

Diagnose und Prognose der frühen rheumatoiden Arthritis (RA)

Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems gehören zu den häufigsten und kostenträchtigen Leiden in Deutschland und geben häufig Anlass einen Arzt aufzusuchen (Robert Koch-Institut). Die muskuloskelettalen Beschwerden können vielfältigste, auch nicht rheumatologische Ursachen haben. Entscheidend für die Erkennung einer frühen rheumatoiden Arthritis (ERA, early rheumatoid arthritis) ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis und einer reinen Arthralgie, also Gelenksbeschwerden z.B. bei degenerativen Gelenkveränderungen. Wesentlich hierfür sind die sorgfältige Anamneseerhebung und die körperliche Untersuchung. Weitere diagnostische Verfahren wie Labor und Bildgebung dienen dann zielgerichtet der Bestätigung der Diagnose, deren Ausschluss oder der Abklärung von Differentialdiagnosen (Combe 2007).

Während eine etablierte RA recht einfach zu diagnostizieren ist, kann sich diese Erkrankung in frühen Phasen noch diskret, atypisch oder nur vorübergehend symptomatisch zeigen (Combe 2007). Studien, welche Prädiktoren für den Übergang einer frühen, undifferenzierten Arthritis (UA) in eine persistierende oder destruierende entzündliche Gelenkerkrankung untersuchten, konnten die Bedeutung anamnestischer (Dauer und Lokalisation der Beschwerden), klinischer (Befund und Verteilung von Synovitiden) und serologischer (Nachweis von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide) Befunde für die Diagnose einer ERA aufzeigen (Combe 2007; Emery 2002).

Die neuen Klassifikationskriterien, welche das American College for Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) in 2010 gemeinsam veröffentlicht haben (Aletaha 2010) [Anhang 2] sollen, im Gegensatz zu den bisherigen Klassifikationskriterien für die RA (Arnett 1988) [Anhang 1], eine frühe Diagnose bei noch UA erleichtern, damit eine krankheitsmodifizierende Therapie möglichst früh eingeleitet wird und so irreversible Krankheitsfolgen verhindert werden.

2.1 Symptome

Ein typischer Patient mit einer RA beschreibt folgende Symptome: Schmerz, Schwellung und Steifheit von Hand-, Fingergrund-, Fingermittel- und/oder Zehengrundgelenken. Grippe-ähnliche Allgemeinsymptome treten nicht selten begleitend auf.

Bestehen die Symptome einer Synovitis (Gelenkschwellung) mindestens 6 Wochen, erhöht dies die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer frühen RA und bei einer Persistenz von mehr als 3–6 Monaten ist eine RA wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vorliegen (Emery 2002). Typisch für die etablierte RA ist das polytope (mindestens 3 Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster (Bukhari 2002).

Die Wahrscheinlichkeit, eine RA zu entwickeln, steigt mit der Zahl der betroffenen Gelenke und deren Verteilung auf die 4 Extremitäten (Symmetrie sowie Hände und Füße) sowie der Dauer der Morgensteifigkeit über 60 Minuten (Visser 2002; van der Helm-van Mil 2007; van der Helm-van Mil 2008), die über Tag – auch nach Ruhephasen – nicht wieder eintritt (im Gegensatz zur rezidivierenden Gelenksteife und den wiederkehrenden Anlaufschmerzen nach kurzen Ruhephasen bei der Arthrose). Die typische Arthritis bereitet auch in Ruhe Beschwerden, bei der Arthrose sind diese vorwiegend belastungs- und bewegungsabhängig.

In der Frühphase der Erkrankung können auch mittlere und große Gelenke betroffen sein. Die Fingerendgelenke, Daumensattelgelenke und Großzehengrundgelenke werden bei der Beurteilung nach den neuen Klassifikationskriterien der RA ausdrücklich nicht berücksichtigt, da diese häufig osteoarthrotisch verändert sind (Aletaha 2010)[Anhang 2].

2.2 Klinischer Befund

Auch wenn nur ein einzelnes Gelenk als betroffen geschildert wird, sollte auf Pathologika anderer Gelenke oder anderer Organsysteme (z.B. der Haut) geachtet werden, weil über solche Befunde die Einordnung des Krankheitsbildes erleichtert werden kann.

Die **körperliche Untersuchung** (■ Tab. 1) zeigt meist eine Schwellung (Synovitis) und Schmerzangabe bei Druck bzw. Prüfung der maximalen Beweglichkeit der Hand-, Fingergrund- und/oder Fingermittelgelenke. Die Gelenkschwellung ist als »prallelastische« Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren, die durch Erguss und/oder entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis, Synovialitis) bedingt ist (Combe 2007). Hierbei ist auch auf weitere Entzündungszeichen wie Rötung und Überwärmung zu achten.

Im Bereich der Fingergrund- und Zehengrundgelenke ist oft ein sog. Querdruckschmerz (seitliches Zusammendrücken der Gelenke mittels der Untersucherhand) festzustellen.

Demgegenüber finden sich bei der Arthrose eine Deformierung und eine »knochenharte« Auftreibung des Gelenkes (Osteophyten), die auf Druck nicht nachgibt. Im Bereich der Hände ist diese besonders leicht zu erkennen an den Fingerend- (sog. Heberden-Arthrose) oder -mittelgelenken (sog. Bouchard-Arthrose). Bei den »aktivierten« Arthrosen entstehen durch Überbeanspruchung der Gelenke (z.B. der Knie nach langem Gehen) auch »Reizergüsse«, die sich aber bei Schonung innerhalb weniger Tage wieder resorbieren. Die Ergussbildung bei der Arthritis ist hingegen weitgehend unabhängig von der Belastung.

2.3 Technische Untersuchungen

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

2.3.1 Laboruntersuchungen

Patienten mit einer etablierten RA weisen meist **unspezifische serologische Entzündungszeichen** (BSG, CRP) auf, die dann auch gut die Krankheitsaktivität widerspiegeln (Sokka 2009). Eine gesteigerte sog. Akut-Phase-Reaktion (meist erfasst durch ein erhöhtes CRP) korreliert dabei auch mit einem progressiv destruierenden Verlauf der Erkrankung. Ihr Rückgang unter Therapie ist ein Zeichen des guten therapeutischen Ansprechens und ein Surrogatmarker für eine Unterdrückung der destruktiven Potenz der RA. Ein Fehlen solcher unspezifischer Entzündungszeichen macht eine RA zwar unwahrscheinlich (Young 2000), schließt sie aber, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, auch nicht gänzlich aus. Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung der BSG und des CRP unspezifisch und somit keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer RA sind.

Spezifische Labortests, welche die Diagnose einer RA erhärten, sind Untersuchungen auf Antikörper (AK) gegen cyclische citrullinierte Peptide und auf IgM-Rheumafaktoren.

IgM-Rheumafaktoren (RF) sind in ca. 65–80% der RA-Patienten, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und in bis zu 5% bei Gesunden zu finden. Die Spezifität von IgM-Rheumafaktoren für eine RA liegt im ELISA-Testverfahren bei ca. 80%, die Sensitivität bei ca. 70% (Saraux 2002).

Als **Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)** werden (bislang) solche gegen cyclisches Citrullin (CCP), mutiertes (MCV) und nicht mutiertes (Sa) citrulliniertes Vimentin sowie gegen citrulliniertes Fibrinogen zusammengefasst, die auch eine weitgehende Kreuzreaktivität aufweisen (Ioan-Facsinay 2010). Über 90% der Untersuchungen zur Bedeutung der ACPA für die Diagnose und Prognose der RA basieren auf der Bestimmung von CCP-Ak (meist anti-CCP-2-Ak). Ob andere ACPA eine über die der CCP-Ak hinausgehende Bedeutung haben, ist bisher nicht geklärt, allerdings haben die neuen Klassifikationskriterien den Begriff ACPA gewählt (van der Linden 2009; Damjanovska 2010; Bang 2007; Syversen 2010; Luime 2010; Mathsson 2008; Innala 2008).

CCP-Ak sind für die Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (64–76%) wie der Rheumafaktor (64–86%), sie sind aber mit über 95% deutlich spezifischer als der (IgM-) Rheumafaktor (84–90%) (Nishimura 2007; Whiting 2010; Bas 2002; van Boekel 2002; Lindqvist 2005; van Gaalen 2004; Kastbom 2004; Berglin 2006; Nell 2005; Ronnelid 2005)

Der Nachweis von CCP-AK kann der klinisch manifesten RA um Jahre vorausgehen (Rantapaa-Dahlqvist 2003; Nielen 2004) und hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA. (Die Angaben zu der Odds-Ratio (OR) für CCP-Ak+ schwanken je nach untersuchtem Kollektiv (sehr frühe, frühe, undifferenzierte Arthritis) zwischen 58 und 8 gegenüber 29 bis 5,6 für den Rheumafaktor (Mjaavatten 2009; van Gaalen 2004; Symmons 2002; Young 2000) und die positive Likelihood-Ratio für die Entwicklung einer RA lag in den beiden o.g. Metaanalysen (Nishimura 2007; Whiting 2010) zwischen 21 und 13 für CCP-Ak gegenüber 5 bis 3 für den Rheumafaktor.

CCP-Ak sind bei früher RA auch ein Indikator für einen schwereren, insbesondere erosiv-destruierenden Verlauf (Nishimura 2007; Syversen 2008; Wolfe 1998; Emery 1995; Machold 1998). Eine Änderung des CCP-Ak Status ist bei etablierter Erkrankung selten und die Titerhöhe der CCP-Ak eignet sich nicht als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung der RA (Sanmarti 2007; Kastbom 2004; Ronnelid 2005).

Die Bestimmung weiterer Auto-Ak (z.B. ANA) dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluss anderer, klinisch manchmal ähnlich verlaufender rheumatischer Erkrankungen (z.B. Kollagenosen).

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Die Röntgenuntersuchung, insbesondere die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße (ggfs. mit Schrägaufnahmen), ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik bei RA. Das Vorliegen typischer erosiver Gelenkveränderungen in einem der Prädilektionsgelenke s. Erläuterung zu **Tab. 1**) ist schon alleine beweisend für eine RA (Aletaha 2010), aber kein Zeichen der *frühen* Phase (ERA). Auch eine aggressiv erosiv verlaufende RA benötigt für die Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen 6–24 Monate (Machold 2002; Sanmarti 2007). Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer ERA keinesfalls aus. Bei einer Beschwerdedauer von im Mittel 8 Wochen haben lediglich 13% der Patienten, bei denen sich später die Diagnose RA bestätigt, röntgenologisch nachweisbare Erosionen (Machold 2002).

Andere Methoden der Bildgebung wie Szintigraphie, Gelenksonographie (einschließlich Power-Doppler (PWD)) und Kernspintomographie erlauben zum Teil eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen (Sonographie, MRT), die bessere Darstellung von Knochenstoffwechseleränderungen (MRT, Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT) (Hetland

2009; Joshua 2007; Ostergaard 2008). Inzwischen gelten der Nachweis einer vermehrten Vaskularisierung in der proliferierten Gelenkschleimhaut in der PWD-Sonographie und der Nachweis eines gelenknahen Knochenödems in der MRT als früheste Zeichen noch reversibler struktureller Veränderungen der rheumatoiden Arthritis (Strunk 2010; Joshua 2006). Allerdings fehlen bisher Kriterien und Studien, die eine Nutzung von Gelenksonographie und Kernspintomographie für die Diagnosesicherung erlauben (Combe 2007).

2.4 Empfohlene Diagnostik

■ Tab. 1 Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Anamnese:	Körperliche Untersuchung:
<p>Schmerz</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?) ■ Morgensteife ≥ 60 Min ■ allgemeines Krankheitsgefühl bis hin zu subfebrilen Temperaturen 	<p>Schwellung > 2 Gelenke</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Differenzierung: Schwellung (RA verdächtig) oder knöcherne Auftreibung/Deformierung? ■ polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädilektionsregionen (HG, MCP, PIP, MTP) ■ Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen bedingt) ■ extraartikuläre Manifestationen (z.B. Rheumaknoten)

Klinisch richtungweisender Befund für die Verdachtsdiagnose RA:

- **Mehr als 2 betroffene Gelenke seit ≥6 Wochen,**
- **polyartikuläres symmetrisches Verteilungsmuster und**
- **Morgensteife ≥60 Minuten.**

Stellen Sie Patienten mit persistierenden Gelenkschwellungen (z.B. länger als 6 Wochen) in mehr als 2 Gelenken unter dem Verdacht auf eine frühe rheumatoide Arthritis einem Rheumatologen vor



Diese Empfehlung gilt unabhängig von den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten technischen Untersuchungen (■ Tab. 2), die der weiteren Diagnosesicherung dienen und ggfs. auch erst vom Rheumatologen veranlasst werden.

■ **Tab. 2** Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA. a) Laboruntersuchungen

Blutsenkung (BSG)	häufig erhöht bei der (unbehandelten) RA, aber unspezifisch (auch bei Anämien, anderen entzündlichen Erkrankungen)
C-reaktives Protein (CRP)	quantitativ genauer und schneller im Verlauf als die BSG, reflektiert besser die sog. Akut-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), ansonsten aber genauso unspezifisch wie die BSG.
Blutbild	bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normozytär, Thrombozytose)
IgM-Rheumafaktor (RF)	positiv bei 65–80 % der RA-Patienten; 55-85% bei ERA . Spezifität ca. 80% da auch bei Kollagenosen, Virushepatitiden, Malignomen und (selten, niedrig) auch bei Normalpersonen nachweisbar.
Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA)	hochspezifisch für die RA (>95%) und dabei genauso sensitiv (64-86%) wie der Rheumafaktor. Kann schon vor klinischer Manifestation einer RA positiv sein und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen (RA) und prädiktiv für einen erosiven Verlauf.
Urinuntersuchung	Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z.B. Kollagenosen)
Antinukleäre-Ak (ANA)	differentialdiagnostischer Hinweis für Kollagenosen (z.B. SLE), schwach positiv auch bei der RA oder Normalpersonen
Antineutrophilen-Cytoplasma-Ak (ANCA)	differentialdiagnostischer Hinweis für Vaskulitiden (z.B. M. Wegener)
HLA-B27	differentialdiagnostischer Hinweis für Spondyloarthritis
Harnsäure/Gelenkpunktat	Abgrenzung zur polyarthrikulären Gicht (selten) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)

Richtungsweisende Laborbefunde für die RA sind: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von Rheumafaktoren und/oder Nachweis von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (ACPA).

Bestimmen Sie bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis BSG, CRP, ACPA und Rheumafaktor



■ **Tab. 2** Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA. b) Bildgebung

Röntgen	Bei klinischem Verdacht auf eine RA dorsovlare Aufnahmen (ggfs. Schrägaufnahmen) von beiden Händen und Füßen. Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung.
Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tenovaginitiden, Erosionen. In der Hand des erfahrenen Untersuchers vor allem aufgrund ihrer Verfügbarkeit und einfacheren Durchführbarkeit eine wichtige Ergänzung des klinischen Befundes.
Szintigraphie	Nachweis und Verteilung von Zonen gesteigerten Knochenstoffwechsels unabhängig von deren Ursache (nicht spezifisch für RA). Indikationsstellung durch Rheumatologen.
MRT	Hochsensitive und hochauflösende Bildgebung zu Struktur und Funktion von Knochen, Gelenken, Sehnen und Muskeln. Kein Routineverfahren. Indikationsstellung durch Rheumatologen.

2.5 Prädiktionsmodell für eine frühe RA

Klinische Symptome		Serologie		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Synovitiden in mehr als 2 Gelenkregionen ■ Dauer >6 Wochen ■ Morgensteife ≥60 min 		RF +	CCP-Ak +	RF und CCP-Ak +
Wahrscheinlichkeit für persistierende Arthritis:	46%	71%	80%	92%
davon werden erosiv:	52%	78%	86%	95%

Diese Wahrscheinlichkeiten entstammen einem Prädiktionsmodell, welches in einer spezialisierten Ambulanz für Patienten mit früher Arthritis in den Niederlanden entwickelt wurde. Eingeschlossen waren Patienten, die von den betreuenden Hausärzten auf Grund von mindestens zwei der folgenden Symptome überwiesen worden waren: Gelenkschmerz, Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung der Gelenke. Alle Patienten wurden innerhalb von 2 Wochen nach Überweisung von einem Rheumatologen untersucht (Visser 2002). Es handelt sich also um eine Selektion von Patienten, welche einen Einfluss auf die (Prätest-) Wahrscheinlichkeiten hat, der nicht genau bestimmbar ist. Ohne jegliche Selektion sind die Prozentsätze deutlich geringer.

2.6 Diagnostischer Algorithmus

