

Reaktive Arthritiden

Diagnose und Behandlung

Die Suche nach Infektionen als Auslöser autoimmun-rheumatologischer Erkrankungen und insbesondere von chronisch-entzündlichen Arthritiden beschäftigt die medizinische Wissenschaft seit Langem. Im Lauf der letzten Jahrzehnte konnten nur wenige Arthritiden eindeutig mit einem infektiösen Agens in Verbindung gebracht werden: die septischen und die postinfektiösen oder reaktiven Arthritiden (ReA). In ihrer klassischen, mit dem HLA-B27-Antigen assoziierten Form werden Letztere der Gruppe der Spondylarthritiden zugeordnet. Ausgehend vom typischen klinischen Bild einer Oligo- oder Monarthrit werden im folgenden Artikel Diagnostik und Therapie der reaktiven Arthritiden aufgezeigt.

ADRIAN CIUREA

Obwohl einheitliche Diagnose- und Klassifikationskriterien der reaktiven Arthritiden fehlen und die Nomenklatur teilweise verwirrend ist (1), kann eine Definition zumindest versucht werden: Es handelt sich um sterile, immunvermittelte Gelenkentzündungen nach extraartikulären Infektionen mit bakteriellen Erregern, welche aus der Synovia nicht kultiviert werden können. Die Immunantwort wird entweder durch intra-artikuläre persistierende, sich langsam replizierende Bakterien und/oder durch immunogene bakterielle Antigene ausgelöst (2). Die frühere Unterscheidung zwischen postinfektiösen Arthritiden, bei denen bakterielle Komponenten im Synovium nachweisbar sind, und den reaktiven Arthritiden im engeren Sinn kann nicht mehr aufrechterhalten werden, da durch immer genauere Methoden auch bei Letzteren der

Nachweis bakterieller Strukturen am Ort der synovialen Entzündung teilweise möglich wurde.

Reaktive Arthritis und HLA-B27 – zwei unterschiedliche Formen

Die Bakterien, welche eine reaktive Arthritis auszulösen vermögen, sind in *Tabelle 1* angegeben. Diesbezüglich ist eine Einteilung in zwei unterschiedliche Formen sinnvoll, die insbesondere die genetische Assoziation mit dem HLA-B27-Antigen betrifft.

Die reaktiven Arthritiden nach urogenitalen Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* und gastrointestinalen Infektionen mit Enterokokken sind HLA-B27-assoziiert. Sie gehören zur Gruppe der Spondylarthritiden, da das Achsenskelett (Wirbelsäule und Iliosakralgelenke) ebenfalls involviert sein kann und Enthesitiden wie auch extra-muskuloskeletale Manifestationen vorliegen können (z.B. Konjunktivitis, Uveitis, Keratoderma blenorrhagicum, Erythema nodosum). Wichtig ist die Erkenntnis, dass auch bei dieser Form der reaktiven Arthritiden das HLA-B27-Antigen nur in 30 bis 80 Prozent der Fälle positiv ist. Als diagnostisches Kriterium ist die Bestimmung dieses Antigens somit nur in Einzelfällen hilfreich.

Zu den reaktiven Arthritiden, welche nicht mit dem HLA-B27-Antigen assoziiert sind, aber aus differenzialdiagnostischer und therapeutischer Sicht eine wichtige Rolle spielen, gehören insbesondere die entzündlichen Gelenkerkrankungen nach Infektionen mit Gonokokken, Borrelien und Streptokokken (*Tabelle 1*).

Das klinische Bild

Der typische Befund ist eine asymmetrische Oligo- oder Monarthrit an den unteren Extremitäten (2). Eine Erstmanifestation als Polyarthrit (über 5 Gelenke befallen) ist eher selten (< 20% der Fälle). Die Prognose ist üblicherweise sehr gut: Die Erkrankung verläuft in der Regel subakut über drei bis sechs Monate. Bei bis zu 20 Prozent der Patienten ist jedoch ein chronischer Verlauf zu verzeichnen. Bei der HLA-B27-assoziierten Form können zudem Enthesitiden, eine Sakroileitis oder eine Uveitis vorliegen. Bei Befall des Achsenskeletts (in etwa 30% der Fälle) haben die Rückenschmerzen einen charakteristischen «entzündlichen Charakter». Die Kriterien für einen entzündlichen Rückenschmerz sind in *Tabelle 2* angegeben (mindestens 2 Parameter erforderlich).

Tabelle 1: Bakterielle Trigger einer reaktiven Arthritis

Assoziation mit HLA-B27

- Chlamydia trachomatis/pneumoniae
- Salmonella
- Yersinia enterocolitica
- Shigella flexneri
- Campylobacter jejuni/fetus
- Clostridium difficile

keine Assoziation mit HLA-B27

- Brucella abortus/mellitensis
- Ureaplasma urealyticum
- Neisseria gonorrhoeae
- Gardnerella vaginalis
- Chlamydia pneumoniae
- Mycobacterium tuberculosis
- Borrelia burgdorferi
- Staphylococcus aureus
- Bartonella
- Leptospira
- β-hämolisierende Streptokokken

Tabelle 2: Parameter, welche am besten einen entzündlichen von einem mechanischen Rückenschmerz bei Patienten unter 50 Jahren unterscheiden

Für einen entzündlich bedingten Rückenschmerz spricht:

- Morgensteifigkeit über 30 Minuten
- Besserung der Schmerzen nach Bewegung, aber nicht in Ruhe
- schmerzbedingtes Aufwachen in der zweiten Nachthälfte
- alternierende Gesässschmerzen

Tabelle 3: Differenzialdiagnosen der reaktiven Arthritis

- septische Arthritis
- mono- oder oligoartikulärer Beginn einer häufig mit einem polyartikulären Befall einhergehenden Erkrankung (rheumatoide Arthritis, Kollagenose, Vaskulitiden)
- Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans, Psoriasisarthritis, enteropathische Arthritis)
- Kristallarthropathien (Gicht und Kalziumpyrophosphatarthropathie [Pseudogicht])
- andere: M. Paget, M. Sudeck, Osteonekrose, Löfgren-Syndrom bei Sarkoidose, Tumoren

Differenzialdiagnose und Abklärung

Eine Mono- oder Oligoarthritiden kann durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden (Tabelle 3). Die Wahrscheinlichkeit einer reaktiven Arthritis bei diesen Patienten beträgt um die 20 Prozent (4). In der Anamnese sollten folgende Aspekte gezielt nachgefragt werden: Reiseanamnese, Sexualanamnese, Durchfall, Dysurie, Infekt der Luftwege, Racheninfekt, Raynaud- oder Sicca-Symptomatik, Hautläsionen, Zeckenstich, Rückenschmerzen mit entzündlichem Charakter. Die wichtigste Differenzialdiagnose der reaktiven Arthritiden bleibt die septische Arthritis, welche äusserst rasch zu einer Gelenkdestruktion führen kann und mittels unverzüglicher

Gelenkpunktion und Synoviauntersuchung (Grampräparat und Kultur) ausgeschlossen werden muss.

Die Bestimmung der Entzündungsparameter im Blut (Blutsenkung, CRP, Leukozytenzahl) hilft bei der Differenzierung der Arthritis generell nicht, da diese meist erhöht sind. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit einer septischen Arthritis mit Zunahme der synovialen Leukozytenzahl und dem prozentualen Anteil der Granulozyten. Ist eine septische Arthritis bereits mit Antibiotika anbehandelt, kann der Nachweis des Erregers im Punktat mittels eubakterieller PCR noch gelingen.

Die Gonokokken-Arthritis sollte zu den septischen Arthritiden gezählt werden, auch wenn sie oft wegen der Schwierigkeiten, den Keim zu kultivieren, als reaktive Gelenkentzündung klassifiziert wird (5). Bei dringendem Verdacht (Anamnese, Hautläsionen im Sinne von Petechien, Papeln oder Pulsteln, purulenter Erguss) sollte auch bei negativer Synovialkultur eine PCR-Untersuchung im Punktat erfolgen.

Der Nachweis von Harnsäure- oder Kalziumpyrophosphatkristallen in der Synovia gibt Hinweise auf eine Gicht beziehungsweise Pseudogicht.

Weitere Abklärung bei reaktiver Arthritis

Bei einem mit einer reaktiven Arthritis vereinbarten klinischen Bild ist angesichts der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen (s.u.) eine PCR-Untersuchung auf Chlamydien im Morgenurin zu veranlassen, unabhängig davon, ob in der Anamnese eine Dysurie vorliegt oder nicht. Eine Chlamydien-PCR-Untersuchung kann auch in der Synovia veranlasst werden. Bei Positivität ist eine Abklärung und Therapie auch des Partners indiziert. Hingegen sind Enterobakterien als Ursache einer reaktiven Arthritis nach einem Infekt des Gastrointestinaltrakts serologisch zu suchen. Die Untersuchung ist nicht zwingend indiziert, da eine antibiotische Behandlung auch bei Positivität dieser Serologien (gleichzeitig sowohl IgG- als auch IgM- oder IgA-Antikörper erforderlich) in der Regel nicht empfohlen wird. Stuhlkulturen sind nur bei persistierender Diarrhö zu empfehlen. Eine Abklärung hinsichtlich einer allfälligen Poststreptokokken-Arthritis, welche wahrscheinlich einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen entspricht, ist nur bei einem vorangehenden Racheninfekt sinnvoll (Rachenabstrich, Anti-Streptolysin-Titer). Eine Borrelienserologie sollte aber veranlasst werden, auch wenn kein Zeckenstich oder ein Erythema chronicum migrans in der Anamnese eruierbar ist (6). Bestehen weitere Hinweise für eine Spondylarthritiden (insbesondere ein entzündlicher Befall der Ileosakralgelenke oder der Wirbelsäule), kann auf die Borrelienserologie jedoch verzichtet werden.

Behandlung

Kurzfristige antibiotische Behandlung der extraartikulären oder artikulären Infektion

Die urogenitale Infektion mit Chlamydia trachomatis ist eine Geschlechtskrankheit (7), sodass eine Behandlung unabhängig von der Anwesenheit einer Arthritis zwingend ist (Azithromycin 1 g p.o. als Einmaldosis oder Doxycyclin 100 mg 2 × täg-

Tabelle 4: Bakteriologische Erregerdiagnostik bei Verdacht auf reaktive Arthritis

- 1. keine Hinweise auf eine vorausgehende Infektion**
 - Borrelienserologie
 - Chlamydia-trachomatis-PCR im Morgenurin
 - PCR für Borrelien und Chlamydia trachomatis aus Synovia
- 2. vorausgehende Infektion**
 - a) *Urethritis/Zervizitis*
 - Borrelienserologie
 - Chlamydia-trachomatis-PCR im Morgenurin
 - PCR für Borrelien und Chlamydia trachomatis aus Synovia
 - b) *Diarrhö*
 - Borrelienserologie, allenfalls Enterobakterienserologie
 - Chlamydia-trachomatis-PCR im Morgenurin
 - Stuhlkultur bei persistierender Diarrhö oder serologischer Hinweis auf Salmonellen-Infektion
 - PCR für Borrelien und Chlamydia trachomatis aus Synovia
 - c) *respiratorischer Infekt*
 - Borrelienserologie und Chlamydia-pneumoniae-Serologie
 - Anti-Streptolysin-Titer bei Racheninfekt
 - Chlamydia-trachomatis-PCR im Morgenurin
 - PCR für Borrelien und Chlamydia trachomatis aus Synovia
 - d) *Zeckenstich/Erythema migrans*
 - Borrelienserologie
 - PCR für Borrelien und Chlamydia trachomatis aus Synovia

lich für 7 Tage). Um eine Reinfektion zu verhindern, ist auch die gleichzeitige Behandlung des sexuellen Partners oder der Partnerin notwendig. Die Therapie einer frischen urogenitalen Infektion mit Antibiotika vermindert das Risiko der Entwicklung einer reaktiven Arthritis. Hingegen konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die antibiotische Behandlung einer Diarrhö eine Auswirkung auf eine mögliche spätere Arthritis hat. Eine Lyme-Arthritis wird üblicherweise während vier Wochen mit oralen Antibiotika behandelt (z.B. Doxycyclin 2 × 100 mg/Tag oder Amoxicillin 3 × 500 mg/Tag). Die Behandlung kann bei ungenügendem Ansprechen um einen weiteren Monat erweitert werden. Sollte nach zwei Monaten keine wesentliche Besserung eingetreten sein, ist eine einmonatige intravenöse antibiotische Behandlung indiziert (Ceftriaxon 2 g/Tag i.v.). Patienten mit Gonokokkenarthritis müssen für eine intravenöse antibiotische Behandlung und zum Ausschluss systemischer Komplikationen (Endokarditis, Meningitis) hospitalisiert werden. Die intravenöse Therapie (z.B. Ceftriaxon 2 g/Tag) wird bis zum Abklingen der Symptome für zirka sieben Tage verabreicht und kann danach peroral (z.B. Cefixim 2 × 400 mg/Tag) für eine weitere Woche vervollständigt werden. Eine Partnertherapie ist auch hier erforderlich, wie auch die Suche nach Begleitinfektionen (Chlamydien, Lues). Eine Post-Streptokokken-Arthritis scheint nicht durch eine antibiotische Behandlung beeinflusst werden zu können. Allerdings ist eine Prophylaxe mit Penicillin oder Erythromycin

bei Penicillinallergie für zirka ein Jahr zu empfehlen, um weitere Streptokokkeninfektionen und eine mögliche Karditis zu verhindern.

Langzeitbehandlung mit Antibiotika

Bei den HLA-B27-assoziierten reaktiven Arthritiden hat sich eine Langzeitbehandlung mit Antibiotika, um die Dauer der Erkrankung zu reduzieren, bisher nicht etablieren können. Einzig im Fall der chlamydieninduzierten Arthritis konnte in einer Studie mit Lymeocyclin eine gewisse Besserung gezeigt werden, ein Resultat, welches aber in späteren Studien nicht bestätigt werden konnte. Die fehlende Wirkung der Antibiotika wird durch den veränderten metabolischen Zustand der persistierenden Organismen erklärt.

Basistherapien

Die Klassifizierung der HLA-B27-assoziierten reaktiven Arthritiden im Rahmen der Spondylarthritiden ist auch in Bezug auf die Behandlung der chronischen Form sinnvoll. Bei fehlender Besserung unter nichtsteroidalen Antirheumatika können im Akutstadium Steroide eingesetzt werden (vorzugsweise intraartikulär, da sonst hohe Dosen erforderlich sind). Eine konventionelle Basistherapie sollte bei persistierender Symptomatik nach drei bis sechs Monaten in Zusammenarbeit mit dem Rheumatologen evaluiert werden. Die am besten untersuchte Substanz bei dieser Indikation ist Sulfasalazin (2 g täglich). Auch Methotrexat oder Leflunomid sind gültige Alternativen. Eine gegen TNF-alpha gerichtete Behandlung ist angesichts der Möglichkeit einer zugrunde liegenden Infektion bisher nicht in kontrollierten Studien untersucht worden. Insbesondere bei therapieresistentem Befall des Achsenskelettes sollte sie jedoch vom Spezialisten in Betracht gezogen werden. ■

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Adrian Ciurea
Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
E-Mail: adrian.ciurea@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Dank: Ich danke Dr. Giorgio Tamborrini für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur:

1. Braun J. et al.: On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2185-2192.
2. Rhil M. et al.: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 1119-1137.
3. Toivanen P, Toivanen A.: Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 737-741.
4. Sieper J. et al.: Diagnosing reactive Arthritis: Role of clinical setting in the value of serological and microbiologic assays. *Arthritis & Rheum* 2002; 46: 319-327.
5. Bardin Th.: Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 201-208.
6. Puius Y.A.: Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation and management. *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22: 289-300.
7. Zeidler H. et al.: Chlamydia-induced arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 380-392.
8. Mackie S.L., Keat A.: Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology* 2004; 43: 949-954.