

# Reaktive Arthritiden – was gibt es Neues?

D. Frey, A. Tyndall

## Einführung und Nomenklatur

Arthritiden – «Gelenksentzündungen» – können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden: So zum Beispiel **nach Lokalisation** (grosse Gelenke – kleine Gelenke, symmetrisch–asymmetrisch, einzelne Gelenke («Oligoarthritis»), viele Gelenke («Polyarthritis»), in der Regel mehr als 5). Eine andere Einteilung wäre **nach zeitlichem Verlauf**: akut–chronisch (mehr als 6 bis 12 Wochen). Wieder anders kann **nach Ätiologie** eingeteilt werden (Tab. 1).

Als «**septisch**» wird eine **Arthritis bezeichnet**, wenn direkt aus dem entzündeten Gelenk vermehrungsfähige bakterielle Erreger kultiviert werden können, dies mit herkömmlichen Laborkulturmethoden. Das **unverzögliche Erkennen einer septischen Arthritis** im klinischen Alltag (durch Gelenkpunktion und Kultur des Punktes) ist unabdingbar, damit eine rasche (oft parenterale) antibiotische Therapie einen grösseren irreversiblen Gelenkknorpel-schaden abwenden kann. Dies ist nicht notwendig bei den reaktiven und postinfektiösen Arthritiden, die deshalb wiederum als solche zu diagnostizieren sind.

Der Begriff der «**reaktiven Arthritis**» wurde bis anhin für Gelenksentzündungen gebraucht, die sich nach oder parallel zu einem Infekt irgendwo im Körper **fern** des Infektfokus manifestieren. Bei reaktiven Arthritiden können definitionsgemäss mit herkömmlichen Kulturmethoden keine Erreger aus dem Gelenk kultiviert

werden, allenfalls aber mit aufwendigen Spezialmethoden (PCR von Synovialisgewebe) Erregermoleküle im Gelenk nachgewiesen werden. Von der reaktiven Arthritis wurde die «**postinfektiöse Arthritis**» abgegrenzt, die ebenfalls nach einem Infekt auftritt, bei der aber aus dem betroffenen Gelenk auch mit Spezialmethoden keine Bakterienteile isoliert werden können. **Den nicht-septischen Arthritisformen** ist gemeinsam, dass mit den herkömmlichen bakteriologischen Labormethoden keine Erreger aus den betroffenen Gelenken kultivierbar sind, jedoch bezüglich Nachweisbarkeit von Erregerantigenen im Gelenk ein Unterschied bestünde. Diese Unterteilung hat sich nun als künstlich erwiesen und kann nicht länger aufrecht erhalten werden. Für verschiedenste Erreger sind nach Infekten irgendwo im Organismus bakterielle Genomteile in Synovialzellen von Gelenken nachgewiesen worden (Tab. 2) [1]. Es stellt sich bei den nicht-septischen Arthritiden somit für den Wissenschaftler die Frage nach deren **pathogenetischen Mechanismen**, für den Kliniker die Frage nach einer adäquaten, raschen und kosteneffizienten **Diagnostik und Therapie**. Alle wünschen sich eine sinnvolle Nomenklatur [2].

## Zwei Formen reaktiver Arthritis?

Der Begriff der reaktiven Arthritis wurde vor einigen Jahrzehnten geschaffen, nachdem Enteritiden mit Salmonellen, Shigellen, Yersinien

**Tabelle 1. Einteilung der Arthritiden nach Grunderkrankung (auszugsweise).**

|                                        |           |                                                              |
|----------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Kollagenosen</b>                    | Beispiel: | Systemischer Lupus erythematoses<br>Primäres Sjögrensyndrom  |
| <b>Vaskulitiden</b>                    | Beispiel: | M. Wegener, Panarteriitis nodosa                             |
| <b>Rheumatoide Arthritis</b>           |           |                                                              |
| <b>Seronegative Spondarthropathien</b> | Beispiel: | Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)<br>Psoriasis-Arthritis |
| <b>Kristall-Arthropathien</b>          | Beispiel: | Gicht<br>Pseudogicht                                         |
| <b>Bakteriell-septische Arthritis</b>  | Beispiel: | Staphylokokken-Arthritis bei Sepsis                          |
| <b>Reaktive Arthritis</b>              | Beispiel: | Gonarthritis nach Salmonellen-Enteritis                      |
| <b>Postinfektiöse Arthritis</b>        | Beispiel: | Poststreptokokken-Arthritis nach Racheninfekt                |

Korrespondenz:  
Dr. med. Dieter Frey  
FMH Innere Medizin,  
Rheumatologie  
Schafgässlein 6  
CH-4058 Basel

[dieter.frey@hin.ch](mailto:dieter.frey@hin.ch)

und Campylobacter zu entsprechenden Gelenkentzündungen geführt hatten und später bei den derart Arthritis-befallenen Patienten die HLA-B27-Positivität ihres Genoms bekannt geworden war. Später fanden sich weitere Arthritis-induzierende Erreger, die jedoch **keine** Assoziation zum HLA-B27-Gen des infizierten Patienten zeigten. Somit könnte man eine **neue Unterteilung** in zwei Formen reaktiver (nicht septischer) Arthritis postulieren – eine HLA-B27-assoziiert, die andere nicht. Die Erreger der nicht-HLA-B27-assoziierten Gruppe können zusätzlich alle auch septische Arthritiden verursachen. Das theoretische und praktische Problem besteht darin, dass das Auftreten der so klassierten «HLA-B27-assoziierten Erregergruppe» nur in 27–90% mit dem tatsächlichen Vorkommen des Antigens in den betroffenen Patienten parallel geht [1]. Das Potential zur reaktiven Arthritis-Induktion variiert innerhalb derselben Bakterienspezies und unter verschiedenen Serotypen. Die (teure) Bestimmung des HLA-B27-Antigens bei einzelnen Patienten hilft also im Einzelfall bei reaktiven Arthritiden kaum weiter in der Diagnostik und kann höchstens als Risikofaktor für eine Chronifizierung im Verlauf betrachtet werden. Bei HLA-B27-Positivität des Patienten besteht wahrscheinlich **für beide** Erregergruppen ein höheres Risiko für eine **Persistenz der Arthritis** und einen **chronischen Verlauf**. Zusätzlich kann bei Erregern der HLA-B27-assoziierten Bakteriengruppe die Arthritis im Verlauf das klinische Bild eines **Morbus Reiter** annehmen mit begleitender zusätzlicher Urethritis und Konjunktivitis und entzündlichem Befall des Achsen skelettes (ISG-Arthritis). Die meisten reaktiven Arthritiden heilen nach Erstmanifestation über den Zeitraum eines halben Jahres aus, eine

Chronifizierung ist aber im Einzelfall das grosse klinische Problem.

## Pathogenese der reaktiven Arthritis

Auch totes Bakterienmaterial scheint reaktive Arthritiden auslösen zu können, so nach Impfungen mit abgetöteten Salmonellen und rekombinantem Hepatitis-B-Virusprotein. Reaktive Arthritiden sind experimentell Antigen-induzierten Arthritis-Modellen beim Tier ähnlich mit zuerst systemischer Sensibilisierung und dann Entstehung von Arthritis nach intraartikulärer Antigen-Reexposition. Beim Menschen ist anzunehmen, dass sich nach einem Systeminfekt mit einem Erreger eine natürliche Immunität auf das Antigen entwickelt, dieses dann zu Teilen aus der Blutzirkulation via Phagozytose und Makrophagen oder als Immunkomplex in die als Filter wirkende Gelenks synovialmembran gelangt. Dort findet eine Antigenerkennung und eine CD4-T-Zell-Aktivierung statt mit klinischer Arthritis. Diese chronifiziert, sofern das Antigen aus Reservoirs im Körper kontinuierlich oder wiederholt in Schüben immer wieder nachgeliefert wird. Für Yersinien scheint sich ein solches Reservoir in der Submukosa des Darmes zu befinden. Für die HLA-B27-assoziierte Erregergruppe sind die molekularen Mechanismen weitgehend unklar, nebst der geschilderten CD4-T-Zell-Aktivierung sind möglicherweise noch CD8-T-Zell-assoziierte zytotoxische Mechanismen zusätzlich wirksam.

## Diagnostische Beurteilung und Abklärung in der Klinik

Die jährliche Inzidenz der reaktiven Arthritis beträgt 1 auf 2000–3000 Einwohner. Meist sind junge Erwachsene betroffen, Männer gleich häufig wie Frauen. **Die diagnostische Abgrenzung zu einer septischen Arthritis ist in jedem Einzelfall ein Muss**, deren klinische Merkmale (perakute intensive Gelenkschmerzen mit Überwärmung, Fieber, AZ-Verminde rung) sind aber nicht zuverlässig.

Bei akuten Mono- und Oligoarthritiden (Oligo = wenige, definitionsgemäss weniger als 5 Gelenke) empfiehlt sich immer als erster Schritt eine Gelenkpunktion. Damit können meistens Kristallarthropathien (Gicht, Pseudogicht) unterschieden werden von septischen Arthritiden und von reaktiven Arthritiden, wenn auch ein positiver Kristallnachweis allein eine septische Arthritis nicht ausschliesst. Die Entzündungszeichen im Blut (Blutsenkung, C-reaktives Protein, Leukozytenzahl) sind in allen Fällen meist erhöht und helfen bei der Differenzierung

**Tabelle 2. Bakterielle Erreger, die reaktive Arthritiden auslösen können (nach [1]).**

| Patienten: HLA-B27-Genom-assoziiert |                    | Patienten: HLA-B27-Genom-Assoziation nicht nachgewiesen |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|
| Campylobacter                       | jejuni             | Borrelien                                               |
|                                     | fetus              | Brucellen                                               |
|                                     | lari               | Haemophilus                                             |
| Chlamydia                           | trachomatis        | Hafnia                                                  |
|                                     | pneumoniae         | Leptospiren                                             |
|                                     | psittaci           | Mykobakterien                                           |
| Clostridium                         | difficile          | Neisserien                                              |
| Salmonella                          | alle               | Staphylokokken                                          |
| Shigella                            | flexneri           | Streptokokken                                           |
|                                     | sonnei (?)         | Ureaplasma                                              |
| Yersinia                            | enterocolitica     | Vibrio                                                  |
|                                     | Pseudotuberculosis | Viren, Pilze, Parasiten                                 |

ebenfalls nicht mit Zuverlässigkeit. Im Einzelfall kann die Unterscheidung zwischen septischer und reaktiver Arthritis schwierig sein. Einzig die Leukozytenzahl im Punktat gibt Anhaltspunkte zusammen mit dem negativen bakteriologischen Direktpräparat und der (erst später eine Aussage liefernden) Kultur. Bei reaktiven nicht septischen Arthritiden finden sich die Leukozytenzahlen oft unter 20000/ $\mu$ L, bei septischen Arthritiden meist darüber und der Anteil der Granulozyten dabei über 80%. Bei Gonokokken-Arthritiden ist zu beachten, dass die Erreger auf dem Transportweg inaktiviert werden können, somit ein falsch-negatives Kulturresultat folgt. Bei entsprechendem klinischem Verdacht (Sexualanamnese) ist das Kulturmedium und der (rasche) Transport mit dem entsprechenden Labor zu koordinieren. Ist die Existenz einer reaktiven Arthritis gesichert, erfolgt die weitere Abklärung primär je nach klinischem Befallsmuster und begleitenden Symptomen (Tab. 3), wobei im Bewusstsein gehalten werden sollte, dass es viele Überlappungen und atypische Symptomkonstellationen gibt. Bei **Polyarthritiden** wird für die Erfassung von (häufigen) Poststreptokokken-Arthritiden die Durchführung eines Rachenabstrichs mit Kultivierung empfohlen sowie die Bestimmung von Antistreptokokken-Antikörpern im Blut (Antistreptolysin-O-Titer «AST» und DNase-B-Anti-

körper = Antistreptodornase-Titer «ASD» [veränderungssensibler]). Im weiteren ist bei Polyarthritiden an Parvovirusinfekte und andere Viren (Röteln, Hepatitis B und C, Entero- und Herpesviren) zu denken. Bei **Oligoarthritiden** mit entsprechender Sexualanamnese ist eher ein Chlamydien-Infekt zu suchen: Routinemässig kann der Erreger mit PCR im Morgenurin erfasst werden. Eine Borrelienserologie ist auch ohne Hautläsion indiziert, handelt es sich dabei doch um einen unbehandelt eventuell folgeschweren Infekt.

## Therapie

Die Datenlage zur antibiotischen Behandlung reaktiver Arthritiden ist verbesserungswürdig. Bislang konnte nicht gezeigt werden, dass eine entsprechende antibiotische Behandlung die Schubdauer verkürzt respektive einer Chronifizierung der Arthritis vorbeugt. Einzig bei der Chlamydien-induzierten reaktiven Arthritis (Doxycyclin 2 $\times$ 100 mg über 7 Tage oder Azithromycin 1 g Einmaldosis) sowie bei der Borreliose, bei Parasiten und pharyngealen Streptokokkeninfekten (nur beta-hämolytische Gruppe A) wird eine Erregerelimination angestrebt. Beim letzteren Streptokokkentyp wird die Behandlung empfohlen auch wegen der

**Tabelle 3. Klinik und Abklärung häufiger reaktiver Arthritiden nach Begleitsymptomen und Gelenk-Befallsmuster.**

| Begleitsymptome                                                       | ⇒ Bestimmen von                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durchfall (eventuell nur anamnestisch vor einigen Wochen)             | Stuhl-Bakteriologie (Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter)                     |
| Dysurie, Wechsel des Sexualpartners                                   | Urin PCR auf Chlamydien                                                                    |
| Schluck-Beschwerden                                                   | Rachen-Abstrich, Streptokokken-Antikörper (AST, ASD)                                       |
| Zeckenbiss, Hautläsion                                                | Borrelien-Serologie, evtl. PCR aus Punktat                                                 |
| Gelenk-Befallsmuster                                                  | ⇒ Ätiologie                                                                                |
| <i>Peripher-polyarthritisch</i>                                       | <b>Reaktiv-viral</b><br>(DD beginnende Rheumatoide Arthritis, System. Lupus erythematodes) |
| <i>Oligoarthritisch v.a. untere Extremitäten (besonders Knie) mit</i> |                                                                                            |
| Psoriatischen Hautsymptomen                                           |                                                                                            |
| Balanitis, Uveitis                                                    |                                                                                            |
| Sehnenansatzschmerzen                                                 |                                                                                            |
| Entzündlichen Rückenschmerzen                                         |                                                                                            |
| Chronisch-entzündlicher Darmerkrankung                                |                                                                                            |
| Obigen Symptomen bei nahen Verwandten                                 | <b>HLA-B27-assozierte Erregergruppe</b>                                                    |
| Mit /ohne Zeckenbiss und /oder Hautläsion                             | <b>Lyme-Arthritis</b>                                                                      |

## Quintessenz

- Reaktive Arthritiden sind Gelenkentzündungen nach oder parallel zu einem Infekt anderswo im Organismus.
- Unter den verantwortlichen Keimen verursacht die eine Erregergruppe (u.a. Darmkeime und Chlamydien) bei Patienten mit HLA-B27-Antigen gehäuft eine reaktive Arthritis, die andere Erregergruppe (u.a. Gram-positive Kokken) kann auch für septische Arthritiden verantwortlich sein.
- Eine Chronifizierung der Arthritis erfolgt bei der ersten Gruppe gehäuft dann, wenn beim Patienten eine genetische Disposition vorhanden ist (HLA-B27-Antigen vorhanden).
- Nur bei Chlamydien, Streptokokken, Borrelien und Parasiten scheint eine antibiotische Behandlung und Erregerelimination bei reaktiver Arthritis sinnvoll.

noch in Diskussion stehenden möglichen Gefahr endokarditischer Veränderungen im späteren Verlauf ähnlich wie beim Rheumatischen Fieber. Diesbezüglich empfiehlt sich eine echokardiographische Verlaufskontrolle 6 Wochen nach Arthritis-Beginn. Eine antibiotische Langzeit-Prophylaxe hat bei Streptokokken – in Analogie zum Rheumatischen Fieber – mit rezidivierenden Manifestationen ihren Stellenwert, der aber auch noch genauer zu klären ist [3]. Die Arthritis wird lokal behandelt durch Gelenkpunktion, eventuell Steroidinstillation, bei Mehrgelenksbefall und Chronifizierung allenfalls systemisch in erster Linie mit Methotrexat, wozu Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie erhältlich sind.

## Literatur

1 Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999;58:737–41.

2 Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire. *J Rheumatol* 2000;27:2185–92.

3 Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:300–5.