
2 Diagnose

Notwendige Voraussetzung, um eine Therapie der RA früh beginnen zu können, ist die frühe Diagnosestellung, welche nicht immer einfach ist. Sie beruht im Wesentlichen auf der Anamneseerhebung und der körperlichen Untersuchung, weitere diagnostische Verfahren sind nur ergänzend und zielgerichtet sinnvoll.

Die Diagnose-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR – früher American Rheumatism Association) [9] spiegeln dieses wider (s. Anhang 2). Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die ACR-Kriterien in erster Linie für Forschungszwecke entwickelt wurden und im Alltag weniger nützlich sind, insbesondere nicht für die frühe Diagnose der RA.

2.1 Symptome

Ein typischer Patient mit einer RA beschreibt folgende Symptome: Schmerz, Schwellung und Steifheit der Gelenke, welche am Morgen am deutlichsten ausgeprägt ist und mindestens 60 Minuten andauert [10]. Die körperliche Untersuchung (s. Tabelle 1, S. 6) zeigt eine symmetrische Schwellung und Schmerzhaftigkeit (Synovitis) der Hand-, Fingergrund- und/oder Fingermittelgelenke. Im Bereich der Füße ist oft ein sog. Querdruckschmerz der Zehengrundgelenke festzustellen. Selten können auch schon in der Frühphase der Erkrankung größere Gelenke betroffen sein. Die Gelenkschwellung ist als ‚prallelastische‘ Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu palpieren. Knöchernerne Auftreibungen wie z.B. bei Fingerpolyarthrose sind hiervon zu unterscheiden. Typisch bei der RA ist das polytope (mindestens 3 Gelenke) und symmetrische (beidseitige) Befallsmuster [11]. Die Symptome der Synovitis sollten mindestens 6 Wochen bestehen, bei einer Persistenz von mehr als 3–6 Monaten ist eine RA sehr wahrscheinlich, sofern keine anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vorliegen [12]. Grippe-ähnliche Allgemeinsymptome treten nicht selten begleitend auf. Atypische Patienten sind z.B. solche mit primärem Befall der großen Gelenke, solche mit isolierter Carpalarthrit bei Polymyalgia rheumatica und solche mit dauerhafter Mon- bis Oligoarthrit (<5 Gelenke). Die oben beschriebenen Befunde finden sich nicht allein bei Patienten mit RA, sondern können auch bei einer Reihe weiterer entzündlicher Gelenkerkrankungen auftreten. Daher sollten im frühen Stadium der Erkrankung immer differentialdiagnostische Überlegungen (s. Tabelle 2) angestellt werden.

2.2 Technische Untersuchungen

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

2.2.1 Laboruntersuchungen

Bei Patienten mit einer RA spiegelt sich die Krankheitsaktivität gut in serologischen Entzündungszeichen (sog. Akut-Phase-Reaktion) wider. Neben der BSG ist hierfür vor allem das CRP geeignet. Ein Fehlen solcher unspezifischer Entzündungszeichen macht eine RA unwahrscheinlich. Es sollte aber bei Persistenz der klinischen Symptome eine Vorstellung beim Rheumatologen zur Überprüfung der Diagnose nicht unterbleiben. Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine Erhöhung der BSG und des CRP sehr unspezifisch und somit keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer RA sind. Spezifische Labortests, welche die Diagnose einer RA erhärten, sind IgM-Rheumafaktoren, welche in ca. 65–80% der RA-Patienten, aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen positiv sein können.

(Spezifität IgM-RF ELISA ca. 80%, Sensitivität ca. 70%, cut off level $\geq 0,110$ Optische Dichte; schlechtere Werte hinsichtlich der Sensitivität weist der Latex Test auf, ≥ 20 IU Sensitivität ca. 55%, Spezifität ca. 93%. Ermittelt bei Patienten, die zur weiteren Abklärung in eine Rheumaambulanz überwiesen wurden [13].)

■ **Anti-Citrullin-Ak** (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, CCP) sind zur frühen Diagnose der RA vergleichbar sensitiv (bis zu 80%) wie der Rheumafaktor (bis zu 86%). Ihr Vorteil ist, dass sie für die RA (96–97%) gegenüber dem (IgM-)Rheumafaktor (84%) hochspezifisch und somit geeignet sind zur Diagnose früher und auch RF-negativer Verlaufsformen [14, 15, 210, 212, 213, 214, 216, 217].

Untersuchungen an Blutspendersonen zeigten sogar, dass bis zu 14 Jahre vor klinischer Manifestation CCP-Ak nachweisbar sein können. Der Nachweis von CCP-Ak hat bei einer noch undifferenzierten Arthritis einen hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer RA (OR für CCP-Ak+ undifferenzierte Arthritis [39, 212]) und ist bei früher RA ein Indikator für einen progredient-destruierenden Verlauf. Eine Änderung des CCP-Ak-Status ist bei etablierter Erkrankung selten, und die Titerhöhe der CCP-Ak eignet sich nicht als Verlaufsparameter zur Aktivitätsbeurteilung der RA. 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).

2.2.2 Bildgebende Verfahren

Die nativ radiologische Untersuchung, insbesondere von Händen und Füßen, ist essentieller Bestandteil der Primärdiagnostik der RA. Das Vorliegen multippler erosiver Gelenkveränderungen ist beweisend und typisch für die fortgeschrittene RA, aber kein Zeichen der *frühen* Phase. Auch eine aggressiv verlaufende RA benötigt für die Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen 6–24 Monate. Das Fehlen entsprechender Röntgenveränderungen schließt also das Vorliegen einer frühen RA 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 [16]. Andere Methoden der Bildgebung wie Szintigraphie, Sonographie und Kernspintomographie erlauben zum Teil eine frühere Sicherung struktureller Gelenkveränderungen oder die bessere Darstellung von Knochenstoffwechselveränderungen und Gelenkergüssen.

2.3 Empfohlene Diagnostik

Tabelle 1. Anamnese und klinische Untersuchung von Patienten mit entzündlichen Gelenksymptomen

Anamnese	Körperliche Untersuchung
<ul style="list-style-type: none"> ■ Morgensteife ≥ 60 min ■ Schwellung > 2 Gelenke ■ Schmerz (Wo?, Was?, Wann? Seit wann?) ■ allgemeines Krankheitsgefühl 	<ul style="list-style-type: none"> ■ symmetrisches Verteilungsmuster der betroffenen Gelenke ■ Schwellung vs. knöcherne Auftreibung/Deformierung ■ Bewegungseinschränkung (nicht durch andere Ursachen) ■ extraartikuläre Manifestationen (z. B. Rh.-Knoten)

Klinisch richtungsweisender Befund für die Verdachtsdiagnose RA:

- Mehr als 2 betroffene Gelenke seit ≥ 6 Wochen
- symmetrisches Verteilungsmuster und
- Dauer der Morgensteife ≥ 60 Minuten.

<input checked="" type="checkbox"/>	Bei über 6 Wochen bestehenden Gelenkschwellungen in mehr als 2 Gelenken sollten die Patienten unter dem Verdacht auf eine frühe RA dem Rheumatologen vorgestellt werden.
-------------------------------------	--

Diese Empfehlung gilt unabhängig von den Ergebnissen der im Folgenden aufgeführten Laboruntersuchungen, die der weiteren Diagnosesicherung dienen.

Tabelle 2. Empfehlungen zur technischen Diagnostik der RA

a) Laboruntersuchungen	
■ Blutsenkung (BSG)	fast immer 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. Akute-Phase-Reaktion (Krankheitsaktivität), ansonsten aber genauso unspezifisch wie die BSG
■ Blutbild	bei länger dauernder aktiver Erkrankung: Entzündungsanämie (normochrom oder hypochrom, normocytär, Thrombozytose)
Wenn die obigen Untersuchungen unauffällig sind, sollte die (Verdachts-) Diagnose kritisch hinterfragt werden. Bei anhaltendem klinischen Verdacht auf eine RA werden folgende weitere Untersuchungen empfohlen:	
■ Rheumafaktor (RF)	positiv bei 65–75% der RA-Patienten; 55–85% bei früher RA häufig auch bei Kollagenosen, Virushepatitis, Malignomen und (selten, niedrig) auch bei Normalpersonen Spezifität IgM-RF-ELISA ca. 80%, Sensitivität ca. 70%; schlechtere Werte hinsichtlich der Sensitivität weist der Latextest auf: ≥ 20 IU, Sensitivität ca. 55%, Spezifität ca. 93% ermittelt bei Patienten, die zur weiteren Abklärung in eine Rheumaambulanz überwiesen wurden [13]
■ Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP)	hochspezifisch für die RA (>95%), genauso sensitiv wie der RF; bei undifferenzierter Arthritis oft auch präklinisch nachweisbar und somit für die Diagnose und Differenzialdiagnostik der <i>frühen</i> RA besser geeignet als der Rheumafaktor; Nachweis mit aktivem Verlauf und Neigung zu Gelenkdestruktionen assoziiert
■ 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 polyartikulären Gicht (selten!) und infektiösen Arthritiden (meist einzelne, große Gelenke)

■ **Fazit.** Richtungsweisende Laborbefunde für eine RA sind: Erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Nachweis von Rheumafaktoren und Nachweis von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

b) Bildgebung	
■ Röntgen	Standard in der Diagnostik sind Röntgenaufnahmen beider Hände und Füße. Der Nachweis von (typischen) Erosionen ist beweisend für die Diagnose. Das Fehlen schließt aber – insbesondere eine frühe RA – nicht aus. Auch bei frühen Formen und Verdachtsfällen sinnvoll als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung.
■ Sonographie	Nachweis von Gelenkergüssen, synovialer Proliferation, Tendovaginitiden, 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

■ **Fazit.** Standard ist die Röntgenuntersuchung beider Hände und Füße, die übrigen Techniken werden ergänzend für spezielle Fragestellungen eingesetzt.

Sind mehr als 2 Gelenkregionen betroffen, bestehen die Entzündungszeichen seit mehr als 6 Wochen und sind sie begleitet von einer morgendlichen Gelenksteife von ≥ 60 Minuten, dann beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer persistierenden entzündlichen Gelenkerkrankung etwa 45%. Von diesen 45% werden wiederum 25% erosiv verlaufen.

Liegt zusätzlich ein positiver Rheumafaktor vor, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Arthritis 71%, von denen wiederum 50% erosiv verlaufen werden.

Die Wahrscheinlichkeiten entstammen einem Prognosemodell, welches in einer spezialisierten Ambulanz zur Versorgung von 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 [10].

A	CCP-Antikörper sind mit persistierender und erosiver Arthritis assoziiert und oft schon präklinisch nachweisbar. Sie sind somit für die Diagnose und Differenzialdiagnose der frühen RA gut geeignet und spezifischer als der Rheumafaktor.	Level 1b \Rightarrow [210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218]
----------	---	---