruck, Asthma
 - Kardiovaskuläres Risiko (Coxibe!)

Schmerzhemmung: “reine Analgetica”

- Paracetamol
- Metamizol
- Schwache/starke Opioide

“reine Analgetica” bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

- Adjunktiv bei ungenügender NSAID-Wirkung
- Bei geringer Entzündungsaktivität
- Bei fortgeschrittener struktureller Schädigung (“Bridging” zu Operation)

Ausserdem noch: “Ko-Analgetica”

- Antidepressiva
- Antiepileptika
- Parkinsonmittel
- Muskelrelaxantien
- ...

Entzündungshemmung + Strukturerhalt

Glucocorticoide – „Cortison“



Glucocorticoide (“Cortison”)

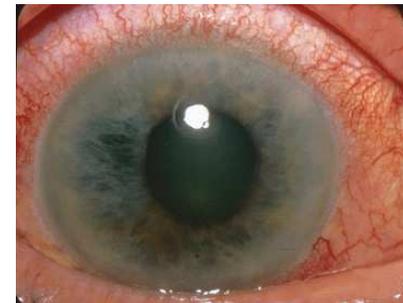
“Rheumatologische Standarddosierung”:

initial 0.25 bis 0.5 mg/kg KG

„Prednisolonäquivalent“

rasche Reduktion nach erzieltm Effekt

Vorsicht: Nebenwirkungen bei Langzeittherapie



Glucocorticoide bei rheumatischen Erkrankungen

- Basis JEDER „Autoimmun-Therapie“
- Lokal – Systemisch
- Dosis und Applikation situativ angepasst:

$$\text{GC-Dosis} = \frac{\text{Angst vor Erkrankung}}{\text{Furcht vor Cortison}}$$

Begründete Vorsicht:

- Infektionen
- Aseptische Knocheninfarkte
- RR
- Cushing, Augen, Osteoporose



“Disease modifying” antirheumatic drugs (DMARDs) – “Basistherapie”

„First line“

- Goldstandard: Methotrexat
- Alternativen: Salazopyrin, Arava, Quensyl

Reservemittel:

- Cellcept, Sandimmun, Imurek, Endoxan (unter anderen)

„Neue Generation“:

- Phosphodiesterasehemmer, Kinasehemmer (oral)
- TNF-Inhibition, IL-1-Inhibition, IL-6-Inhibition, anti-CD20, Kostimulationsblockade ... (i.v./s.c.)

DMARDs – „Klassifikation“

Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) = „Basistherapie“			
Synthetisch (sDMARDs)		Bio(techno)logisch (bDMARDs)	
„konventionell“ (csDMARDs) Methotrexat Leflunomid Malariamittel Sulfasalazin ...	„targeted“ (tsDMARDs) „Jakinibe“: Barici- Tofaci- Upadaci- Filgo- Apremilast } tinib	„originator“ (boDMARDs) -TNF -CD20 -CD28/80/86 -IL-1 -IL-6 -IL12/23 -IL17 -BLys	„biosimilar“ (bsDMARDs) -TNF -CD20

In der Rheumatologie übliche „synthetische“ DMARDs

Methotrexat (EBETREXAT[®] , METHOTREXAT „LEDERLE“[®])

Sulfasalazin (SALAZOPYRIN[®])

(Hydroxy-)Chloroquin (QUENSYL[®] , RESOCHIN[®])

Leflunomid (ARAVA[®])

NEU: tsDMARDs seit 2017: Apremilast (OTEZLA[®])

Baricitinib (OLUMIANT[®]), Tofacitinib (XELJANZ[®]),

Upadacitinib (RINVOQ[®]), Filgotinib (JYSELECA[®])

Methotrexat

(Methotrexat Lederle[®], Ebetrexat[®])



Indikation	Dosierung	Achtung auf
<ul style="list-style-type: none"> • „generalisierte Autoimmunerkrankungen“ • Psoriasis (-Arthritis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 7.5-10 mg/Woche (Einmalgabe) p.o., s.c., i.m. • Steigerung um 2.5 oder 5 mg alle 2 Wochen • Früher empfohlen: Höchstdosis von 15 mg/Woche • Heute bis zu 30 mg/Woche • Folsäuregabe: 1 mg pro Tag oder 10 mg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktion (KI bei Krea >2) • Leberwerte (tolerabel bis 3x obere Norm) • Blutbild (Verminderung von roten/weißen Blutkörperchen, Plättchen, ...) • Lunge (allergische Pneumonitis) • Nervenschäden

Weitere csDMARDs

	Indikation laut „label“
Sulfasalazin (Salazopyrin®)	Chronische Polyarthritits (des Erwachsenen) (Arthritis bei) chronischer Darmerkrankung
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Chronische Polyarthritits (auch jugendliche Formen) Systemischer Lupus Erythematosus
Leflunomid (Arava®)	chronische Polyarthritits Psoriasisarthritis

Weitere csDMARDs

	Einsatz bei
Sulfasalazin (Salazopyrin®)	Alternative bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen (Leberschaden, Lungenschäden) bzw. Kinderwunsch
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	Milder chronischer Polyarthrit SLE „IMMER“ Kinderwunsch
Leflunomid (Arava®)	Nierenschäden (KI gegen Methotrexat)

Weitere csDMARDs

	Achtung auf
Sulfasalazin (Salazopyrin®)	Blutbild, Nierenfunktion, Hautreaktionen, Hepatitis
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	AUGEN (Ophthalmologe vor Beginn und jährlich unter Therapie) Nierenfunktion
Leflunomid (Arava®)	Hautausschläge, Blutbildveränderungen, Haarausfall, Lebertoxizität, Durchfall, Infektanfälligkeit (Bronchitis, Pneumonie)

„Biologika“ (bDMARDs)

- biotechnologisch hergestellte Medikamente
- greifen gezielt in den Entzündungsprozess ein:
 - hemmen Botenstoffe im Immunsystem
(TNF, IL-1, IL-6, IL12/23, IL-17)
 - entfernen Entzündungszellen (B-Zellen)
 - hemmen Entzündungszellen (T-Zellen, B-Zellen)

„Biologika“ (bDMARDs)

Hochpotente (und teure) „Designer drugs“

Indiziert (in der Rheumatologie) für

- Chronische Polyarthritis:
(Nur) in Kombination mit Methotrexat wirksamer als MTX allein
- Psoriasisarthritis
- M. Bechterew:
Erste (und eigentlich einzige) „Basistherapie“ dieser Erkrankung
- Systemischer Lupus Erythematosus (Belimumab)
- Vaskulitiden (Rituximab)
- M. Still (Anakinra, Canakinumab)

In Österreich zugelassene Biologika (bDMARDs) zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Tumor-Nekrosefaktor-(TNF-)Blocker

Remicade[®], Remsima[®], Inflectra[®],....
 Enbrel[®], Benipali[®],.....
 Humira[®], Hulio[®], Hyrimoz[®],....
 Simponi[®]
 Cimzia[®]

Infliximab
 Etanercept
 Adalimumab
 Golimumab
 Certolizumab-PEGOL

Erstzulassung Rheuma

2000
 2000
 2003
 2009
 2009

Interleukin-1-Hemmer

Kineret[®]
 Ilaris[®]

Anakinra
 Canakinumab

2001
 2009

B-Zell-Hemmer

Mabthera[®], Ritemvia[®], Truxima[®]
 Benlysta[®]

Rituximab
 Belimumab

2006
 2011

„Kostimulationshemmer“

Orencia[®]

Abatacept

2007

Interleukin-6-Hemmer

Roactemra[®]
 Kevzara[®]

Tocilizumab
 Sarilumab

2009
 2017

Interleukin-12/23-Hemmer

Stelara[®]

Ustekinumab

2013

Interleukin-23-Hemmer

Tremfya[®]

Guselkumab

2020

Interleukin-17-Hemmer

Cosentyx[®]
 Taltz[®]

Secukinumab
 Ixekizumab

2015
 2018



TNF-Blocker: Indikationen

- Chronische Polyarthrititis
- Psoriasisarthritis
- “Spondyloarthritiden”

TNF-Blocker: Wirkung

- In Kombination mit Methotrexat besser als “solo” (und nur dann auch besser als Methotrexat)
- In besonderen Fällen auch als Monotherapie

TNF-Blocker: Vorsicht

Achten auf

bedrohliche Infektionen (Sepsis, schwere Pneumonien, Tuberkulose)

Reaktivierung vorbestehender Infekte (Tb, Listeriose etc.)

Panzytopenien

Blutdruckerhöhung

allergische Reaktionen

TNF-Blocker und Tuberkulose

Vorher

„IGRA“-Test (Quantiferon[®], T-Spot[®])

Lungenröntgen

(Mendel-Mantoux-Hauttest)

*Wenn Tb-Verdacht: ev. INH 300 mg über
9 Monate*

“Andere Biologika”

Interleukin-1-(IL-1-)Hemmung:

KINERET[®] (Anakinra)

B-Zell- Hemmung:

Anti-CD20:

MABTHERA[®] (Rituximab)

Anti-BLys:

BENLYSTA[®] (Belimumab)

„Kostimulationshemmung“:

ORENCIA[®] (Abatacept)

Interleukin-6-(IL-6-)Hemmung:

ROACTEMRA[®] (Tocilizumab)

KEVZARA[®] (Guselkumab)

Interleukin-12/23-Hemmung:

STELARA[®] (Ustekinumab)

Interleukin-17-(IL-17-)Hemmung:

COSENTYX[®] (Secukinumab)

TALTZ[®] (Ixekizumab)

“Andere Biologika” – Unterschiede(?)

	Anwendung	Frequenz	Infusions-/ Injektions- Reaktion möglich	Selbstap- plikation	Infekt- gefahr	Indikation	Achtung auf
KINERET	Subcutan	Täglich	+++	+	+	RA, AOSD	Hautreaktion
MABTHERA	Infusion	Alle 6-12 Monate	+++	-	++	RA, AAV	Infekte
ORENCIA	Infusion Subcutan	1x/Monat 1x/Woche	+	+	++	RA	Lunge, Infekte
ROACTEMRA KEVZARA	Infusion Subcutan	1x/Monat 1x/Woche	+	+	++	RA	Darm, Infekte, Cholesterin
BENLYSTA	Infusion Subcutan	1x/Monat 1x/Woche	+	+	+	SLE	Infekte
STELARA	Subcutan	1x/3 Monate	+	+	+	A. Psor	Erythrodermie
TREMFYA	Subcutan	1x/2 Monate	+	+	+	A. Psor	Infekte, Darm
COSENTYX TALTZ	Subcutan	1x/Monat	+	+	+	A. Psor, AS	Infekte

Alle “Biologika”

- Vorsicht bei Infektionen
- Wirkung von Impfungen?
- KEINE Lebendimpfungen
- (Tumorentstehung als Langzeitfolge?)

Alle “Biologika”

- Hochwirksame Therapien
- (Meist) Zumindest so gut wie Methotrexat
- Aufwändig und kostspielig
- Langzeiterfahrung z.T. beschränkt
- Derzeit nur bei Versagen “konventioneller” Basistherapie

2015-20:

Die Neuen: „tsDMARDs“

	Indikation laut „label“
Apremilast (Otezla®)	Psoriasis-Arthritis bei Versagen von mindestens zwei DMARDs Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Versagen, Unverträglichkeit oder KI von systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA
Baricitinib (Olumiant®) Tofacitinib (Xeljanz®) Upadacitinib (Rinvoq®) Filgotinib (Jyseleca®)	Chronische Polyarthritits bei Versagen von mindestens einem DMARD Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX

2015-20:

Die Neuen: „tsDMARDs“

	Indikation laut „label“
Apremilast (Otezla®)	Psoriasis-Arthritis bei Versagen von mindestens zwei DMARDs Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Versagen, Unverträglichkeit oder KI von systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA
Baricitinib (Olumiant®) Tofacitinib (Xeljanz®) Upadacitinib (Rinvoq®) Filgotinib (Jyseleca®)	Chronische Polyarthritis bei Versagen von mindestens einem DMARD Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX NICHT bei Risiko für Thrombosen/Embolien/“MACE“

2015-20: Die Neuen: „tsDMARDs“

	Indikation laut „label“
Apremilast (Otezla®)	Psoriasis-Arthritis bei Versagen von mindestens zwei DMARDs Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis bei Versagen, Unverträglichkeit oder KI von systemischen Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA
Baricitinib (Olumiant®) Tofacitinib (Xeljanz®) Upadacitinib (Rinvoq®) Filgotinib (Jyseleca®)	Chronische Polyarthritis bei Versagen von mindestens einem DMARD Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX NICHT bei Risiko für Thrombosen/Embolien/“MACE“ Tumorrisiko?

“Take home” Diagnostik

- Die Klinik ist stets richtungweisend
- “Muster” der Beschwerden und des Gelenkbefalls beachten
- Technische Basisdiagnostik:
 - Entzündung – keine Entzündung
 - Zerstörung – keine Zerstörung
 - In “Frühphase” oft nicht charakteristisch

“Take home” Therapie

-
- Glucocorticoide und Methotrexat sind die potentesten und bewährtesten Rheumamedikamente mit nachgewiesener Schutzwirkung gegen Gelenkszerstörung
 - Als Alternative stehen bei bestimmten PatientInnen Salazopyrin, Resochin, Arava zur Verfügung
 - bei Versagen “konventioneller” Basistherapie sind Biologika (und neuerdings “Targeted synthetic DMARDs”) eine potente Alternative
 - Nachteile:
 - Langzeiterfahrung z.T. beschränkt
 - Meist nur in Kombination wirklich “besser”
 - Jakinibs: cave Thrombose- und Tumorrisiko

**DANKE für Ihre
Aufmerksamkeit**