

PJ-Repetitorium Rheumatologie

Professor Dr. Ulf Wagner

Sektion Rheumatologie

Universitätsklinikum Leipzig



Themen

- Rheumatoide Arthritis
- SLE
- Spondylitis ankylosans

Rheumatoide Arthritis (RA)

RA – Epidemiologie

- Prävalenz: 0,65 % der erwachsenen Bevölkerung
- Frauen erkranken 2- bis 3-mal häufiger als Männer
- Hauptmanifestationsalter 40–60 Jahre
- weltweit die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung
- in Deutschland ca. 440 000 Betroffene



RA – Ätiologie

- Ursachen sind ungeklärt
- Fehlregulation des Immunsystems
(□ autoreaktive Zellen des Immunsystems □ Autoimmunerkrankung)
- Ursachen dieser Fehlregulation unvollständig aufgeklärt
- genetische Prädisposition HLA DR, PTPN22
- Auslöser können virale und/oder bakterielle Infektionen, Stress, Ernährung, Umweltfaktoren (Rauchen), endokrine Faktoren sein

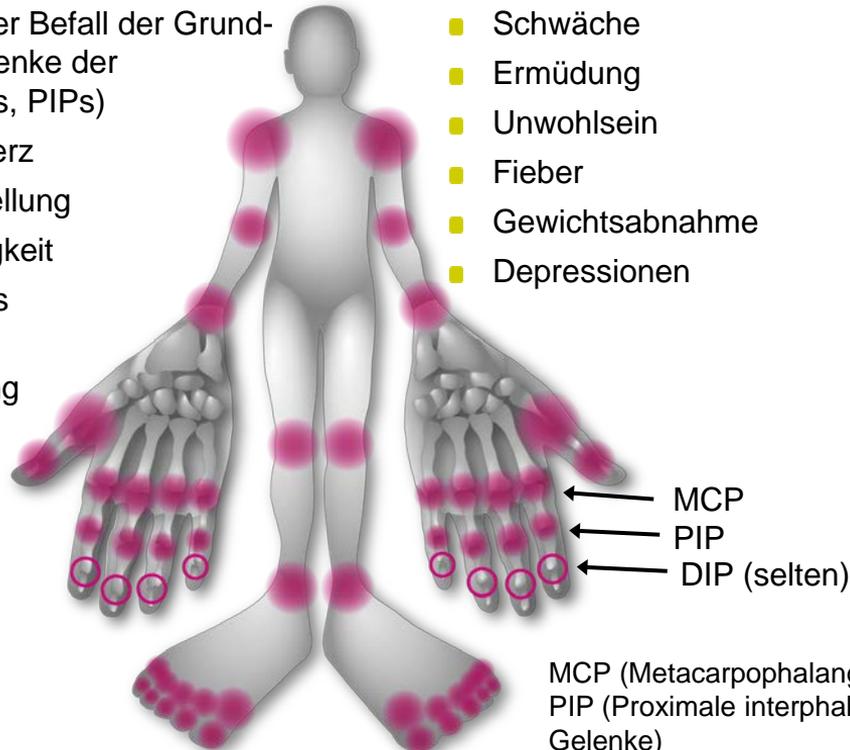
RA – Klinik: Symptome

Gelenksymptome:

- symmetrischer Befall der Grund- und Mittelgelenke der Finger (MCPs, PIPs)
- Gelenkschmerz
- Gelenkschwellung
- Morgensteifigkeit
- Gelenkerguss
- Bewegungseinschränkung

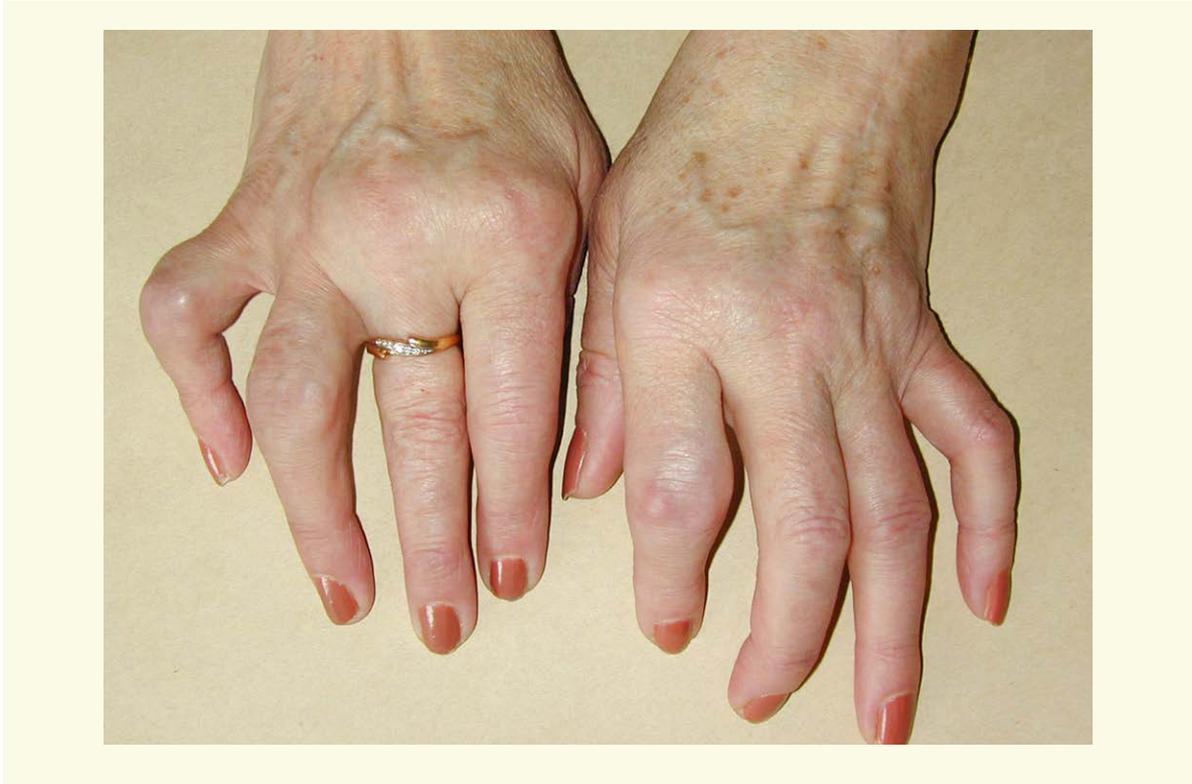
Allgemeine Symptome:

- Schwäche
- Ermüdung
- Unwohlsein
- Fieber
- Gewichtsabnahme
- Depressionen



MCP (Metacarpophalangeal Gelenke)
PIP (Proximale interphalangeal Gelenke)
DIP (Distale interphalangeal Gelenke)

RA – Klinik: Fingergelenke (MCPs, PIPs)

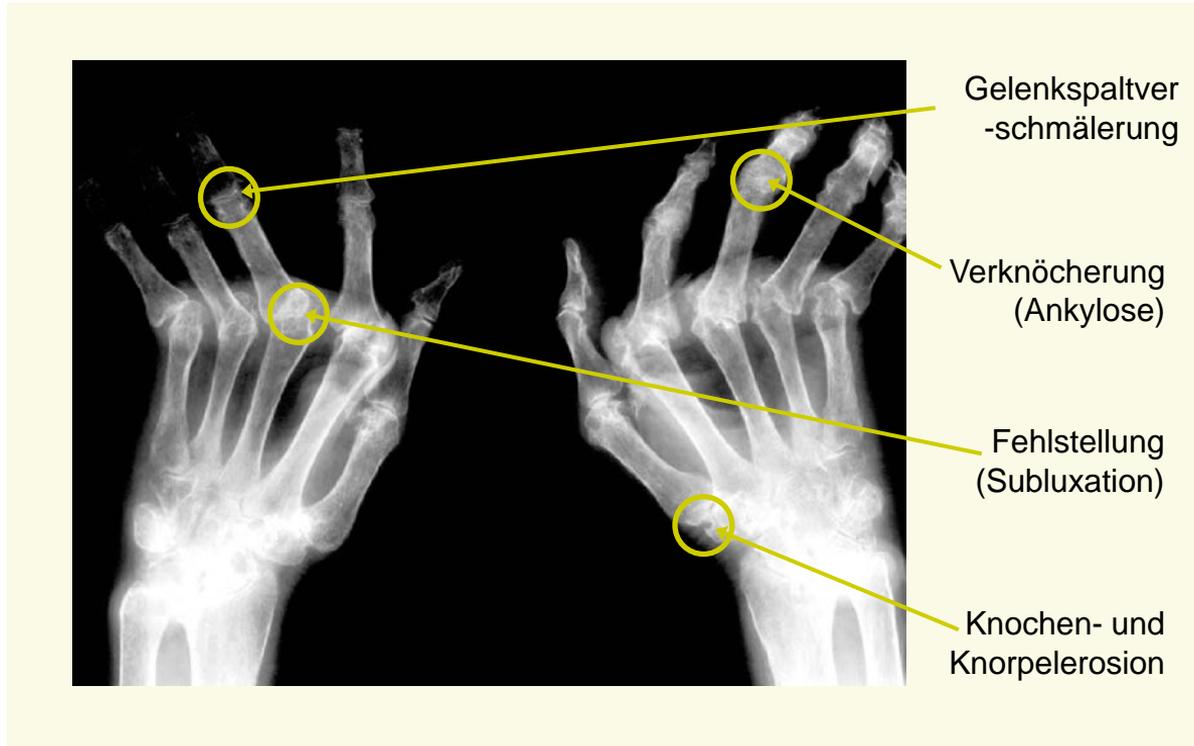


MCP = Fingergrundgelenke (Metacarpophalangeal Gelenke)
PIP = Fingermittelgelenke (Proximale Interphalangeal Gelenke)

RA – Klinik: Fehlstellung (Subluxation)



Röntgenbefunde – Radiologische Progression



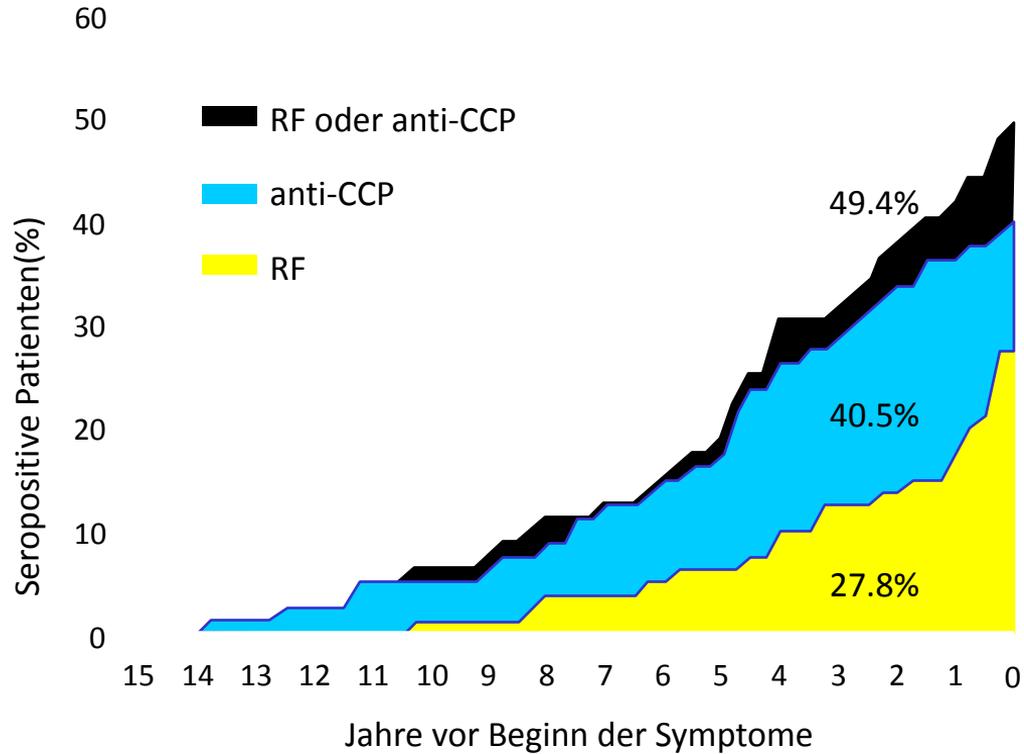
Gelenkbeteiligung	Punktwert
1 großes Gelenk	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gel.	2
4-10 kleine Gelenke	3
>10. Gelenke einsschl. 1 kl.Gelenke	5
Serologie (RF + ACPA)	
weder RF noch ACPA positiv	0
ein Test niedrigtitrig pos.	2
ein Test hochtitrig pos.	3
Dauer der Arthritis	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
Entzündungsreaktion (Bedingung)	
weder CRP noch BSG erhöht	0
entweder CRP oder BSG erhöht	1

ACR/EULAR –
Klassifikationskriterien
für die Diagnose RA
2010

Ab Punktwert ≥ 6
Klassifikation als
definitive Rheumatoide
Arthritis

nicht mitgezählt werden:
DIP, DGG, GZGG

anti-CCP u. RF vor Ausbruch der RA



Spezifität der ACPA

- 1) **ACPA (Anti-CCP-AK) sind hochspezifisch für RA (98 – 99%)**
- 2) **Dies gilt nicht für niedrig- titrige Befunde.**
- 3) **Gehäuftes Auftreten *höherer* Anti-CCP-Titer außer bei RA bisher nur für Tbc nachgewiesen.**

Erfassung der Krankheitsaktivität – Disease Activity Score 28 (DAS28)

- TJC* (tender joint count) = Anzahl der druckschmerzempfindlichen Gelenke
- SJC* (swollen joint count) = Anzahl der geschwollenen Gelenke
- BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit mm/Std.)
- VAS = Patientenurteil zur Krankheitsaktivität in der letzten Woche anhand einer visuellen 100 mm-Analogskala

Scorewerte von 0–10:

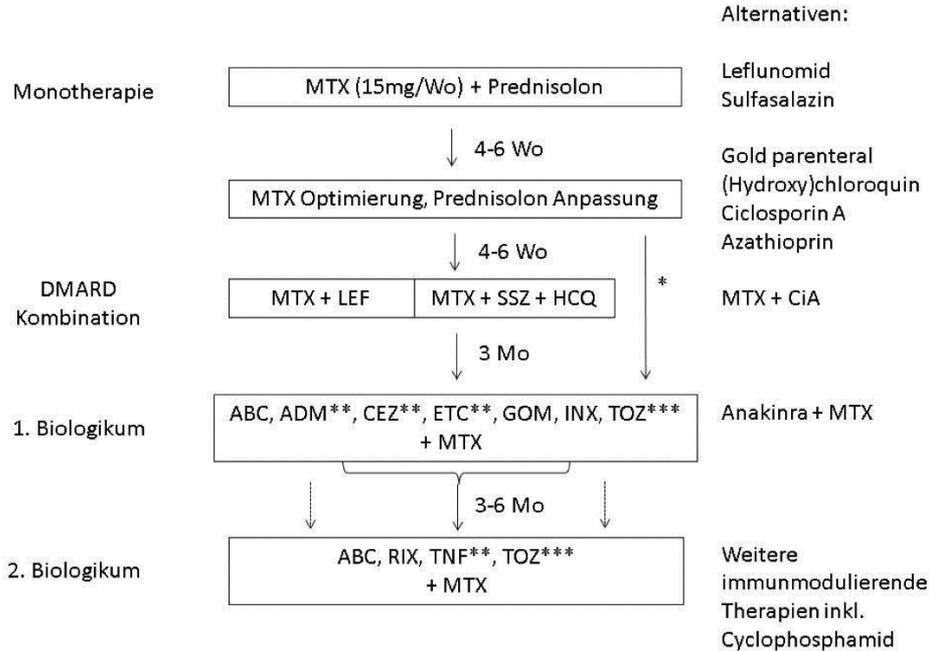
- sehr aktiv \square 5,1
- mäßig aktiv \square 3,2 \square 5,1
- inaktiv \square 3,2
- Remission $<$ 2,6

* von 28 definierten Gelenken, ohne Fußgelenke

Hemmung des Fortschreitens der RA – traditionelle DMARDs

- wirken entzündungshemmend und verlangsamen die fortschreitende Gelenkzerstörung
- wirken nicht primär schmerzstillend □ zusätzliche Therapie mit Glukokortikoiden und NSAR oft notwendig
- bis zum Wirkungseintritt können mehrere Wochen bis Monate vergehen
- z. B. Methotrexat (Lantarel®), Leflunomid (Arava®), Sulfasalazin (Azulfidune®), Hydroxychloroquin (Quensyl®)

S1-Leitlinien sequenzielle Therapie der RA



* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist

DM *** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen

Kollagenosen

- progressive systemische Sklerose
- Dermato-/Polymyositis
- Mischkollagenose (U1-RNP)
- Sjögren-Syndrom

Lupus erythematoses





30%
ZNS-Beteiligung



50%
Schmetterlingserythem



20%
Diskoide
Hautbeteiligung



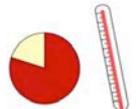
50%
Pleuroperikarditis



90%
Arthralgien,
Arthritis



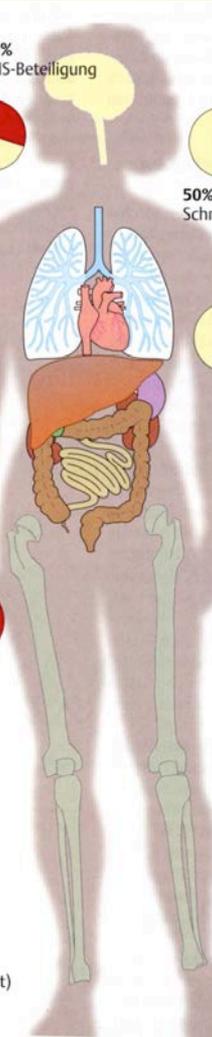
50%
Nierenbeteiligung



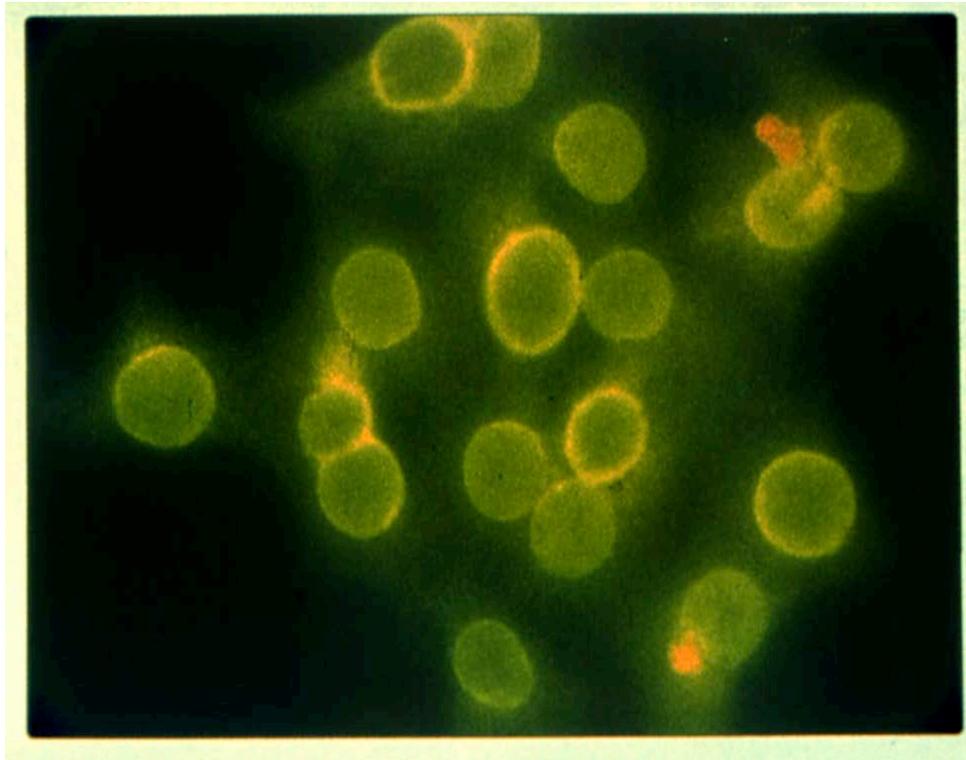
80%
Allgemeinsymptome
(Fieber, Abgeschlagenheit)



70%
Vaskulitis/
Hautbeteiligung



Antinukleäre Antikörper



Homogenes Fluoreszenz-Muster -> anti-dsDNA

Neue SLE Kriterien (SLICC)

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³)

† SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

- (1) mindestens 4 Kriterien (nicht zeitgleich)
 - je 1 klinisch bzw. immunologisch
- (2) Nierenbiopsie mit dsDNA AK
 - weniger Fehlklassifikationen
 - Sensitivität größer (94 – 97 %)
 - Spezifität ähnlich (93 – 92 %)

Systemischer Lupus erythematodes

Therapie

- abhängig von Schwere der Erkrankung
- nicht an Laborbefunden orientieren
- lebenslange Überwachung erforderlich
 - Schub erkennen

Systemischer Lupus erythematodes

- Therapie -

immer Sonnenprotektion

geringe Entzündungsaktivität, keine Organbeteiligung

- NSAR
- Antimalariamittel
 - (Hydroxychloroquin, Chloroquin)

mittlere Entzündungsaktivität, ohne Befall von ZNS, Niere, Herz

- Antimalariamittel
- NSAR
- Glukokortikoide low dose
- Azathioprin, MTX

Systemischer Lupus erythematodes

- Therapie -

hohe Entzündungsaktivität, Organbeteiligung

- Antimalariamittel
- Glukokortikoide
 - 100 – 1000 mg Prednisolon
- Cyclophosphamid (unter Blasenschutz mit Mesna)
 - 500 mg i.v. alle 4 Wochen
 - 100 – 150 mg/d oral

neue Therapien

- Mycophenolat
- anti-BAFF-AK (Benlysta, Inf. Alle 4 Wochen, zugelassen)
- anti-CD20-Antikörper (Rituximab)
- Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation

Systemischer Lupus erythematodes

Prognose

5 Jahresüberlebensrate, deutliche Steigerung

- 1950 40 %
- ab 1990 > 90 %

Verlust an Lebensjahren: Frauen 19,
Männer 27 Jahre

Ankylosierende Spondylitis

- Prävalenz in Mitteleuropa etwa 1 %, diagnostiziert sind nur 0,1–0,2 %
- Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen
- niedriges Hauptmanifestationsalter:
 - 15.–40. Lebensjahr
 - mittleres Alter bei Symptombeginn 28 Jahre
- starke Assoziation mit HLA-B27:
 - 85–95 % der Patienten in Deutschland sind HLA-B27 positiv, verglichen mit 9 % der Normalbevölkerung
- zweithäufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung (nach RA)

Rudwaleit M, et al. Deutsch Med Wochenschr 2005; 130: 1882–1886

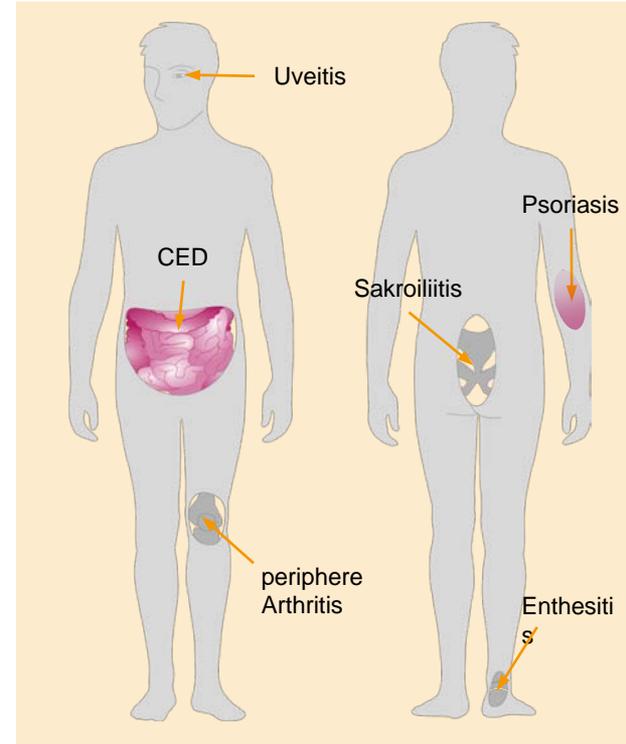
Haibel, H et al. Z Rheumatol 2002; 61: 30–38

Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2002 (Suppl III); 61: 8–18

Zeidler H, et al. Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Springer Verlag 2008

AS – Klinik: Manifestationsorte

- Sakroiliitis (99 %)
- Uveitis (30–40 %)
- Periphere Arthritis (20–40 %)
- Enthesitis (20–30 %)
- Psoriasis (16 %)
- chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED, 8 %)
- Herz, Lungen und Nieren Gefäße (Mb. Ormond) sind selten beteiligt



Braun J, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 2447–2451
Brophy S, et al. J Rheumatol 2001; 28: 2667–2673
Braun et al. Curr Opin Rheum 1996; 8: 275-287

AS – Klinik: Typisches Bild im Spätstadium

Versteifung der Wirbelsäule
in charakteristischer Fehlhaltung:

- HWS-Lordose
- Brustkyphose
- Steilstellung oder Kyphose der LWS
- Trommelbauch
- insgesamt großbogige thorakolumbale Kyphose, fixierter Rundrücken



AS – Diagnostik: Basisuntersuchungen

- Anamnese: z. B. Rückenschmerz, andere Manifestationen
- Sakroiliakalgelenke: Druckschmerz, positives Menell-Zeichen
- LWS: modifiziertes Schober-Maß eingeschränkt (normal 4–6 cm),
- BWS: Hinterhaupt-Wand-Abstand vergrößert (normal 0 cm)
- HWS: Zervikale Rotation eingeschränkt (normal \square 70 Grad)
- Finger-Boden-Abstand vergrößert
- Lateralbeweglichkeit der Wirbelsäule: lateraler Schober eingeschränkt
- Thorax: Atembreite eingeschränkt (normal ab 6 cm)

- Labor: BSG und CRP eventuell selbst bei aktiver Erkrankung normal, Rheumafaktor negativ, HLA-B27
- bildgebende Verfahren (Röntgen oder MRT der Wirbelsäule und/oder Sakroiliakalgelenke)

AS – Diagnostik: Röntgenbefund des Sakroiliakalgelenks

- im Frühstadium „buntes“ Bild:
 - unscharfe Gelenkkontur
 - perlschnurartig angeordnete Osteolysen
 - gelenknahe Knochenverdichtungen
- im weiteren Verlauf:
 - zunehmende Ausbildung von Knochenbrücken (Ankylosierung)
 - komplette Ankylose im Spätstadium



AS – Diagnostik:

Röntgenologische Einteilung der Sakroiliitis

Grad 0 keine Veränderung im Röntgenbild

Grad 1 verdächtige Veränderungen

Grad 2 geringe Veränderungen:
umschriebene *Erosionen oder Sklerosierungen* bei normaler Weite des Gelenkspalts

Grad 3 moderate oder fortgeschrittene Sakroiliitis mit *Erweiterung oder Verengung des Gelenkspalts*, Erosionen, Sklerosierung oder partieller Ankylosierung

Grad 4 Ankylose (knöcherner Versteifung)

AS – Diagnostik: Röntgenbefund der Wirbelsäule

- Kastenwirbeln durch Verformung
- Verknöcherung der Längsbänder
- Ausbildung knöcherner Spangen (Syndesmophyten)
- Bambusstab-Form im Spätstadium
- zusätzlich Entzündung der Wirbelkörper (Spondylitis) und Bandscheiben (Spondylodiszitis)



AS – Diagnostik:

Modifizierte New-York-Kriterien zur Diagnose

- **radiologisches Kriterium:**

- Sakroiliitis beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3–4

- **klinische Kriterien:**

- tiefsitzender Rückenschmerz und Kreuzsteife über mehr als 3 Monate mit Besserung durch Bewegung, nicht durch Ruhe
- LWS-Bewegungseinschränkung in der sagittalen und frontalen Ebene
- verminderte Atembreite (alters- und geschlechtsadaptiert)

- **Diagnose:**

- Eine AS liegt definitiv vor, wenn das radiologische und mindestens ein klinisches Kriterium erfüllt sind.

AS – Diagnostik:

Kriterien für entzündlichen Rückenschmerz

**chronischer, tiefsitzender Rückenschmerz länger als 3 Monate
Beginn der Symptome vor dem 45. Lebensjahr**



1. Morgensteifigkeit länger als 30 Minuten
2. Verbesserung durch Bewegung, nicht durch Ruhe
3. Erwachen wegen Rückenschmerzen nur in der zweiten Nachthälfte
4. wechselnde Schmerzen im Gesäß

entzündlicher Rückenschmerz liegt vor, wenn:

mindestens 2 von 4 positiv	mindestens 3 von 4 positiv
Sensitivität 70,3 %	Sensitivität 33,6 %
Spezifität 81,2 %	Spezifität 97,3 %
LR 3,7	LR 12,4

AS – Diagnostik: Bewertung der Krankheitsaktivität (BASDAI)

BASDAI:

- Patientenfragebogen zur subjektiven Beurteilung der Krankheitsaktivität

1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine Müdigkeit/
Erschöpfung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Müdigkeit/
Erschöpfung

2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine
Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke
Schmerzen

3. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine
Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke
Schmerzen

4. Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

5. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

6. Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im allgemeinen?

in Stunden 0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥ 2

Zahlenwert 0 1,25 2,5 3,75 5 6,25 7,5 8,75 10

**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

AS – Therapie: NSAR, Physiotherapie und Biologika

- NSAR (nicht steroidale Antirheumatika): Goldstandard
- Physiotherapie
- DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs):
 - Wirksamkeit umstritten
 - Sulfasalazin (2–3 g/Tag) bei peripherer Gelenkbeteiligung
- Biologika