

Z Rheumatol 2022 · 81:692–698
<https://doi.org/10.1007/s00393-022-01253-x>
 Angenommen: 14. Juni 2022
 Online publiziert: 25. August 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

Bernhard Manger, Erlangen



Geschichte der reaktiven Arthritis. Historische Meilensteine und Zukunft

H. Zeidler

Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung

Die Einführung der Bezeichnung reaktive Arthritis (ReA) für die nach Infektion mit *Yersinia enterocolitica* beobachtete Gelenkentzündung, bei der „ein ursächlicher Erreger nicht aus der Gelenkflüssigkeit isoliert werden kann“, und die Assoziation mit dem HLA-B27 waren die historischen Wegmarken für eine neue Klassifikation und Zuordnung zu den Spondyloarthritis (SpA). Die 1976 vorgeschlagene Unterteilung in postinfektiöse und reaktive Arthritiden erfuhr in den 1990er-Jahren durch Untersuchungen mit der neu verfügbaren molekularbiologischen Methode der Polymerasekettenreaktion eine Relativierung. Aus Gelenkproben von Patienten mit ReA konnten mikrobielle Produkte identifiziert werden. Deshalb wurde vorgeschlagen, die Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungsgruppen aufzugeben und für beide den Begriff „ReA“ vorzuziehen. Daraus ist eine terminologische und nosologische Problematik entstanden. Einerseits existieren Klassifikations- und Diagnosekriterien für die klassische HLA-B27-assoziierte ReA, die der SpA zugeordnet und allgemein akzeptiert sind. Andererseits sind eine zunehmende Zahl von bakteriellen Erregern, Viren, Amöben, Helminthen, aber auch antivirale und antibakterielle Impfungen als Auslöser einer Arthritis beschrieben, die unter der Bezeichnung ReA publiziert wurden. Seit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie werden Fälle einer akuten Post-COVID-19-Arthritis beschrieben, die wegen der vergleichbaren klinischen Merkmale ebenfalls als ReA klassifiziert wurden.

Schlüsselwörter

Postinfektiöse Arthritis · Post-COVID-19-Arthritis · Sexually acquired reactive arthritis · Antibiotische Kombinationstherapie · Biologika

Das Reiter-Syndrom war im 20. Jahrhundert lange Zeit die vorherrschende Krankheitsbeschreibung für eine Arthritis im Anschluss an einen bakteriellen Harnwegs- oder Darminfekt mit der Trias aus Urethritis, Konjunktivitis und Arthritis. Die Bezeichnung Reiter-Syndrom hat sich in Lehrbüchern und Publikationen bis in jüngste Zeit gehalten, obwohl bereits 2000 wegen der Nazi-Vergangenheit von Hans Reiter vorgeschlagen wurde, sie nicht mehr zu verwenden [1–3]. Erst die Einführung der Bezeichnung reaktive Arthritis (ReA) für die nach Infektion mit *Yersinia enterocolitica* beobachtete Gelenkentzündung und die Assoziation mit dem HLA-B27 (Humanen-

Leukozyten-Antigen B27) waren die entscheidenden Wegmarken für eine neue Klassifikation und spätere Zuordnung des einstigen Reiter-Syndroms zu den Spondyloarthritis (SpA) [4, 5]. Im Folgenden werden die historischen Meilensteine in der Beschreibung der ReA aufgezeigt und die Tendenz, auch postinfektiöse Arthritiden der ReA zuzurechnen. Die für die Meilensteine der ReA prägenden Forschergruppen kamen überwiegend aus Europa (■ Tab. 1). Erst molekularbiologische Untersuchungen, an denen auch meine Arbeitsgruppe maßgeblich beteiligt war, haben durch den intraartikulären Nachweis von Erregersubstanzen ein neues pathoge-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

| Tab. 1 Meilensteine der Historie der reaktiven Arthritis (Literatur im Text) | | |
|---|--|--|
| Autor | Forschergruppe | Mitteilung |
| Ahvonen et al. 1964 | University of Helsinki und Central Public Health Laboratory, Helsinki, Finland | Definition der ReA als flüchtige nichteitrige Arthritis mit akutem Beginn, die sich kurz nach oder während einer Infektion anderswo im Körper entwickelt |
| Aho et al. 1973 | University of Helsinki und Central Public Health Laboratory, Helsinki, Finland | Nachweis des HLA-B27 in 20 von 21 Fällen einer Yersinien-ReA |
| Aho et al. 1976 | University of Helsinki und Central Public Health Laboratory, Helsinki, Finland | Modifikation der Definition der ReA als akute Arthritis, bei der „ein ursächlicher Erreger nicht aus der Gelenkflüssigkeit isoliert werden kann“ |
| Dumond 1976 | Division of Immunology, Kennedy Institute of Rheumatology, London, England | Einteilung der durch eine Infektion verursachten Arthritiden in infektiös, postinfektiös und reaktiv |
| Keat et al. 1987 | Department of Rheumatology, Westminster Hospital, London, und Division of Sexually Transmitted Diseases, Clinical Research Centre, Harrow, Middlesex, England | Nachweis mittels eines fluoreszeinkmarkierten monoklonalen Antikörpers gegen <i>Chlamydia trachomatis</i> (<i>C.tr.</i>) von typischen Chlamydien-Elementarkörperchen im Gelenkmaterial von 5 Patienten mit SARA |
| Keat et al. 1988 | Department of Haematology, Charing Cross Hospital Medical School, und Kennedy Institute of Rheumatology, und Department of Genitourinary Medicine, West London Hospital, und Department of Clinical Microbiology, University College Hospital, London, England | Beschreibung von SARA gehäuft bei HLA-B27-positiven Patienten als Folge einer urogenitalen Infektion mit <i>C.tr</i> |
| Wollenhaupt et al. 1989 | Abteilung Rheumatologie (Leiter: Prof. Dr. H. Zeidler), Zentrum Innere Medizin und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, und Abteilung für Endokrinologie und Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie und Institut für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf | Klinische und serologische Charakterisierung der durch <i>C.tr.</i> verursachten Chlamydien-induzierten Arthritis |
| Dougados et al. 1991 | René Descartes University, Hpital Cochin, Paris, France, und Experten aus Belgien, Deutschland, England, Holland Italien und Schweden | ReA als Untergruppe der SpA in die Klassifikationskriterien der European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) integriert |
| Taylor-Robinson et al. 1992 | Division of Sexually Transmitted Diseases, Clinical Research Centre, Harrow, Middlesex, und Department of Rheumatology, Westminster Hospital, London, England | Nachweis von <i>C.tr.</i> -DNA in Gelenken von Patienten mit ReA |
| Hammer et al. 1992 | Abteilung Rheumatologie (Leiter: Prof. Dr. H. Zeidler), Zentrum Innere Medizin und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland | <i>C.tr.</i> ribosomale RNA in Gelenken von Patienten mit Chlamydien-induzierter Arthritis und undifferenzierter Arthritis |
| Kuipers et al. 1998 | Abteilung Rheumatologie (Leiter: Prof. Dr. H. Zeidler), Zentrum Innere Medizin und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland | Nachweis chlamydialer DNA in einer Präparation von peripheren Leukozyten von 2 Patienten mit Chlamydien-induzierter ReA |
| Hannu et al. 1999 | Department of Medicine, Division of Rheumatology, Helsinki University Central Hospital and Haartman Institute, Department of Virology, University of Helsinki, Helsinki, Finland | <i>Chlamydia pneumoniae</i> (<i>C.pn.</i>) in einer größeren serologischen Studie bei Patienten mit ReA als auslösender Erreger beschrieben vergleichbar der bekannten postenteritischen ReA |
| Gérard et al. 2000 | Department of Immunology and Microbiology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, und Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania School of Medicine and Medical Research Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, U.S.A. Arthritis and Rheumatism Branch, NIAMS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, U.S.A. | Nachweis von chlamydialer ribosomaler RNA und „messenger RNA“ von verschiedenen <i>C.pn.</i> -Genen als Beweis für die Persistenz und Vitalität in der Synovialis |
| Braun et al. 2000 | Rheumatologie, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität, und Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin | Vorläufige, nicht validierte Kriterien für die Diagnose der ReA |
| Dreeses-Werringloer et al. 2001 | Abteilung Rheumatologie (Leiter: Prof. Dr. H. Zeidler), Zentrum Innere Medizin und Dermatologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland | In-vitro-Studie mit <i>C.tr.</i> infizierten mononukleären Zellen zeigt erfolgreiche Elimination der Erreger durch die Kombination von Rifampicin und Azithromycin |
| Nash et al. 2005 | Rheumatology Research Unit, Nambour Hospital, Sunshine Coast, Department of Medicine, University of Queensland, Queensland, Australia | Einführung der Bezeichnung reaktive SpA |

| Tab. 1 (Fortsetzung) | | |
|-----------------------|---|--|
| Autor | Forschergruppe | Mitteilung |
| Rudwaleit et al. 2011 | Abteilung Rheumatologie, Ev. Krankenhaus Hagen-Haspe, Hagen, Deutschland | ReA 2011 als Sonderform in die Assessment of SpondyloArthritis International Society (ESSG)-Klassifikationskriterien der peripheren SpA aufgenommen |
| Carter et al. 2010 | Department of Internal Medicine; Division of Rheumatology; University of South Florida College of Medicine, Tampa, U.S.A. | Positive Wirkung einer 6-monatigen Behandlung mit einer antibiotischen Kombinationstherapie von Doxycyclin oder Azithromycin, kombiniert mit Rifampin bei Patienten mit chronischer Chlamydien-induzierter ReA |
| Zeng et al. 2020 | Shenzhen Futian hospital for Rheumatic diseases, Futian District, Shenzhen, Guangdong, China | Aktuelle Übersicht der Therapie der ReA mit Biologika |

ReA Reaktive Arthritis, *HLA-B27* Humanen-Leukozyten-Antigen B27, *SpA* Spondyloarthritis, *SARA* Sexually acquired reactive arthritis, *DNA* Desoxyribonukleinsäure, *RNA* Ribonukleinsäuren

netisches Verständnis der ReA erschlossen (▣ Tab. 1).

Konzept der reaktiven Arthritis

Der Begriff ReA wurde 1969 eingeführt in einer Studie, die in Finnland Seren auf agglutinierende Antikörper gegen *Yersinia enterocolitica* untersuchte [4]. Darin wird die ReA als „kurzfristige, nicht eitrige“ Arthritis definiert und in einer weiteren Publikation dann als akute Arthritis gekennzeichnet, bei der „ein ursächlicher Erreger nicht aus der Gelenkflüssigkeit isoliert werden kann“ (▣ Tab. 1; [4, 6]). Diese Arthritis wird beschrieben als Entzündung mit akutem Beginn, die sich kurz nach oder während einer Infektion anderswo im Körper entwickelt und dem rheumatischen Fieber ähnelt, aber durch andere Faktoren verursacht ist [4]. Als klinische Manifestationen der durch die Yersinien-Infektion verursachten akuten Arthritis sind ein Befall von 2 oder mehr Gelenken v. a. von Fingern, Knie und Sprunggelenk dokumentiert. Außerdem fanden sich als extraartikuläre Symptome eine Sakroiliitis, Rückenschmerzen, starke Myalgien, Erythema nodosum, Konjunktivitis, Iritis und fieberhafter Durchfall. Die Dauer der Arthritis betrug 1 Woche bis zu 5 Monate in den Fällen, in denen die Arthritis während des Nachbeobachtungszeitraums von 8 bis 11 Monaten abgeklungen war. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass eine solche ReA bereits zuvor gelegentlich für Infektionen mit *Brucella*, *Shigella* und *Salmonella* beschrieben wurde [4].

Kurz nach dem Bericht über die Assoziation des HLA-B27 bei ankylosierender Spondylitis wurde diese genetische Dis-

position auch für die reaktive Yersinien-Arthritis mitgeteilt [5, 7].

„Sexually acquired reactive arthritis“ und Chlamydien-induzierte ReA

Die nächsten Meilensteine in der Geschichte der ReA sind die Beschreibung der „sexually acquired reactive arthritis“ (SARA) gehäuft bei HLA-B27-positiven Patienten als Folge einer urogenitalen Infektion mit *Chlamydia trachomatis* (*C.tr.*) und der Nachweis von typischen Chlamydien-Elementarkörperchen im Gelenkmaterial mittels eines fluoreszenzmarkierten monoklonalen Antikörpers gegen *C.tr.* bei Patienten mit SARA [8, 9].

Dieser eindeutige Nachweis von *C.tr.* als Ursache einer ReA veranlasste meine Arbeitsgruppe, anstelle von SARA die erregeredefinierte Bezeichnung Chlamydien-induzierte Arthritis [10, 11] in die Literatur einzuführen, die im Folgenden mit den Synonymen „Chlamydia-induced“ ReA fortgeführt und als „Chlamydia-associated“ ReA modifiziert wurde (z. B. [12, 13]). Wenig später zeigten molekulare Techniken auf der Grundlage der Polymerasekettenreaktion (PCR) das Vorhandensein spezifischer chlamydialer DNA in einer Präparation von peripheren Leukozyten sowie von chlamydialer DNA und RNA in Synovia- und Synovialisproben [14–17]. Diese Befunde weisen darauf hin, dass mononukleäre Zellen Chlamydien zum Gelenk transportieren können, wo sie in einem persistierenden Infektionszustand die Entzündung erzeugen. Schließlich wurde auch *Chlamydia pneumoniae* (*C.pn.*) nach vorangegangenen Fallberichten in einer größeren serologischen

Studie mit Patienten mit ReA als auslösender Erreger beschrieben vergleichbar der bekannten postenteritischen ReA [18]. Übereinstimmend mit *C.tr.* konnten durch Nachweis von chlamydialen ribosomalen RNA-Operons und „messenger RNA“ von verschiedenen *C.pn.*-Genen die Persistenz und Vitalität in der Synovialis bewiesen werden [19].

Bei *C.-trachomatis*-induzierter Arthritis wird der Organismus in infizierten Monozyten zum Gelenk transportiert, wo er sich in diesen Zellen innerhalb des Synovialgewebes einnistet, um eine Entzündung zu erzeugen. An dieser Stelle befinden sich die Bakterien im „persistenten“ Infektionszustand, der so genannt wird, weil die Genexpression äußerst ungewöhnlich ist und den Entwicklungszyklus außer Kraft setzt. Teilweise Antibiotikaresistenz (nicht Resistenz) ist ebenfalls charakteristisch für Persistenz.

Diagnose- und Klassifikationskriterien

Erstmals wurden 1983 von Amor Diagnosekriterien formuliert und in einer nationalen Studie der Französischen Gesellschaft für Rheumatologie die Ergebnisse der über ein Jahr gesammelten 352 Fälle präsentiert [20, 21]; 50% der ReA konnten keinem auslösenden Erreger zugeordnet werden. Das HLA-B27-Antigen war in 68% positiv. Vorläufige, nicht validierte Kriterien für die Diagnose der ReA konnten als Konsens von internationalen Experten für wissenschaftliche Studien im Jahr 2000 veröffentlicht werden [22].

In 1991 wurde die ReA als Untergruppe der SpA in die Klassifikationskriterien der European Spondyloarthropathy Study

Tab. 2 Assoziation zwischen Infektion und Arthritis [39]

| Gruppe | Infektion bekannt | Organismus im Gelenk | Mikrobielle Produkte (z. B. Antigen) im Gelenk | Arthritissyndrom |
|--------|-------------------|----------------------|--|------------------|
| I | Ja | + | + | Infektiös |
| II | Ja | – | + | Postinfektiös |
| III | Ja | – | – | Reaktiv |

Tab. 3 Nachweis von Erregern und mikrobiellen Produkten in Gelenken von Patienten mit ReA und postinfektiösen Arthritiden [40, 41]

| Erreger | Antigen | DNA | RNA | Kultur |
|---|---------|-----|----------------|--------|
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | + | + | + ^a | +/- |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | + | + | + ^b | – |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | + | + | NU | – |
| <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> | + | – | + | – |
| <i>Salmonella flexneri und sonnei</i> | + | + | NU | – |
| <i>Salmonella typhimurium und enteritidis</i> | + | + | NU | – |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | – | + | NU | – |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | + | + | – | + |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | + | + | NU | + |
| <i>Tropheryma whippelii</i> | + | + | NU | + |

DNA Desoxyribonukleinsäure, NU nicht untersucht, RNA Ribonukleinsäuren
^aKurzlebige primäre ribosomale RNA-Transkripte und Boten-RNA (Zeichen der Vitalität)
^bReverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Zeichen der Vitalität)

Group (ESSG) integriert [23]. Damit erfolgen die seitdem übliche Zuordnung der HLA-B27 assoziierten ReA zu der Gruppe der SpA und die Bezeichnung als „reaktive SpA“ [24]. Mit der Fortentwicklung der Klassifikationskriterien für die SpA wurde die ReA 2011 als Sonderform in die ASAS-Klassifikationskriterien der peripheren SpA aufgenommen [25]. Eine reaktive SpA besteht, wenn Arthritis/Enthesitis/Daktylitis innerhalb von 1 Monat nach einer vorangegangenen Infektion mit Symptomen von Urethritis/Zervizitis oder Durchfall auftreten.

Die gelisteten Kriterien nennen eine begrenzte Zahl von auslösenden Infekten, sodass andere vorangegangene Infektionen durch z. B. *Clostridium difficile*, Calmette-Guerin-Bacillus, *C.pn.* und *Mycoplasma pneumoniae* nicht berücksichtigt sind, die wegen der Häufigkeit des HLA-B27 ebenfalls als Erreger der HLA-B27-assozierten ReA zugeordnet werden müssen [26–29]. Entsprechend unvollständig und nicht mehr auf dem neuesten Forschungsstand sind evidenzbasierte Vorschläge zur Diagnostik [30, 31].

Postinfektiöse und reaktive Arthritis

Anlässlich eines Symposiums der Weltgesundheitsorganisation wurden Arthritiden, die durch eine bekannte Infektion verursacht sind, in 3 Gruppen (infektiös, postinfektiös, reaktiv) eingeteilt entsprechend dem Nachweis von Erregern oder deren Bestandteilen im Gelenk (■ Tab. 2; [32]).

Diese Unterteilung in postinfektiös und reaktiv erfuhr jedoch in den 1990er-Jahren durch den Einsatz der neu verfügbaren molekularbiologischen Methode der PCR eine Relativierung. Aus Gelenkproben von Patienten mit durch verschiedene Erreger verursachter ReA konnten mikrobielle Produkte identifiziert werden (■ Tab. 3; [33, 34]).

Deshalb wurde vorgeschlagen, die Unterscheidung zwischen postinfektiöser Arthritis und ReA aufzugeben und für beide den Begriff „ReA“ vorzuziehen [35]. Daraus ist eine terminologische und nosologische Problematik entstanden. Einerseits existieren Klassifikations- und Diagnosekriterien für die klassische HLA-B27-assozierte ReA, die der SpA zugeordnet und allgemein

akzeptiert sind. Andererseits sind eine zunehmende Zahl von bakteriellen Erregern, Viren, Amöben, Helminthen, aber auch antivirale und antibakterielle Impfungen als Auslöser einer Arthritis beschrieben, die unter der Bezeichnung ReA publiziert wurden [36, 37]. Ähnlichkeiten der Pathogenese, der klinischen Manifestationen, des oft selbst limitierenden Verlaufes, der Assoziation mit dem HLA-B27 in Einzelfällen und eines mit wenigen Ausnahmen (*Microsporidia*, *Tropheryma whippelii*, Calmette-Guerin-Bacillus, *Entamoeba hartmanni*) fehlenden kulturellen Nachweises im Gelenk sind die maßgeblichen Gründe für die Zuordnung dieser nichtseptischen, postinfektiösen Arthritiden zur ReA [36–38]. Die Ausweitung im Gebrauch der Bezeichnung ReA in der Literatur widerspricht der allgemein akzeptierten Klassifikation als SpA, auch wenn aus historischer Sicht die ursprüngliche Unterscheidung zwischen reaktiven und postinfektiösen Arthritiden nicht mehr gerechtfertigt ist.

Seit dem Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie werden Fälle einer akuten Post-COVID-19-Arthritis beschrieben, die wegen der vergleichbaren klinischen Merkmale ebenfalls als ReA klassifiziert wurden [39, 40]. Die Häufigkeit des HLA-B27 in der Falldokumentation entspricht mit 36% der bei einer Shigellen-ReA registrierten Rate [39, 41]. Dennoch bleibt die Zuordnung zur ReA fraglich, und es wird argumentiert, diese postvirale Arthritis als „SARS-CoV2-triggered akute Arthritis“ oder „COVID-19-related Arthritis“ zu bezeichnen [42].

Therapie

Leitlinien für die Behandlung der ReA existieren bisher nicht. Die symptomatische Behandlung der ReA orientiert sich am Stadium der Krankheit [43, 44]. Zahlreiche Versuche einer Therapie der ReA mit verschiedenen Antibiotika brachten keinen Erfolg [45]. Wichtig war die Erkenntnis aus einer In-vitro-Studie, die eine mangelnde Elimination von Chlamydien durch eine antibiotische Monotherapie, aber erfolgreiche Elimination durch die Kombination von Rifampin und Azithromycin aufzeigte [46]. Folgerichtig führte eine 6-monatige Behandlung mit der antibiotischen Kombinationstherapie von Doxycyclin oder Azi-

Hier steht eine Anzeige.



thromycin kombiniert mit Rifampin bei Patienten mit chronischer Chlamydien-induzierter ReA, alle PCR-positiv für *C.tr.* oder *C.pn.* in Blut oder Synovialmembran, zu einer höheren Ansprechrate von 63 % und einer kompletten Remission in 22 % im Vergleich zu Placebogruppe mit 20 % Ansprechrate bzw. 0 % Remission [47]. Es fehlen jedoch weiterführende Studien für eine Übertragbarkeit dieser Therapie auf Patienten mit einer Chlamydien-induzierten ReA, deren Diagnose sich nur auf klinische Daten und/oder auf eine positive Serologie bezieht.

Studien zur Pathogenese der ReA sprechen für eine Th1- und Th17-dominierte Immunreaktion und zentrale Rolle der Zytokine TNF- α , IL-6 und der Achse IL-17/23 in der Vermittlung der Entzündung im Gelenk in der akuten und chronischen Phase der Erkrankung [48, 49]. Für die Gabe von TNF-Inhibitoren gab es zunächst theoretisches Bedenken wegen der möglichen Aktivierung persistierender Erreger, die sich aber nicht bestätigten. So existieren jetzt für die therapierefraktäre ReA positive Ergebnisse aus Fallberichten oder kleinen offenen klinischen Studien v. a. für TNF-Inhibitoren, aber auch für den Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab und den IL-17a monoklonalen Antikörper Secukinumab [49].

Zukunft

Berichte über Koinfektionen mit Chlamydien, *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* bei Patienten mit postvenerischer ReA weisen auf einen ungedeckten Forschungsbedarf hin, der zum Verständnis der Natur und der Folgen von Koinfektionen für die Diagnostik, den klinischen Verlauf und die Behandlung der chlamydialen ReA und SpA führen kann [50]. Die zukünftige Erforschung der Erreger-Wirt-Interaktion in Beziehung zum Darmmikrobiom verspricht einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Pathogenese der reaktiven SpA [51].

Evidenzbasierte, validierte Diagnose- und Klassifikationskriterien müssen entwickelt werden, die das gesamte Spektrum der heute bekannten Erreger der reaktiven SpA erfassen. Erforderlich sind auch weiterführende kontrollierte Therapiestudien, die, ausgehend von den jüngsten

Erfahrungen zur Wirksamkeit einer antibiotischen Kombinationstherapie und von Biologika bei chronischer ReA, eine validierte Therapieempfehlung ermöglichen. Die erfolgreiche Therapie der axialen SpA mit Januskinaseinhibitoren könnte auch eine Option für die Therapie der chronischen ReA sein [52, 53].

Fazit

Die ReA wurde initial als „kurzfristige, nicht eitrige“ Arthritis definiert und danach als akute Arthritis gekennzeichnet, bei der „ein ursächlicher Erreger nicht aus der Gelenkflüssigkeit isoliert werden kann“. Die Assoziation der posturethritischen und postenteritischen ReA mit dem HLA-B27 führte zur Einordnung in die Gruppe der SpA. Durch den Nachweis mikrobieller Produkte in Gelenkproben entstand eine Überlappung mit der Definition der postinfektiösen Arthritis, wodurch eine Vielzahl von bakteriellen Erregern, Viren, Amöben, Helminthen, aber auch antivirale und antibakterielle Impfungen als Auslöser unter der Bezeichnung ReA publiziert wurden. Daraus ist eine terminologische und nosologische Problematik entstanden, die zukünftig geklärt werden muss. Validierte Klassifizierungs- und Diagnosekriterien sowie evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen sind unerlässlich, um das Verständnis der ReA weiter voranzutreiben.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H. Zeidler
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
zeidler.henning@mh-hannover.de

Prof. Dr. H. Zeidler Ehm. Direktor der Klinik für Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Zeidler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Wallace DJ, Weisman M (2000) Should a war criminal be rewarded with eponymous distinction?: the double life of Hans Reiter (1881–1969). *J Clin Rheumatol* 6:49–54
- Keynan Y, Rimar D (2008) Reactive arthritis—the appropriate name. *Isr Med Assoc J* 10:256–258
- Ng KL, Chua CB (2017) Reiter's syndrome postintra-articular Bacillus Calmette-Guérin instillations. *Asian J Surg* 40:163–165
- Ahvonon P, Sievers K, Aho K (1969) Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand* 15:232–253
- Aho K, Ahvonon P, Lassus A (1973) HL—A antigen 27 and reactive arthritis. *Lancet* 2(7821):157
- Aho K, Ahvonon P, Lassus A et al (1976) *Yersinia* arthritis and related diseases: clinical and immunogenetic implications. In: Dumond DC (Hrsg) *Infection and immunology in the rheumatic diseases*. Beadsworth, London, S341–344
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A (1973) Ankylosing spondylitis and HL—A 27. *Lancet* 1(7809):904–907
- Keat A, Thomas B, Dixey J et al (1987) Chlamydia trachomatis and reactive arthritis: the missing link. *Lancet* 1(8524):72–74
- Keat AC, Maini RN, Nkwazi GC et al (1978) Role of chlamydia trachomatis and HLA-B27 in sexually acquired reactive arthritis. *Br Med J* 1(6113):605–607
- Wollenhaupt HJ, Schneider C, Zeidler H et al (1989) Klinische und serologische Charakterisierung der Chlamydien-induzierten Arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 114(50):1949–1954
- Zeidler H, Wollenhaupt J (1991) Chlamydia-induced arthritis. In: Lipsky LE, Taurog JD (Hrsg) *HLA-B27 Spondyloarthropathies*. Elsevier, New York, S175–185
- Silveira LH, Gutiérrez F, Scopelitis E et al (1993) Chlamydia-induced reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 19:351–362
- Schumacher HR Jr (2000) Chlamydia-associated reactive arthritis. *Isr Med Assoc J* 2:532–535
- Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS (1992) Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by a polymerase chain reaction. *Lancet* 340(8811):81–82
- Hammer N, Nettelbladt E, Hopf S et al (1992) Chlamydial rRNA in the joints of patients with chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 10:63–66
- Bass S, Griffais R, Kvien TK et al (1995) Amplification of plasmid and chromosome chlamydia DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 38:1005–1013
- Kuipers JG, Jürgens-Saathoff B, Bialowons A et al (1998) Detection of Chlamydia trachomatis in peripheral blood leukocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 41:1894–1895

18. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M (1999) Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology* 38:411–414
19. Gérard HC, Schumacher HR, El-Gabalawy H et al (2000) Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb Pathog* 29:17–24
20. Amor B (1983) Reiter's syndrome and reactive arthritis. *Clin Rheumatol* 2:315–319
21. Amor B, Bouchet H, Delrieu F (1983) Enquête nationale sur les arthrites réactionnelles de la Société Française de Rhumatologie. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 50:733–743
22. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J (2000) On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *J Rheumatol* 27:2185–2192
23. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European spondyloarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218–1227
24. Nash P, Mease PJ, Braun J, van der Heijde D (2005) Seronegative spondyloarthropathies: to lump or split? *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2):ii9–13
25. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70:25–31
26. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M (1999) Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology* 38:411–414
27. Legendre P, Lalonde V, Eckert C et al (2016) Clostridium difficile associated reactive arthritis: case report and literature review. *Anaerobe* 38:76–80
28. Harjacek M, Ostojic J, Djakovic RO (2006) Juvenile spondyloarthropathies associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Rheumatol* 25:470–475
29. Vasudeva S, Baffoe-Bonnie A (2018) Intravesical BCG therapy and side effects—case reports and a review of literature. *Mycobact Dis* 8:270
30. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D (2002) Diagnosing reactive arthritis. Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum* 46:319–327
31. Kuipers JG, Köhler L, Zeidler H (2002) Neue Aspekte bakteriologischer Erregerdiagnostik bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 61:378–388
32. Dumond DC (1976) Part II: principal evidence associating rheumatic diseases with microbial infection. In: Dumond Dc (Hrsg) Infection and immunology in the rheumatic diseases. *Beadsworth, London*, 595–96
33. Sibilia J, Limbach FX (2002) Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? *Ann Rheum Dis* 61:580–587
34. Rühl M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG (2006) Infection and musculoskeletal conditions: reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:1119–1137
35. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M (2006) Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:419–433
36. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I (2018) Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheumatol* 37:869–874
37. Zeidler H, Hudson AP (2021) Reactive arthritis update: spotlight on new and rare infectious

History of reactive arthritis. Historical milestones and future

The introduction of the term reactive arthritis (ReA) for the joint inflammation observed after infection with *Yersinia enterocolitica*, in which “a causative pathogen cannot be isolated from the synovial fluid”, and the association with the HLA-B27 were the historical milestones for a new classification and assignment to the spondylarthritides (SpA). The division into postinfectious and reactive arthritis proposed in 1976 was put into perspective in the 1990s because of investigations with the newly available molecular biological method of the polymerase chain reaction. Microbial products could be identified from joint samples of patients with ReA. Therefore, it was proposed to abandon the distinction between the two groups of diseases and to prefer the term ReA for both. This created a terminological and nosological issue. On the one hand, there are generally accepted classification and diagnostic criteria for the classical HLA-B27-associated ReA that are assigned to SpA. On the other hand, an increasing number of bacterial pathogens, viruses, amoebas, helminths as well as antiviral and antibacterial vaccinations are described as triggers of arthritis, which have been published under the term ReA. Since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, cases of acute post-COVID-19 arthritis have been described, which were also classified as ReA because of comparable clinical features.

Keywords

Postinfectious arthritis · Post-COVID-19 arthritis · Sexually acquired reactive arthritis · Combination antibiotics · Biologicals

- agents implicated as pathogens. *Curr Rheumatol Rep* 23(533):7–11
38. Taniguchi Y, Nishikawa H, Yoshida T et al (2021) Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA. *Rheumatol Int* 41:1387–1398
39. Kocyyigit BF, Akylol A (2021) Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. *Rheumatol Int* 41:2031–2039
40. Zeidler H (2021) Post-COVID-19-Arthritis. Manifestation unter dem klinischen Bild einer reaktiven Arthritis. *Z Rheumatol* 80:555–558
41. Hannu T, Mattila L, Siitonen A et al (2005) Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study. *Ann Rheum Dis* 64:594–598
42. Kobayashi S, Taniguchi Y, Kida I, Tamura N (2021) SARS-CoV2-triggered acute arthritis: viral arthritis rather than reactive arthritis. *J Med Virol* 93:6458–6459
43. Leirisalo-Repo M (2005) Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 34:251–259
44. Lucchino B, Spinelli FR, Perricone C et al (2019) Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 37:1065–1076
45. Barber CE, Kim J, Inman RD et al (2013) Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 40:916–928
46. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Zeidler H, Köhler I (2001) Effect of azithromycin and rifampin on the infection of Chlamydia trachomatis in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 45:3001–3308
47. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD et al (2010) Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 62:1298–1307
48. Eliçabe RJ, Di Genaro MS (2014) Immunopathogenesis of reactive arthritis: role of the cytokines. *World J Immunol* 4:78–87
49. Zeng H, Luo B, Zhang Y et al (2020) Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Biosci Rep* 40:BSR20191927
50. Zeidler H, Hudson AP (2016) Coinfection of Chlamydiae and other bacteria in reactive arthritis and spondyloarthritis: need for future research. *Microorganisms* 4:30
51. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR (2018) Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and postinfectious spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 70:242–254
52. Wendling D, Prati C, Chouk M, Verhoeven F (2020) Reactive arthritis: treatment challenges and future perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 22:29
53. Toussiroit E (2022) The use of Janus Kinase inhibitors in axial spondyloarthritis: current insights. *Pharmaceuticals* 15:270