

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der initial ein oder mehrere Gelenke von einer Entzündung der Gelenkschleimhaut, der Synovitis, betroffen sind. Die Erkrankung verläuft schubweise progredient und kann sich in späteren Stadien auch multisystemisch (z. B. unter Beteiligung des Herzkreislaufsystems) manifestieren. Unbehandelt führt die RA, auch nach kurzer Erkrankungszeit, durch Gelenkzerstörungen bzw. -deformationen zu chronischen Schmerzen, zu schweren körperlichen Einschränkungen des Patienten bis hin zur Invalidität und zu einer verminderten Lebenserwartung. Eine schnelle Diagnose und ein umgehender Beginn der Therapie sind daher entscheidend für eine Remission und können dem Patienten ein beschwerdefreies Leben ermöglichen.

Die Ursachen der RA sind noch nicht eindeutig geklärt. Zu den bekannten Risikofaktoren, die die Entstehung einer RA begünstigen können, zählen das weibliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, Rauchen, Übergewicht und Parodontitis. Vermutet wird eine multifaktorielle Ätiologie, bei der eine Kombination aus einer genetischen Prädisposition und erworbenen Risikofaktoren zu einer gestörten immunologischen Selbsttoleranz führen. Die resultierenden Autoantikörper sind bereits Jahre vor den ersten Symptomen im Blut nachweisbar. Das Frühstadium der RA ist jedoch wenig charakteristisch, da zu

diesem Zeitpunkt oft nur eine schwache und wenig ausgeprägte Symptomatik vorliegt. Die Diagnose der frühen RA erfolgt neben der ausführlichen Anamnese nach den Empfehlungen der *European League against Rheumatism* (EULAR) und des *American College of Rheumatology* (ACR). Diese umfassen verschiedene Klassifikationskriterien wie Gelenkbeteiligung, Symptombdauer, Serologie und Entzündungsparameter.

Mit einer Prävalenz von ca. 0,9 bis 1,2 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland ist RA die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung (ERE). Die differentialdiagnostische Fragestellung ERE ist daher im hausärztlichen Bereich relativ häufig zu finden. Die Herausforderungen liegen hierbei neben der heterogenen Symptomatik auch in dem wellenförmigen Verlauf der Erkrankung. Deshalb ist eine frühzeitige Abklärung, Diagnosesicherung und, wenn möglich in Absprache mit einer Rheumatologin oder einem Rheumatologen, ein umgehender Therapiebeginn wichtig. Den Empfehlungen der Leitlinien folgend, sollte nach Möglichkeit eine fachspezifische Versorgung innerhalb von sechs Wochen erfolgen und möglichst innerhalb von drei Monaten nach Auftritt der Symptome eine intensive Therapie mit *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) begonnen sowie zur Anpassung der Medikation regelmäßig überwacht werden.

➤ **Anti-citrullinierte Protein-Antikörper (ACPA):** Zu den Zielantigenen dieser Autoantikörper zählen unter anderem cyclische citrullinierte Peptide (CCP) und mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV), wobei für die RA-Diagnostik zumeist CCP-Antikörper eingesetzt werden. ACPA sind hochspezifisch für RA und mitunter schon Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome im Blut nachweisbar. ACPA lassen sich häufig bei einer RF-negativen RA nachweisen und dienen der RA-Diagnosesicherung. Sie haben einen hohen prognostischen Wert, sind aber nicht für die Verlaufskontrolle geeignet, da der ACPA-Titer nicht die Krankheitsaktivität widerspiegelt. Es können auch bei ca. 1 bis 2 % der gesunden Bevölkerung ACPA-Antikörper auftreten. Ohne begleitende arthritische Beschwerden ist keine Indikation für eine RA-Therapie gegeben, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer RA. Für eine rationelle Labordiagnostik ist die Bestimmung der ACPA individuell abzuwägen und kann bei Bedarf im Labor nachgemeldet werden, wenn sich gemäß den ACR/EULAR-Kriterien kein eindeutiges Bild ergibt.

➤ **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG):** Die Blutsenkungsgeschwindigkeit gibt die Distanz an, die Erythrozyten innerhalb von einer Stunde in einer Blutprobe absinken. Dieser unspezifische Suchtest wird bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen wie Autoimmun- oder Infektionserkrankungen eingesetzt. Erhöhte Werte lassen auf eine Dysproteinämie (pathologische Änderung der Proteinzusammensetzung, z. B. durch ein erhöhtes Vorkommen von Akute-Phase-Proteinen) schließen und weisen, wie auch beim CRP, auf eine akute Entzündungsreaktion hin. Die Akute-Phase-Reaktion wirkt sich bei der BSG jedoch später als beim CRP aus. Eine Erhöhung der Werte lässt sich hier erst nach 24 bis 48 Stunden feststellen, so dass kurzfristige Infektionen keinen Einfluss auf den BSG-Wert haben.

➤ **C-reaktives Protein (CRP):** Das C-reaktive Protein ist ein Plasmaprotein, das in der Leber gebildet wird und zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen zählt. Wie die BSG ist CRP ein unspezifischer Parameter für Entzündungsprozesse, dessen Konzentration im Blut bei akuten entzündlichen Prozessen aber bereits innerhalb von vier bis sechs Stunden deutlich ansteigt. Es ist zu beachten, dass bei etwa 15 % der gesunden Bevölkerung eine Erhöhung des CRP-Wertes auftreten kann.

➤ **Rheumafaktor (RF):** Rheumafaktoren sind Autoantikörper, die sich gegen Epitope der Fc-Abschnitte von IgG-Antikörpern richten. Sie finden sich bei 1/3 der an RA Erkrankten, sind jedoch nicht spezifisch für RA. Auch bei Infektionserkrankungen, Neoplasien oder weiteren Autoimmunerkrankungen und bei bis zu 5 % der gesunden Bevölkerung können sie nachgewiesen werden. Erhöhte Werte treten insbesondere mit zunehmendem Alter auf. RF liegen als Antikörper-Isotypen IgM, IgE, IgG und IgA vor. In der Regel ist die Bestimmung des IgM-Isotyps für die RA-Diagnostik ausreichend, da dieser von den RF-Isotypen mit 65 bis 80 % am häufigsten bei RA-Patienten oder -Patientinnen nachweisbar ist.

KLINISCHE FRAGESTELLUNG

Symptome mit Verdacht auf rheumatoide Arthritis:

- › Gelenkentzündung (Synovitis) an 1 bis 10 kleinen Gelenken (inklusive Gelenkschwellung und/oder -schmerz)
- › Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten (z. B. Schuhe binden, Aufstehen)
- › Dauer der Symptome mehr als sechs Wochen

Weitere mögliche Symptome:

- › Kraftlosigkeit in den Händen
- › Morgensteifigkeit über eine Stunde anhaltend
- › allgemeines Krankheitsgefühl (Müdigkeit, Erschöpfung, leichte Temperaturerhöhung)

Die Diagnose einer RA erfolgt vorrangig über die klinische Symptomatik und Anamnese. Für die Diagnose der klinisch heterogenen frühen RA können gemäß der ACR/EULAR-Kriterien zusätzlich Laborparameter einbezogen werden. Weitere Informationen dazu sind im Beileger I „Klinische Parameter der ACR/EULAR-Kriterien“ zu finden.

VORGEHENSWEISE

Vor der Durchführung einer Labordiagnostik sollten andere Ursachen einer Synovitis ausgeschlossen werden. Bei degenerativen Gelenkerkrankungen können ebenfalls Entzündungszeichen auftreten. Jedoch sind bei einer aktivierten Arthrose die Beschwerden in der Regel belastungsabhängiger. Hierbei sollte auch beachtet werden, dass sich eine RA der Arthrose aufpfropfen kann und beide Erkrankungen gleichzeitig vorliegen können. Es wird dann von einer sogenannten Ppropfarthritis gesprochen, die häufiger bei Frauen um das 50. Lebensjahr auftritt. Aber auch postinfektiöse Arthriden, ausgelöst durch z. B. Parvovirus B19, Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasmen, Yersinien, Chikungunyavirus oder eine posttraumatische/degenerative Genese der Synovitis sollten in Erwägung gezogen und bei entsprechenden anamnestischen/klinischen Hinweisen ggf. ausgeschlossen werden.

Hinweis: Mit dem folgenden diagnostischen Ablauf werden mögliche Kollagenosen und Spondyloarthritiden mit peripherer Manifestation, z. B. Psoriasisarthritis nicht abgedeckt. Daher ist die Labordiagnostik immer im Kontext der Anamnese und Klinik zu beurteilen.

BASISDIAGNOSTIK

Zu Beginn der laboratoriumsmedizinischen Differentialdiagnostik zur Abklärung einer über sechs Wochen bestehenden Synovitis sollte die Bestimmung der Parameter der ACR/EULAR-Klassifikationskriterien „Serologie“ und „Akute-Phase-Parameter“ erfolgen. Für das Klassifikationskriterium „Serologie“ werden die Titer der RA-assoziierten Autoantikörper Rheumafaktoren (RF) und/oder Anti-citrullinierte Protein-Antikörper (ACPA) bestimmt. Die Ergebnisse können die diagnostische Sicherheit erhöhen, wenn Anamnese und klinischer Befund allein für das Stellen einer RA-Diagnose nach ACR/EULAR-Kriterien nicht ausreichen. In der Basisdiagnostik wird der Titer des RF vorwiegend über den IgM-Isotyp im Serum bestimmt. Mit einer Sensitivität von über 60 % macht der Nachweis von IgM-RF im Blut eine RA-Diagnose wahrscheinlicher. Jedoch sind RF aufgrund einer geringen Spezifität von 79 %, gerade im niedrigtitrigen Bereich und in einem frühen Krankheitsstadium, ein eher unspezifischer Parameter für die RA. Abhängig von der Anamnese und klinischen Symptomatik kann daher zusätzlich der ACPA-Titer gemessen werden, der eine ähnliche Sensitivität aufweist, aber deutlich spezifischer (96–98 %) als der RF ist und der Diagnosesicherung, z. B. bei Unklarheiten im ACR/EULAR-Score, dient. ACPA und RF können sich daher in der RA-Diagnostik ergänzen.

Für das Kriterium „Akute-Phase-Parameter“ werden die unspezifischen Entzündungsmarker Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) eingesetzt. Beide Laborwerte ergänzen sich, da sie unterschiedliche Aspekte der Entzündungsreaktion widerspiegeln.

Ist der Befund der Entzündungsparameter positiv und mindestens einer der RA-assoziierten Antikörper stark positiv, so ist unter der

Voraussetzung des Auftretens einer Synovitis an ein bis zehn kleinen Gelenken und einer Symptombdauer von über sechs Wochen von einer seropositiven RA auszugehen. Die Diagnose einer RA ist dabei am wahrscheinlichsten, wenn die Befunde beider Autoantikörper positiv ausfallen (positiver prädiktiver Wert: 98 %). Da ein positiver Befund der Autoantikörper, insbesondere von ACPA, mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung assoziiert ist bzw. als Risikofaktor für einen schweren persistierenden Verlauf gilt, sollte nach Diagnosestellung frühzeitig eine Behandlung mit einem DMARD eingeleitet werden. Häufig kann dies hausärztlich geschehen, bei diagnostischer oder therapeutischer Unsicherheit sollte jedoch in fachärztliche Mitbehandlung überwiesen werden. Fällt der Befund der Entzündungsparameter positiv und mindestens einer der RA-Autoantikörper schwach positiv aus, ist eine seropositive RA weiterhin möglich. Auch bei einer geringen Symptomatik ist hier eine frühzeitige (differentialdiagnostische) Abklärung durch die Rheumatologin oder den Rheumatologen ggf. über weitere serologische Marker erforderlich (siehe Abschnitt „Weiterführende Diagnostik“).

Bei unauffälligen Befunden der RA-Autoantikörper (negativer prädiktiver Wert: 92,5 %) und Entzündungsparameter ist eine RA unwahrscheinlich, schließt jedoch das Vorliegen einer RA nicht aus. Eine der schwierigsten Diagnosen ist die seronegative RA. Diese Form der RA wird häufig erst spät erkannt und therapiert. Daher sollte nach sechs bis zwölf Wochen bei Beschwerdepersistenz die Diagnostik wiederholt oder ergänzt werden. Bei unklarer Einschätzung ist für die weiterführende Diagnostik eine entsprechend fachärztliche Überweisung notwendig. Werden bei Patientinnen oder Patienten neu aufgetretene Gelenkschwellungen festgestellt und liegt innerhalb von sechs Wochen keine gesicherte Diagnose vor, sollte daraufhin nach Möglichkeit binnen zwei Wochen eine Rheumatologin bzw. ein Rheumatologe konsultiert werden.

WEITERFÜHRENDE DIAGNOSTIK

Falls keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, aber Hinweise auf einen Entzündungsprozess vorliegen, ist eine Bestimmung der Antinukleären Antikörper (ANA) über einen indirekten Immunfluoreszenztest auf HEp-2-Zellen sinnvoll. Ein positiver Befund ist hauptsächlich mit Kollagenosen (chronisch-entzündliche Bindegewebserkrankungen, z. B. systemischer Lupus erythematoses, SLE) assoziiert. Daher sollten ANA nur bei Hinweisen auf eine Systemerkrankung mit gleichzeitiger Beteiligung anderer Organe (z. B. Haut, Muskulatur, Nieren) bestimmt werden.

Weitere Seromarker sind antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA; PR3-AK und MPO-AK im ELISA), die eine differentialdiagnostische Abklärung von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis) ermöglichen.

Darüber hinaus kann der molekulargenetische Nachweis der HLA-B27-Variante des HLA-B-Gens ein differentialdiagnostischer Hinweis auf Spondyloarthritiden, d. h. Arthritiden, die besonders die Gelenke der Wirbelsäule betreffen, sein.

Einen Überblick über die weiteren möglichen Differentialdiagnosen zu einer RA gibt Tabelle 2 "Differentialdiagnosen RF/ACPA-positive und RF/ACPA-negative rheumatoide Arthritis" (Beileger II).

WEITERE EMPFEHLUNGEN

PRÄANALYTIK

ACPA und RF: Der Probentransport ist für die Bestimmung von ACPA und RF zeitunkritisch, da beide Autoantikörper bis zu zehn Tage bei Raumtemperatur stabil sind.

BSG und CRP: Bei der Bestimmung der BSG über Citratblut sollte die Messung spätestens zwei Stunden nach der Blutentnahme erfolgen. Für das BSG-Blutentnahmeröhrchen gilt: Das korrekte Mischungsverhältnis zwischen Blut und Citratlösung ist durch das Auffüllen des Röhrchens bis zum markierten Füllvolumen unbedingt einzuhalten (Mischungsverhältnis 1:5). Eine Temperaturerhöhung der Probe sollte vermieden werden. Die Halbwertszeit für CRP beträgt 13 bis 16 Stunden. Bei längerer Lagerung oder Transport sollte daher auf eine Kühlung bei 4 °C (bis zu 72 Stunden) oder -20 °C (sechs Monate) geachtet werden. Lipämische oder hämolytische Proben sollten nicht für die Messung genutzt werden.

VERLAUFSKONTROLLE UND MEDIKAMENTEN-MONITORING

Die Krankheitsaktivität im Verlauf einer RA sollte regelmäßig kontrolliert und erfasst werden. Für die Laborverlaufskontrolle der aktuellen Krankheitsaktivität zur medikamentösen Anpassung der Behandlung sollten die Entzündungsparameter CRP bzw. BSG im Kontext von Kompositcores (z. B. DAS28 – *Disease Activity Score*) verwendet werden. Die Konzentration der Entzündungsmarker korrelieren hierbei mit der Krankheitsaktivität. Diese unspezifischen Parameter können auf verschiedene Entzündungsprozesse im Körper hindeuten und müssen daher im Zusammenhang mit dem klinischen Bild gesehen werden.

ACPA hat einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert, ist jedoch nur für die Erstdiagnostik und nicht für die Verlaufskontrolle geeignet, da der ACPA-Titer nicht die Krankheitsaktivität widerspiegelt und eine Änderung des Antikörperstatus im Verlauf der Erkrankung selten ist. ACPA sollte daher nur einmal im Krankheitsfall bestimmt werden.

Die Dokumentation des Krankheitsverlaufs zu Beginn der RA sollte in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität mindestens alle ein bis drei Monate erfolgen. Neben der Krankheitsaktivität sollte auch die medikamentöse Therapie überwacht und auf Nebenwirkungen kontrolliert werden. Aktuelle Empfehlungen der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.) zur Medikation der RA mit den dazugehörigen Laboruntersuchungen wie z. B. Blutbild, Leber- und Nierenwerte, die im Rahmen der jeweiligen medikamentösen antirheumatischen Therapie erforderlich sind, können auf der DGRh-Internetpräsenz eingesehen werden.

Ein Literaturverzeichnis ist
online verfügbar unter:
<https://www.kbv.de/845230>

KLINISCHE PARAMETER DER ACR/EULAR-KRITERIEN

Zur Diagnose einer (frühen) RA werden die ACR/EULAR-Empfehlungen herangezogen, basierend auf der Bewertung von klinischen Kriterien und labordiagnostischen Parametern. Die Klassifikationskriterien, die keinen Diagnosekriterien entsprechen aber unterstützend hilfreich sind, sollten auf alle Patientinnen und Patienten angewandt werden, welche mindestens eine Gelenkschwellung aufweisen, die nicht durch eine andere Ursache erklärbar ist. Mit Hilfe eines Punktesystems werden diesbezüglich die Klassifikationskriterien (Anzahl der geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenken, RA-assoziierte Antikörper, Entzündungsparameter und Symptombdauer) bewertet und resultierend aus einem Wert von mindestens sechs von maximal zehn Punkten eine RA-Diagnose abgeleitet (siehe Tabelle 1 „ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die RA“). Bei der Berechnung des Scores gilt für jede Kategorie die Antwort mit dem höchsten Punktwert.

Charakteristisch für RA ist eine häufig symmetrisch auftretende Gelenkschwellung der kleinen und mittleren Gelenke. Die kleinen Gelenke umfassen die Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) 1–5; Zehengrundgelenke (MTP) 2–5, Großzehenmittelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Nicht für die Bewertung nach ACR/EULAR relevant sind Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP), da eine Schwellung/Druckschmerz dieser Gelenke oft mit einer Arthrose im Zusammenhang steht. Selten können auch mittlere oder große Gelenke betroffen sein (Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke). Bei der Spätmanifestation der RA ab dem 60. Lebensjahr sind hingegen oft größere Gelenke, z. B. Schultern, Knie, betroffen.

GELENKSCHWELLUNG/ DRUCKSCHMERZ	SEROLOGIE	AKUTE-PHASE-PARAMETER	SYMPTOMDAUER	PUNKTE
≤ 1 (mittel)großes Gelenk	RF & ACPA negativ	CRP & BSG normal	< 6 Wochen	0
2–10 (mittel)große Gelenke	–	CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1–3 kleine Gelenke	RF oder ACPA niedrig positiv	–	–	2
4–10 kleine Gelenke	RF oder ACPA hoch positiv	–	–	3
> 10 Gelenke; ≥ 1 kleines	–	–	–	5

Tabelle 1: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die RA (nach der S3-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, Definitionen siehe S3-Leitlinie)

BEILEGER II

DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Fingerpolyarthrose (CAVE «Pfropfarthritis» bei vorbestehender Arthrose)

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Gruppe der Spondyloarthritiden

- › Psoriasisarthritis
- › ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
- › reaktive Arthritis
- › enteropathische Arthritis
- › andere Spondyloarthritiden

Gruppe der Kollagenosen

- › systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- › Sjögren-Syndrom
- › Polymyositis/Dermatomyositis
- › systemische Sklerose
- › Sharp-Syndrom (Mischkollagenose)
- › andere Kollagenosen

infektiös/parainfektiös

- › viral, z. B. Ringelröteln (Parvovirus B19-Infektion), Röteln, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV
- › bakteriell, z. B. Borreliose (kann auch zu einer Tenosynovitis führen)
- › septische Arthritis

Gruppe der Vaskulitiden

- › Riesenzellerarteriitis
- › Takayasu-Arteriitis
- › Panarteriitis nodosa
- › ANCA-assoziierte Vaskulitiden
 - Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (früher Morbus Wegener)
 - eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (früher Churg-Strauss-Syndrom)
- › Kryoglobulinämie
- › Purpura Schönlein-Henoch (PSH)
- › Morbus Behçet
- › andere Vaskulitiden

Gruppe der Kristallarthropathien

- › Gicht
- › Chondrokalzinose («Pseudogicht»)
- › andere Kristallarthropathien

Hämochromatose

somatoforme Schmerzstörungen

- › Fibromyalgie
- › somatisierte Depression

juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

adulter Morbus Still

Sarkoidose

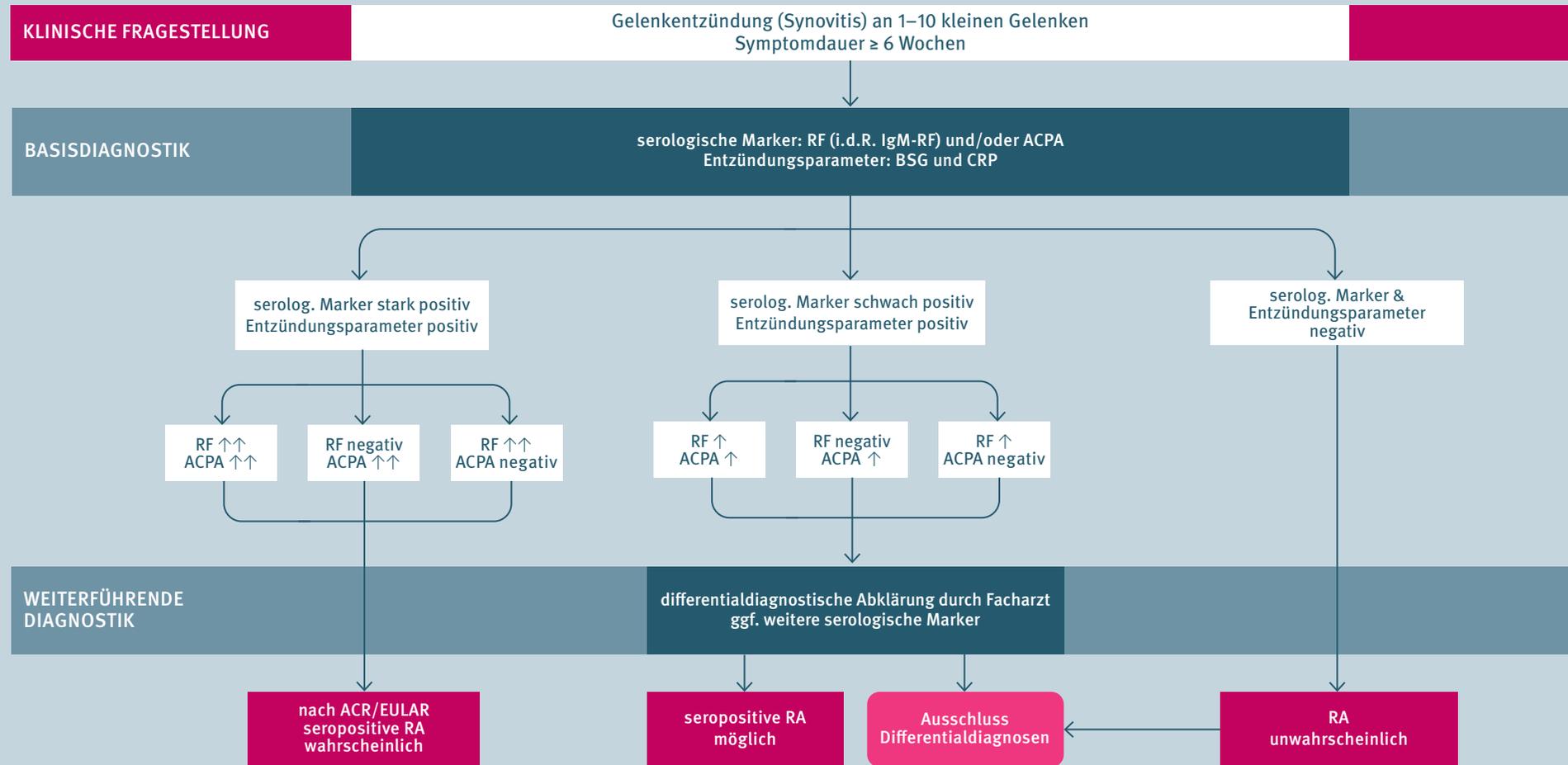
Paraneoplasien (z. B. Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom = Hypertrophe Osteoarthropathie)

Trauma

komplexes regionales Schmerzsyndrom (*Complex Regional Pain Syndrome* CRPS, früher Morbus Sudeck)

Tabelle 2: Differentialdiagnosen RF/ACPA-positive und RF/ACPA-negative rheumatoide Arthritis

ABLAUFSHEMA: LABORDIAGNOSTIK DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS



ACPA = Anti-citrullinierte Protein-Antikörper, ACR/EULAR = American College of Rheumatology/European League against Rheumatism, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, i.d.R. = in der Regel, RA = rheumatoide Arthritis, RF = Rheumafaktor

Herausgeberin:

Kassenärztliche Bundesvereinigung,
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin,
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de,
www.kbv.de

Beteiligte Berufsverbände:

online unter <https://www.kbv.de/939432>

Titelfoto: @iStock, Allexandar

Stand: November 2024

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

Hinweis: Die Laborpfade sind lediglich eine Empfehlung und nicht verbindlich.