



Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie und
Klinische Immunologie e.V.



SKRIPTUM RHEUMATOLOGIE

Impressum

Herausgeber:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6
10179 Berlin
www.dgrh.de

4. aktualisierte Auflage, 2026

Gestaltung:

Susanne Appelhanz,
www.appelhanz.de

Inklusionsverweis:

Der Text verwendet aus Gründen
der besseren Lesbarkeit mitunter
ausschließlich die männliche oder
weibliche Form. Bitte berücksichtigen
Sie, dass die jeweilige Form sich immer
auf Personen jeden Geschlechts bezieht.

INHALT

Vorwort	4	20. ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	64
Rheumatologie – Einführung	6	21. IgA-Vaskulitis	68
Rheumatoide Arthritis (RA)	18	22. Behçet-Syndrom (BS)	70
1. Seropositive rheumatoide Arthritis (RA)	19	23. Kryoglobulinämische Vaskulitis	71
2. Seronegative rheumatoide Arthritis	21	24. GBM-Vaskulitis	73
3. Virusarthritiden	23	Kollagenosen	74
Spondyloarthritiden (SpA)	24	25. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	75
4. Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis	25	26. Sjögren-Syndrom (SjS)	78
5. Psoriasisarthritis (PsA)	27	27. Systemische Sklerose (SSc)	80
6. Enteropathie-assoziierte Arthritiden	29	28. Polymyositis/Dermatomyositis (PM/DM)	83
7. Reaktive Arthritis (ReA) und Post-Streptokokken-Arthritis	30	29. Mischkollagenose	86
Differenzialdiagnosen zur Spondyloarthritis ...	32	30. Antiphospholipid-Syndrom (APS)	88
8. Sarkoidose	33	Nichtentzündliche Erkrankungen	90
9. IgG4 – assoziierte Erkrankungen	35	31. Osteoarthritis	91
Kindliche/juvenile Arthritiden und Spondyloarthritiden	38	32. Spondylose und Spondylarthrose	93
10. Juvenile idiopathische Arthritiden (JIA)	39	33. Osteoporose	95
11. Autoinflammatorische Syndrome	42	34. Fibromyalgie Syndrom (FMS)	98
12. Rheumatisches Fieber	47	Immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente	100
Kristallarthritis	48	35. Anti-Malaria-Mittel	101
13. Gicht	49	36. Konventionelle immunmodulierende Basistherapeutika	102
14. CPPD-Arthropathie und Hydroxylapatitkrankheit	52	37. Biologika, biologische Basistherapeutika	104
15. Septische Arthritis	54	38. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)	108
Arteritiden (inkl. Polymyalgia Rheumatica) und Vaskulitiden	56	39. Immunsuppressiva	110
16. Polymyalgia rheumatica (PMR)	57	40. Glukokortikoide	112
17. Riesenzellerarthritis	59	41. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Coxibe	113
18. Takayasu-Arteriitis (TA)	61	42. Colchicin und Harnsäuresenker	115
19. Polyarteriitis nodosa (PAN)	62	43. Osteoporosemedikamente	118
		Autoren	122
		Index	124

**Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,**

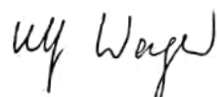
die Rheumatologie ist in Lehrbüchern nicht immer optimal abgebildet – und Neuauflagen von Büchern erscheinen oft nicht häufig genug, um Anschluss an den konstant raschen Fortschritt in unserem Fach zu halten. Daher sind wir stolz auf das jetzt in der 4. Auflage vorliegende Skriptum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh) und danken allen Autorinnen und Autoren aus der DGRh-Kommission Studentische Ausbildung ganz herzlich für ihren Einsatz. Dieses Skriptum soll für Studierende den Lernstoff für die klinischen Staatsprüfungen M2 und M3 umfassend abbilden und auch schon im Einführungsteil einen ersten Überblick über die Rheumatologie geben.

Das Skriptum Rheumatologie war ab November 2020 über die DGRh-Website verfügbar und hat sich seither bewährt. Wir freuen uns, dass über die Gruppe der Studierenden hinaus auch fortgeschrittenere Kolleginnen und Kollegen das DGRh-Skriptum nützlich finden. Die meisten der kleinen Ungenauigkeiten wurden in der zweiten und dritten Auflage bereits korrigiert, und wir sind allen dankbar, die Rückmeldungen für uns hatten (und freuen uns über weitere an info@dgrh.de). Auch der kurze Einführungsteil wurde trotz einzelner kritischer Bemerkungen – naturgemäß deckt er die Rheumatologie auch für M2 und M3 nicht ausreichend ab – gut angenommen. Diesmal ist es vor allem der sehr erfreuliche Fortschritt in der Rheumatologie, der eine vierte Auflage erforderlich gemacht hat, um das Skriptum, wie versprochen, inhaltlich auf dem neuesten Stand zu halten.

Der Bildimpulse-Teil konnte hingegen seit seiner Ersterscheinung im Mai 2021 unverändert bleiben. Klinische Bilder ändern sich über die Zeit nicht wirklich – im Gegensatz zum Management der Erkrankungen. Weil zudem die notwendige Druckqualität zwischen Bildern und Text doch deutlich unterschiedlich ist, haben wir uns entschieden, die beiden Teile auch getrennt zu lassen. Wir werden aber wieder eine Möglichkeit schaffen, die beiden pdfs für die Verwendung auf iPads und Co herunterzuladen.

Wir hoffen, dass Ihnen das Skriptum hilft, die vielen interessanten Aspekte in der Rheumatologie kennen zu lernen, und sich dem Thema ohne Scheu zu nähern – Immunologie ist spannend, aber gut nachvollziehbar. Noch spielerischer und interaktiver geht das mit Prüfungs- und Quizfragen, Fällen und Journal Clubs auf der Rhmtlgy-Website (<https://rhmtlgy.de/>). Auch wenn es Spaß machen darf und soll, ist der Hintergrund aber ernst: wie immer in der klinischen Medizin sind Ihre Patientinnen und Patienten darauf angewiesen, dass Sie die Krankheitsbilder erkennen und wissen, was zu tun ist.

Viel Erfolg, viel Freude an der Rheumatologie und herzliche Grüße



Prof. Dr. Ulf Wagner
Präsident der DGRh



Prof. Dr. Martin Aringer
Sprecher DGRh-Kommission
Studentische Ausbildung

Berlin, 1. August 2026

**Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,**

„Rheuma“ ist eine Volkskrankheit – und auch die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen betreffen insgesamt bis zu 5 Prozent aller Menschen. Als chronische Erkrankungen haben sie drastische individuelle und gesellschaftliche Auswirkungen. Daher ist es wichtig, die unterschiedlichen Erkrankungen einordnen zu können. Auch der neue Nationale Kompetenzbasierte Lernzielkatalog Medizin (NKLM) trägt dem Rechnung.

Gleichzeitig ist die Rheumatologie ein sehr dynamisches Fach: Die vergangenen zweieinhalb Jahrzehnte brachten eine hohe Zahl neuer therapeutischer Ansätze, von Biologika bis zu Januskinase-Inhibitoren, aber auch viele neue diagnostische Werkzeuge und neue Strategien. Das gibt uns völlig andere Möglichkeiten, Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und systemischen Autoimmunkrankheiten wirksam zu helfen.

Bei dieser Geschwindigkeit des rheumatologischen Fortschritts ist es nicht verwunderlich, dass viele Lehrbücher und Lernunterlagen damit kämpfen, Rheumatologie auf dem aktuellen Stand zu halten. Die Kommission Studentische Ausbildung der DGRh hat deshalb ein Skriptum erarbeitet, das die Rheumatologie in prüfungsrelevanter und aktueller Form darstellt.

Dieses Skriptum stellt die DGRh nun erstmals zur Verfügung. Wir hoffen, dass es Studierenden hilft, die rheumatologischen Grundlagen zu erlernen. Vielleicht kann das Dokument auch für ärztliche Kolleginnen und Kollegen nützlich sein. Wir planen, es jährlich auf dem aktuellen Stand zu halten – und zu ergänzen. Das Skriptum enthält auch Verweise auf NKLM-Lernziele. Sobald der Lernzielkatalog verabschiedet wurde, könnten sich daraus noch Änderungen des Skriptums ergeben.

An dieser Stelle dürfen wir uns bei allen Autorinnen des Skriptums herzlich bedanken. Wir hoffen, dass es Ihnen hilft, Ihr Wissen über die entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen zu erweitern, und wir freuen uns über Feedback, besonders über konstruktive Kritik.

Viel Erfolg und herzliche Grüße



Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
Präsident der DGRh



Prof. Dr. Martin Aringer
Sprecher DGRh-Kommission
Studentische Ausbildung

Berlin, 11. November 2020

RHEUMATOLOGIE – EINFÜHRUNG

Etwa 2% aller Menschen leiden an entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Diese Erkrankungen verlaufen in der Regel chronisch und bedürfen einer dauerhaften medikamentösen Therapie. Wenn Laien von „Rheuma“ (vom griechischen Wort für Fließen) sprechen, meinen sie hingegen in aller Regel nur, dass Gelenke, Muskeln oder die Wirbelsäule schmerzen. Die häufigste Ursache für Schmerzen am Bewegungsapparat stellen aber degenerative Erkrankungen dar, z.B. die Osteoarthritis der peripheren Gelenke (→ Kapitel 31), die Spondylose im Bandscheibenbereich oder die Spondylarthrose der kleinen Wirbelgelenke (→ Kapitel 32). Andere Schmerzen sind myofaszialer oder statischer Genese oder kommen in Wirklichkeit von außerhalb des Bewegungsapparats, z.B. im Rahmen primärer Schmerzerkrankungen.

Die Rheumatologie als internistisches Fach konzentriert sich einerseits auf entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthritiden und Spondyloarthritiden), andererseits auf die Autoimmun-Systemerkrankungen, die nicht auf ein Organsystem beschränkt sind. Dazu gehören die Kollagenosen, also der systemische Lupus erythematosus und verwandte Erkrankungen, in aller Regel mit positiven anti-nukleären Antikörpern (ANA) und die Vaskulitiden als entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße. Dazu kommen autoinflammatorische Krankheitsbilder wie beispielsweise hereditäre Fiebersyndrome. Rheumatologie umfasst daher die klassische und komplette Innere Medizin **plus** den Bewegungsapparat.

Das Immunsystem ist auf die Elimination von Pathogenen ausgerichtet. Die ist bei Autoimmunerkrankungen, also bei Immunreaktionen gegen körpereigene Antigen, in der Regel nicht erreichbar. Das bessere Verständnis der Pathogenese und die stetige Weiterentwicklung von Therapien erlauben aber heute, dass Patientinnen und Patienten mit diesen Erkrankungen eine gute Lebensqualität und normale Lebenserwartung haben, obwohl eine Heilung bisher bei der weit überwiegenden Zahl der Erkrankungen nicht möglich ist. Durch die Normalisierung der Lebenserwartung steigt allerdings auch die Prävalenz dieser chronischen Erkrankungen.

Arthritiden

Die Entzündung von Gelenken (Arthritis) führt zu einer weichen, gallertartigen Schwellung. Dieser Tastbefund einer synovialen Schwellung beweist eine Arthritis. In aller Regel sind aktiv entzündliche Gelenke auch druckschmerzhaft. Bei akuten Arthritiden kommen Überwärmung und Rötung dazu, die Druckschmerzhaftigkeit wird zur Berührungsschmerzhaftigkeit. Anamnestisch typisch sind für Arthritiden frühmorgendliche Schmerzen (ohne Bewegung) und eine für mehr als eine Stunde anhaltende Morgensteifigkeit.

Akute Arthritiden sind typisch für die eitrige Gelenkinfektion (**septische Arthritis**, → Kapitel 15) und die Kristallarthritis **Gicht** (→ Kapitel 13) und **CPPD** (calcium pyrophosphate deposition)-**Erkrankung** (auch Pseudogicht, radiologisch Chondrokalzinose, → Kapitel 14), die alle drei zur Freisetzung von Interleukin-1 (IL-1) führen – und dadurch häufig auch zu erhöhten Temperaturen. Akute Arthritiden betreffen meist ein Gelenk (Monarthritis), selten wenige Gelenke (Oligoarthritis) und sehr selten viele Gelenke (Polyarthritis). Die septische Arthritis stellt – etwas abhängig vom konkreten Erreger (am häufigsten grampositive Kokken) – ein akut lebens- wie gelenkbedrohendes Krankheitsbild dar, das neben der intravenösen Antibiotikatherapie in jedem Fall der Gelenkspülung und zum Teil der Synovektomie bedarf.

Hingegen sind die Schübe der Kristallarthritis grundsätzlich selbstlimitierend, werden aber durch nicht-steroidale Antirheumatika, Colchicin, Glukokortikoide oder IL-1-Blockade rasch besser. Für die Gicht ist die dauerhafte Harnsäuresenkung der therapeutisch entscheidende Ansatz, meist durch die Xanthinoxidasehemmer **Allopurinol** oder **Febuxostat** (→ Kapitel 42). Unbehandelt wird auch dieses Krankheitsbild chronisch und führt potenziell zu extraartikulären, die Lebenszeit verkürzenden Komplikationen. Eine eher subakute Monarthritis des Kniegelenks verursacht die **Lyme-Borreliose** (→ Kapitel 15), die mit einer dreiwöchigen **Doxycyclin**-Therapie in aller Regel ausheilt, deren Arthritis aber auch dann noch anhalten kann.

Oligoarthritis treten häufig bei den **Spondyloarthritis** („Spondylos“, griechisch für Wirbel) auf, die auch die untere Wirbelsäule, insbesondere die Sakroiliakalgelenke (SIG) betreffen können. Bei jungen Patientinnen und Patienten zeigt sich so vor allem die **Reaktive Arthritis** (→ Kapitel 7), eine sterile Arthritis als Reaktion auf einen außerhalb des Gelenks vitalen Krankheitserreger, insbesondere Chlamydien (Non-Gonokokken-Urethritis), Streptokokken (Angina tonsillaris) oder Durchfallerreger (z. B. Yersinien, Salmonellen, Campylobacter), die meist innerhalb eines Jahres ausheilt. Während die Reaktive Arthritis und die mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa einhergehende Arthritis der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (**Enteropathie-assoziierte Arthritis**, → Kapitel 6) meist große Gelenke betreffen, führt die **Psoriasisarthritis** (→ Kapitel 5) eher zu einer Oligoarthritis kleiner Gelenke, seltener zu einer (asymmetrischen) Polyarthritis. Oligoarthritis großer Gelenke kommen auch bei **Vaskulitiden** vor; eine bilaterale Sprunggelenksperiarthritis ist typisch für die akute **Sarkoidose** (→ Kapitel 8), in diesem Fall häufig mit Erythema nodosum (über den Schienbeinen) und einer bilären Lymphadenopathie (Löfgren-Trias). Auch bestimmte Formen der **juvenilen idiopathischen Arthritis** (JIA, → Kapitel 10), also des kindlichen Entzündungsreuma, verursachen typischerweise eine Oligoarthritis.

Polyarthritis treten entweder als symmetrische Polyarthritis ohne Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke (DIP) auf – oder als eher asymmetrische Polyarthritis mit relativ typischer Beteiligung gerade der DIP-Gelenke bei der Psoriasisarthritis und anderen peripheren Spondylarthritis. Eine symmetrische Polyarthritis findet sich bei der **rheumatoiden Arthritis** (RA, → Kapitel 1 und 2), aber auch bei **Kollagenosen** und kurzfristig bei selbstlimitierenden **Virusarthritis** (Parvovirus B19, Röteln, tropische Virusinfektionen; → Kapitel 3). Die RA stellt die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung dar, wobei mit den Antikörpertests Rheumafaktor (IgM- oder IgA-Antikörper gegen IgG) und Anti-CCP (gegen cyclische citrullinierte Peptide) seropositive und seronegative Formen unterschieden werden. Bei der seropositiven RA spielen HLA-Klasse II-Moleküle (HLA-DR1 und DR4 und andere shared epitope-HLA-Moleküle), Rauchen und Parodontitis eine pathophysiologische Rolle. Die RA zerstört Knochen im Knochen-Knorpel-Übergangsbereich; die Defekte bezeichnet man als Usuren oder Erosionen. Neben peripheren Gelenken kann auch das Atlanto-dentalgelenk in der oberen HWS betroffen sein und dort zu einer mitunter lebensbedrohlichen Instabilität bei Anteflexion führen. Unkontrolliert führt die RA darüber hinaus insbesondere über eine stark akzelebrierte Atherosklerose mit kardiovaskulären Ereignissen zu einer erheblich reduzierten Lebenserwartung.

Spondylarthritiden

Die Krankheitsgruppe der Spondyloarthritiden (SpA) kann neben peripheren Gelenken auch das Achsenskelett betreffen. Dann spricht man von axialen Spondyloarthritiden. Die axiale SpA führt zu typischen entzündlichen Rückenschmerzen (schleichender Beginn, frühmorgendliches Maximum, Besserung bei Bewegung, aber keine Besserung durch Bettruhe) bei Patientinnen und Patienten, die bei Erkrankungsbeginn meist 15 bis 30 Jahre alt sind. Typischerweise beginnt die Achsenskelettbeteiligung als Sakroiliitis, die heute mittels MRT (STIR/TIRM-Sequenz) früh nachweisbar ist. Es kann aber auch zur entzündlichen Beteiligung der ganzen Wirbelsäule, mit Ausnahme des obersten Abschnitts, kommen. Diese kann zur Verknöcherung der vorderen Wirbelsäulenabschnitte (bis hin zur Bambusstab-Wirbelsäule) und/oder zur Ankylosierung der kleinen Wirbelgelenke und damit zum Verlust der Wirbelsäulenbeweglichkeit führen. Klassisch findet sich das beim **Morbus Bechterew** (→ Kapitel 4), der nur bei einer

Subgruppe von Patientinnen und Patienten auch periphere Gelenke betrifft. Die anderen drei SpA-Formen **Psoriasisarthritis** (→ Kapitel 5), **Enteropathie-assoziierte Arthritis** (→ Kapitel 6) und **Reaktive Arthritis** (→ Kapitel 7) gehören hingegen fast immer zu den peripheren SpA. Die axiale Beteiligung ist mit dem Vorhandensein des HLA-Klasse I-Moleküls HLA-B27 assoziiert, wobei aber viel mehr gesunde Menschen (ca. 8%) Träger dieses Gens sind. Das radiologische Muster mit der Kombination von Erosionen und Knochenneubildung ist für die SpA typisch und kommt vor allem bei der Psoriasisarthritis vor. Alle SpA-Formen neigen zur Entzündung von Sehnenansätzen (Enthesitis), bei Psoriasisarthritis und Reaktiver Arthritis bis zum Bild der Daktylitis (Wurstzehe, Wurstfinger), das für die periphere SpA nahezu pathognomonisch ist.

Kollagenosen

Diese Krankheitsgruppe von Autoimmun-Systemerkrankungen zeichnet sich durch fast immer positive ANA aus und kann jedes Organsystem betreffen, oft auf unterschiedliche Art. Nur ein Teil der Patientinnen und Patienten hat eine Arthritis, dann meist eine symmetrische Polyarthritis. Relativ häufig kommt diese beim systemischen Lupus erythematodes (SLE), bei der Mischkollagenose (MCTD), bei der Systemischen Sklerose (SSc) in ihrer diffusen kutanen Form (dcSSc) und bei den Anti-Synthetase-Syndromen als häufigste Untergruppe der Polymyositis vor.

Der **SLE** (→ Kapitel 25) kann über eine Vielzahl unterschiedlicher Autoantikörper in individueller Kombination und über daraus entstehende Immunkomplexe alle Organsysteme schädigen. Neben der Arthritis sind unterschiedliche mukokutane Manifestationen (akut-kutaner Lupus erythematodes [ACLE, vor allem als Schmetterlingsexanthem], subakut-kutaner LE [SCLE], chronisch-kutaner LE [vor allem als diskoider LE], Schleimhautulzera und nicht-vernarbende Alopezie), verschiedene Formen der Immunkomplexnephritis (Klasse I-V) mit typischer Proteinurie, Pleuritis und

Perikarditis (Serositis) und Blutbildveränderungen (Zytopenien) häufig. Symptome der ZNS-Beteiligung (Epileptische Anfälle, Psychose, Delir) sind selten, aber relativ typisch. Antikörper beim SLE richten sich oft gegen doppelsträngige DNA (dsDNA), Sm und Phospholipide, die Immunkomplexe führen zum Verbrauch der Komplementkomponenten C3 und C4.

Das **Sjögren-Syndrom** (SjS, → Kapitel 26) führt zur Autoimmun-Entzündung exokriner Drüsen mit Mundtrockenheit, Speicheldrüsenanschwellung oder Conjunctivitis sicca (Tränendrüsen), seltener zu Trockenheit im Genitalbereich oder einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Arthritis und Organbeteiligung (interstitielle Lungenerkrankung [ILD], interstitielle Nephritis, Polyneuropathie) sind relativ seltene Probleme. Typisch sind Autoantikörper gegen Ro (SS-A) und La (SS-B) sowie Rheumafaktoren.

Die **SSc** (→ Kapitel 27) beeinträchtigt regelmäßig das Endothel, was zunächst als Raynaud-Phänomen auffällt und über die Vaskulopathie unter anderem zu digitalen Ulzera führen kann. Bei der limitierten kutanen SSc (lcSSc) kommt es, zum Teil schleichend, auch zur pulmonal-arteriellen Hypertonie. Über die Hypoxie kann es zur Fibrosierung der Haut im Gesicht und im Hand- und Unterarmbereich kommen. Bei der dcSSc kommt es hingegen zur Verdickung und Fibrosierung der Haut am ganzen Körper und zur Fibrosierung innerer Organe, besonders des Gastrointestinaltrakts, der Lungen (ILD) und des Myokards. Wie die Herz- und Lungenbeteiligung ist die häufig durch Glukokortikoide auf Basis der Vaskulopathie ausgelöste SSc-Nierenkrise mit hypertensiver Krise und Nierenversagen lebensbedrohlich. Typische Autoantikörper richten sich gegen Centromer-Proteine bei der lcSSc und gegen Topoisomerase (Scl-70) oder RNA-Polymerase III bei der dcSSc.

Autoimmunmyositiden (→ Kapitel 28) kann man in die Formen der Dermatomyositis mit typischer Hautbeteiligung (Heliotrop-Exanthem, Gottron-Papeln) und in Anti-Synthetase-Syndrome (mit Antikörpern gegen tRNA-Synthetasen wie Jo-1) und nekrotisierende Autoimmunmyositiden als Untergruppen der Polymyositis unterteilen. Typisch ist eine proximale Muskelschwäche, die mit einer meist deutlichen Erhöhung der Creatinkinase (CK) einhergeht. Auch die Schluckmuskulatur kann betroffen sein. Bei den Anti-Synthetase-Syndromen sind zusätzlich zur Myositis Polyarthritiden und ILD charakteristisch, letztere kommt auch bei Formen der Dermatomyositis vor. Vor allem die Dermatomyositis tritt, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, auch als paraneoplastisches Syndrom auf.

Die **MCTD** (→ Kapitel 29) wird obligat durch Autoantikörper gegen U1RNP (ohne Kombination mit Anti-dsDNA oder Sm wie beim SLE) definiert. Sie verhält sich wie eine lcSSc mit höherem PAH-Risiko sowie häufig einer RA-artigen erosiven Arthritis und/oder einer Polymyositis.

Vaskulitiden

Gefäßentzündungen werden anhand der Größe der betroffenen Gefäße eingeteilt. Kleingefäß-Vaskulitiden führen zur palpablen Purpura, zu Organblutungen und Organentzündung, Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße zu Störungen der Organdurchblutung und die Arteriitiden großer Gefäße zu ähnlichen Durchblutungsstörungen wie die Atherosklerose. Alle Klein- und Mittelgefäß-Vaskulitiden können zur Schädigung peripherer Nerven führen, meist mit dem Bild einer Mononeuritis multiplex.

Kleingefäß-Vaskulitiden durch Immunkomplexe treten bei vielen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auf, zum Beispiel bei der RA oder beim SLE. Immunkomplexe spielen auch bei der **Anti-Basalmembran-Vaskulitis** (Goodpasture-Syndrom, → Kapitel 24), der häufig Hepatitis C-bedingten **kryoglobulinämischen Vaskulitis** (→ Kapitel 23) und bei der **IgA-Vaskulitis** (Schönlein-Henoch, → Kapitel 21) eine wesentliche Rolle. Letztere betrifft vor allem Kinder und junge Patientinnen und Patienten. Einen anderen Autoantikörper-Mechanismus ohne größere

Immunkomplexe haben die mit Antikörpern gegen neutrophile Cytoplasmabestandteile (**ANCA**) assoziierten **Vaskulitiden** (→ Kapitel 20) **Mikroskopische Polyangiitis** (MPA), **Granulomatose mit Polyangiitis** (GPA) [Wegener] und **Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis** (EGPA)[Churg-Strauss]. Wenn sie zu einer Glomerulonephritis führen, handelt es sich um eine Pauciimmun-Nephritis, die sich in erster Linie durch Erythrozytenzylinder und dysmorphe Erythrozyten im Urinsediment zeigt, weniger durch Proteinurie. In der Lunge führen die gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichteten pANCA bei der MPA und die gegen Proteinase 3 (PR3) gerichteten cANCA bei der GPA zu Lungenblutungen, die MPA kann auch eineILD zur Folge haben. Die GPA hingegen kann im unteren und oberen Atemwegstrakt sowie retrobulbär zu einer raumfordernden granulomatösen Entzündung führen. Die EGPA ist regelhaft durch eine ausgeprägte Eosinophilie erkennbar und in weniger als einem Drittel der Fälle ANCA-positiv.

Die Myokardbeteiligung ist die häufigste bedrohliche Organmanifestation. Die vor allem bei Menschen aus dem Bereich der alten Seidenstraße vorkommende

Behçet-Erkrankung (→ Kapitel 22) führt zu großen oralen und genitalen Aphthen, Uveitiden, sowie zu Thrombophlebitiden und venösen Thrombosen, weil diese Vaskulitis nicht nur arterielle und kapilläre Gefäße, sondern auch Venen betrifft.

Bei Erwachsenen ist die klassische **Polyarteritis nodosa** (PAN, → Kapitel 19) die typische, aber sehr seltene Vaskulitis mittelgroßer Gefäße. Sie ist ANCA-negativ und führt in der Niere nicht zur Glomerulonephritis, sondern teilweise zur renalen Vaskulitis. Typisch sind intestinale Ischämien, im Langzeitverlauf bildgebend erkennbar an einem perlschnurartigen Bild mit Aneurysmata und Engstellen der abdominalen Gefäße. Mitunter führt die PAN zur Nekrose von Fingern oder Zehen. An der Haut kommen größere, landkartenartige Nekrosen und Ulzerationen vor.

Großgefäßvaskulitiden kommen als Riesenzellarteritis ab dem 50. Lebensjahr und als Takayasu-Arteritis mit Auftreten vor dem 40. Lebensjahr vor. Die **Riesenzellarteritis** (→ Kapitel 17) betrifft häufiger die kranialen Gefäße (Arteritis temporalis) und führt zu meist einseitigen Schläfenkopfschmerzen und Kaumuskel-Claudicatio als Zeichen der Ischämie beim Kauen, unbehandelt aber auch zur Erblindung und selten zu einer Skalp- oder Zungennekrose. Alternativ oder zusätzlich können die Aorta und ihre Äste befallen sein. Das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sind meist deutlich erhöht. Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten hat zusätzlich eine **Polymyalgia rheumatica** (PMR, → Kapitel 16) als Entzündung der Bursen und kleinen Gelenke des Schulter- und Beckengürtels. Umgekehrt haben bis zu 50% aller PMR-Patienten auch eine Riesenzellarteritis. Alter, CRP und BSG sind auch bei der PMR meist >50. Die **Takayasu-Arteritis** (→ Kapitel 18) zeigt serologisch oft keine ausgeprägte Entzündung und stellt sich eher mit Ischämien der Extremitäten oder der hirnversorgenden Gefäße der jungen Patientinnen und Patienten dar.

Internistisch-rheumatologische Therapie

Entzündliche Schmerzen in Gelenken und Wirbelsäule sprechen schlecht auf konventionelle Schmerzmittel (inklusive Opiate) an und sind die Domäne der nicht-steroidalen Antirheumatika (**NSAR**, → Kapitel 41), die durch Hemmung von Cyclooxygenase (COX)-2 die Produktion von Prostaglandinen blockieren. Besonders in Kombination mit Glukokortikoiden, Gerinnungshemmern und bei Menschen über 60 Jahren haben sie ein relevantes Risiko gastrointestinaler Ulzera mit lebensbedrohlichen Komplikationen (Blutung, Perforation). Dieses Risiko vermindern COX-2-selektive NSAR, sogenannte **Coxibe**, die sonst mit NSAR in jeder Hinsicht vergleichbar sind. Bei NSAR und Coxiben ist die Nephrotoxizität zu beachten. NSAR und Coxibe haben nur bei axialen SpA krankheitsmodifizierende Eigenschaften, sonst sind sie Bestandteil der symptomatischen, ergänzenden Therapie.

Glukokortikoide (→ Kapitel 40) sind chemisch leicht veränderte Verwandte des Nebennierenrindenhormons Cortisol mit stark entzündungshemmender Funktion. Weil die Wirkung meist innerhalb von 12 Stunden eintritt, stellen sie für die meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine wesentliche, rasch wirksame Akuttherapie dar. Die wichtige Ausnahme ist die SSc, bei der **Prednisolon**-Äquivalenz-Dosen von mehr als 15 mg täglich die lebensbedrohliche renale SSc-Nierenkrise auslösen können. Dauerhaft können Dosen von mehr als 7,5 mg Prednisolon zu lebensbedrohlichen Komplikationen, insbesondere Atherosklerose und Infektionen führen. Dosen von 5 mg und weniger sind auch längerfristig vertretbar, erhöhen aber immer noch relevant das Osteoporoserisiko. Hoch dosierte Glukokortikoide können zudem die avaskuläre Knochennekrose (AVN) zur Folge haben.

Die konventionelle immunmodulierende Basistherapie der RA und anderer Arthritiden beruht in erster Linie auf einmalig wöchentlich verabreichtem, niedrig dosiertem **Methotrexat** (MTX), alternativ auch **Sulfasalazin** (bei Kinderwunsch) oder **Leflunomid** (bei eingeschränkter Nierenfunktion). Diese, im Englischen als conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (**csDMARDs**, → Kapitel 36) bezeichneten Substanzen stellen keine Immunsuppression dar. Zumindest MTX und Sulfasalazin erhöhen das Infektionsrisiko nicht relevant. Sie benötigen etwa 6–12 Wochen bis zur vollen Wirksamkeit und können meist problemlos über Jahrzehnte eingenommen werden. Das Antimalariamittel **Hydroxychloroquin** (→ Kapitel 35) stellt die Basistherapie des SLE dar und wird bei der RA vor allem in Kombination mit anderen DMARDs verwendet.

Biologika (→ Kapitel 37), oder biologische DMARDs (bDMARDs) sind gentechnologisch hergestellte Eiweißsubstanzen, die subkutan injiziert oder intravenös infundiert werden müssen. Die Endsilben unterscheiden **monoklonale Antikörper** (-mab), **Rezeptor-Immunglobulin-Fusionsmoleküle** (-cept) und den **IL-1-Rezeptor-Antagonisten** Anakin-*ra*. Diese Medikamente verursachen einen gezielten Defekt im Immunsystem, der meist unproblematisch ist, aber bestimmte Infektionen begünstigen kann. TNF-Blocker werden bei RA, SpA sowie ihren JIA-Äquivalenten, außerhalb der Rheumatologie und off label bei granulomatösen Erkrankungen und bei der Takayasu-Arteritis eingesetzt. IL-1-Blocker und IL-1-Rezeptor-Blocker werden bei der fieberhaften systemischen JIA (sJIA), anderen Fiebersyndromen und (nur zum Teil zulassungskonform) Kristallarthritiden eingesetzt, IL-6-Rezeptor-Blocker kommen bei der RA und der Riesenzellarteritis sowie der sJIA zum Einsatz. IL-17-Blocker stehen für die Behandlung der SpA zur Verfügung. IL-23- und IL-12/IL-23-Blocker werden bei der Psoriasisarthritis verwendet. Für den SLE sind die Blockade des B-Zell-Zytokins BLYS (B-Lymphozyten-Stimulator) und des gemeinsamen Rezeptors der Typ-I-Interferone zugelassen. Dazu kommen die CD28-CD80/86-Kostimulationsblockade für die RA und die Depletion von CD20-tragenden B-Zellen für RA, GPA und MPA und off label für Kollagenosen. Bei der EGPA kommen AK gegen IL-5 zum Einsatz.

Targeted synthetic DMARDs (**tsDMARDs**, → Kapitel 38) sind oral verfügbare kleine chemische Substanzen, die in Wirkung und unerwünschten Wirkungen bDMARD-ähnlich sind. Neben den **Januskinase-Inhibitoren** (Jaki), als Inhibitoren mit der Endsilbe -inib, gehört dazu heute der für die Psoriasis-arthritis und den M. Behçet einsetzbare Phosphodiesterase-4-Hemmer **Apremilast**. Januskinasen (Jaks) binden intrazellulär an die Rezeptorketten der Interferon-Rezeptoren, vieler Interleukin-Rezeptoren (nicht IL-1 und IL-17) sowie verschiedener Wachstumsfaktor-Rezeptoren und sind für deren Signaltransduktion essenziell. Jaki sind für die RA, Psoriasisarthritis und axiale SpA sowie Indikationen außerhalb der Rheumatologie (z. B. Dermatologie und Gastroenterologie) zugelassen. Langzeiteffekte hinsichtlich Malignomrisiko, Atherosklerose und Venenthrombose sind derzeit noch nicht komplett einschätzbar.

Immunsuppressiva (→ Kapitel 39) werden nicht bei der rheumatoiden Arthritis oder Spondyloarthritis, aber bei Kollagenosen, Mittel- und Kleingefäß-Vaskulitiden und anderen Systemerkrankungen eingesetzt. Dazu gehören insbesondere **Azathioprin** und Mycophenolat (als **Mycophenolat-Mofetil** oder **Mycophenolsäure**). Bei lebensbedrohlichen Formen wird das alkylierende Zystostatikum **Cyclophosphamid** in relativ niedrig dosierter Monotherapie als stärkstes Immunsuppressivum eingesetzt, heute fast nur als intravenöse Pulstherapie (alle 2 bis 4 Wochen). Selten werden die Calcineurin-inhibitoren **Cyclosporin A** oder **Tacrolimus**, und für die Lupusnephritis als neu zugelassene Substanz **Voclosporin** verwendet.

RHEUMATOIDE ARTHRITIS (RA)

Lernziel:

Rheumatoide Arthritis VI.02.-01.1.7

Englische Bezeichnung:

Rheumatoid arthritis (RA)

Synonym:

Chronische Polyarthritis

Definition:

Systemische Autoimmunerkrankung mit chronischer, destruierender Polyarthritis und variablem, oft in Schüben voranschreitendem Verlauf.

Leitsymptome:

meist weitgehend symmetrische synovitische Schwellung vor allem kleiner Gelenke, Morgensteifigkeit (über mehr als 1 Stunde morgens kein Faustschluss möglich).

Untergruppen:

Seropositive und seronegative Arthritiden

Symmetrische Arthralgien und Schwellungen der kleinen Gelenke sollten an eine RA denken lassen!

1. Seropositive rheumatoide Arthritis (RA)

Englisch: rheumatoid arthritis

Synonym: Chronische Polyarthritis

Definition: Systemische Autoimmunerkrankung mit Autoimmunität gegen modifizierte Proteine und destruierender Polyarthritis, die auch innere Organe betreffen kann.

Epidemiologie: ca. 1% der Bevölkerung, Beginn in jedem Alter, meist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr; Frauen > Männer (3:1).

Organbeteiligung: Die Zielstruktur der rheumatoiden Arthritis ist die Synovialmembran. Allerdings können auch pulmonale, kardiovaskuläre und ophthalmologische Beteiligungen auftreten.

Natürlicher Verlauf: Schwere Gelenkdestruktionen (z.B. Ulnardeviation, Schwanenhalsdeformität, Knopflochdeformität) mit rascher Funktionseinschränkung. Wegen

akzelerierter Atherosklerose (Entzündung) und inneren Organmanifestationen deutlich (ein bis zwei Jahrzehnte) reduzierte Lebenserwartung.

Verlauf unter Therapie: Mit zielgerichteten immunmodulatorischen Therapien heute fast immer gute Krankheitskontrolle ohne progredienten Gelenkschaden und Normalisierung der Lebenserwartung erreichbar.

Sonderformen:

- Felty-Syndrom: seropositive rheumatoide Arthritis mit Splenomegalie und Granulozytopenie (Infektionen).
- Kaplan-Syndrom: RA plus Pneumokoniose.

Immunologie / Pathophysiologie /

Pathologie: Bei seropositiver RA auf Basis bestimmter HLA-Klasse II-Moleküle (DR1, DR4) mit shared epitope (bestimmte Aminosäuresequenz (QKRAA) im Peptidbindungsbereich) in Kombination mit Umweltfaktoren (Rauchen, Parodontitis) Entwicklung einer Immunität

ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010 der RA: (nicht für Diagnose; Grundlage mindestens ein synovitisches geschwollenes Gelenk; kleine Gelenke sind Finger-, MCP-, Hand-, Zehen-, MTP-Gelenke)

Gelenke (geschwollen/ schmerzhaft)	Antikörper	Entzündung	Dauer	Punkte
≤1 großes	RF + Anti-CCP-AK negativ	CRP + BSG normal	<6 Wochen	0
2–10 große		CRP oder BSG ↑	≥6 Wochen	1
1–3 kleine	RF oder Anti-CCP-AK ↑			2
4–10 kleine	RF oder Anti-CCP-AK ↑↑ (>3-fach über Norm)			3
>10				5

Rheumatoide Arthritis ≥ 6 Punkte. (RF= Rheumafaktor; anti-CCP-AK= IgG-AK gegen cyclisches citrulliniertes Peptid; CRP= C-reaktives Protein; BSG= Blutsenkungsgeschwindigkeit)

MEMO-BOX

- Neu aufgetretene, weiche Gelenkschwellungen sollten immer an eine RA denken lassen
- Anti-CCP (Eselsbrücke Chronische Polyarthritis) und Rheumafaktoren plus Arthritis
- Autoimmun-Systemerkrankung; isolierte lokale Therapie ist aussichtslos

gegen citrullinierte (und andere modifizierte) Peptide. Erkrankungsauslöser dann meist Immunkomplexe (Virusinfektion), die den Zugang zum Gelenk eröffnen. Dort durch T- und B-Zellen getriebene, durch Makrophagen und Fibroblasten umgesetzte Entzündung mit prominenter Funktion von TNF, IL-6 und vermutlich GM-CSF. Destruktion des Knorpels und über Osteoklasten des gelenknahen Knochens (Usuren). Neben peripheren Gelenken auch Beteiligung des Atlantodentalgelenks (Dens und Ligamentum transversum atlantis sind knorpelüberzogen) möglich.

Wichtige Anamnesedetails: Tageszeitliches Schmerzmaximum (meist früh morgens, bereits vor Bewegungen), Morgensteifigkeit (> 1 Stunde), Familienanamnese, Dauer der Beschwerden, Verteilungsmuster, Haut / Schleimhautmanifestationen, Infekte, Nikotin.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: AZ, synovitisch (gallertartig weich) geschwollene / druckschmerzhaft Gelenke, Schmerzhaftigkeit Händedruck (Gaenslenzeichen), eventuell Rheumaknoten an den Streckseiten der Gelenke, gründliche Inspektion der Haut (Differentialdiagnosen).

Labor und Bildgebung: CRP und BSG sind oft nur leicht / mäßig erhöht, eventuell zudem Anämie chronischer Erkrankungen. Meist Rheumafaktoren (Definitionskriterium für seropositive RA) und Anti-CCP-Antikörper (gegen cycliche citrullinierte Peptide) positiv.

ANA zur DD, können bei RA aber positiv sein. Im Punktat mäßig erhöhte Zellzahl, keine Bakterien oder Harnsäurekristalle (DD).

Konventionelle Röntgenaufnahmen beider Hände und beider (Vor-)Füße in je zwei Ebenen („4-Pfoten-Röntgen“) und der HWS in Anteflexion (Dens?) als Standardmethode; Usuren (≥2 mm große Knochendefekte im Knochen-Knorpel-Übergangsbereich beweisend). Sonographie: vor allem im Frühstadium Methode der Wahl, Nachweis von Gelenkschwellung und Synovitis (Durchblutungsnachweis bei Entzündung), Tenosynovitis. Selten MRT.

Diagnose: Die Diagnose der seropositiven rheumatoiden Arthritis ist ein Zusammenfügen von Anamnese, körperlicher Untersuchung (v.a. symmetrisch, kleine Gelenke), Labor (RF+, Anti-CCP) und Bildgebung. Die ACR / EULAR-Kriterien sind dabei ein wichtiger Leitfaden.

Therapiestrategie: Die frühzeitig (möglichst innerhalb von 6 Wochen nach Symptombeginn) immunmodulierende Basistherapie mit DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) ist für die Prognose entscheidend („Hit hard and early!“). Primär kommen Methotrexat (Goldstandard!), Leflunomid oder Sulfasalazin als konventionelle synthetische (cs)DMARDs zum Einsatz, eventuell ergänzend auch Hydroxychloroquin. (Hingegen werden Azathioprin, Gold, Ciclosporin A und Cyclophosphamid heute praktisch nicht mehr verwendet.) Weil csDMARDs etwa 6 Wochen bis zum Wirkeintritt benötigen, parallel kurzzeitig niedrig bis mittelhoch dosierte Glukokortikoide. Bei fehlender Krankheitskontrolle biologische (b)DMARDs (gegen TNF, Interleukin-6-Rezeptor, kostimulatorische Rezeptoren (CD80/86) oder B-Zellen (CD20)) oder „targeted synthetic“ tsDMARDs (Januskinase-Inhibitoren), jeweils meist in Kombination mit Methotrexat.

2. Seronegative rheumatoide Arthritis

Englisch:

seronegative rheumatoid arthritis (RA)

Charakterisierung: Entzündliche Gelenkerkrankung, die sich klinisch nicht von einer seropositiven rheumatoiden Arthritis unterscheidet, aber im Unterschied zu dieser keine Rheumafaktoren (RF) und keine Antikörper gegen citrullinierte Peptide (CCP) aufweist.

Prävalenz: Etwa 1:400, Frauen:Männer etwa 3:1. Laut wissenschaftlicher Literatur sind ca. 20–35% aller RA-Fälle seronegativ. Nach Abrechnungszahlen der Kassenärztlichen Vereinigung werden jedoch deutlich mehr seronegative als seropositive Fälle diagnostiziert.

Altersverteilung: (→ Kapitel 1) Bei jungen Menschen Übergänge juvenile idiopathische Arthritis (JIA) zur seronegativen RA. Bei Erstmanifestation einer RA im höheren Lebensalter höherer Anteil seronegativer Fälle durch Überlappung mit Polymyalgia rheumatica. Außerdem Fehldiagnose aufgrund aktivierter Arthrosen im Alter leichter möglich.

Organbeteiligung: Prinzipiell Befall aller synovialen Strukturen analog zur seropositiven RA möglich (Gelenke, Schleimbeutel, Sehnenscheiden). Extraartikuläre Manifestationen (Lungenfibrose, Vaskulitiden, Amyloidose) wesentlich seltener als bei (unbehandelter) seropositiver RA.

Natürlicher Verlauf: Analog seropositiver RA. Im Vergleich zu seropositiver RA ist die seronegative RA (abhängig von der Verlaufsform) oft weniger oder nicht erosiv.

Verlauf unter Therapie: In der Praxis keine wesentlichen Unterschiede zur seropositiven RA, im Einzelfall jedoch sehr variabel. Bei Nichtansprechen immer Diagnose überprüfen!

EULAR / ACR Klassifikationskriterien:

Formal gelten die Klassifikationskriterien für die Rheumatoide Arthritis (keine diagnostischen Kriterien), die aber für die seronegative RA schlechter geeignet sind, weil sie bei fehlenden Autoantikörpern eine hohe entzündliche Aktivität voraussetzen.

Sonderform: RS3PE-Syndrom: Akronym:

Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Besondere Verlaufsform einer seronegativen RA bei vorwiegend älteren Patienten, bei der es zu einer starken Anschwellung der Handrücken mit eindrückbaren (pitting) Ödemen kommt, oft mit begleitender Schwellung der Metacarpophalangeal- (MCP-) und proximalen Interphalangeal- (PIP-) Gelenke. Überlappung mit Polymyalgia rheumatica. Gutes Ansprechen auf die Therapie, gute Prognose, wenn nicht paraneoplastisch.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Die Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis) ist die gemeinsame Grundlage der seropositiven und seronegativen RA, histologisch unterscheiden sich beide Formen nicht relevant. Wichtig: Auch bei aktivierten Arthrosen finden sich klinisch, im Ultraschall und im MRT Ergüsse. Zahlreiche Fälle von seronegativer RA sind in Wirklichkeit schwere, erosiv verlaufende Fingerpolyarthrosen oder Fälle einer polyartikulären Gicht.

Wichtige Anamnesedetails: Meist schleichender Beginn, oft typische Morgensteifigkeit (von mindestens 1h Dauer). Eine wichtige DD zur seronegativen RA ist die periphere SpA. Daher gründliche Familienanamnese: Hinweise auf Spondyloarthritis, Psoriasis oder Psoriasis-Arthritis unter Verwandten ersten Grades? Uveitis, Enthesitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in der Vorgeschichte? Episodische Arthritis v.a. der unteren Extremität (Großzehengrundgelenk) als Hinweis auf eine Gicht oder Pseudogicht? Hinweise für eine Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis?

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Neben der Gelenkuntersuchung (Synovitische Schwellung? Gaenslen-Zeichen?) vor allem Suche nach Hinweisen für eine mögliche Differentialdiagnose: Gründliche Suche nach einer Psoriasis, die sehr diskret ausgeprägt sein kann (z.B. Bauchnabel, Haaransatz, Rima ani, Nägel). Hinweise für Achsenskelettbefall? Kollagenosezeichen, insbesondere Sicca-Symptomatik? Hautvaskulitis?

Labor und Bildgebung: Entzündungszeichen (BSG, CRP). Bei definitiver Arthritis und fehlenden RF und Anti-CCP-Ak: HLA B27, ANA.

Bildgebung: Bed-side Ultraschall sichert Synovialitis bei klinisch unklaren Fällen, konventionelle Röntgenaufnahmen (zumindest Hände und Vorfüße) zur Suche nach erosiven Veränderungen und zur Abgrenzung von Arthrosen, Chondrokalzinose und chronischer Gicht. Ggf. MRT zur Abgrenzung von Schäden an Binnenstrukturen (Menisci, Knochennekrosen etc.).

Diagnose: Eine seronegative RA ist eine Ausschlussdiagnose, die im Verlauf immer wieder hinterfragt werden sollte.

Therapiestrategie: Therapieziele und -strategien entsprechen denen der seropositiven RA.

MEMO-BOX

- Die seronegative RA ist vermutlich ein Syndrom mehrerer Entitäten (JIA-Formen, RS3PE, nicht bekannte Autoantikörper) und ein „Sammelbecken für Fehldiagnosen“ (Aktivierte Arthrose, Gicht, Polymyalgia rheumatica,...)
- Ansprechen von Gelenkschmerzen auf Steroide beweist keine seronegative RA!
- Therapie weitgehend analog seropositiver RA, aber häufiger als bei dieser Komplettremission ohne Therapie möglich.

3. Virusarthritiden

Englisch: viral arthritis

Charakterisierung: Vor allem als Differenzialdiagnose zur RA und zu Kollagenosen wichtige symmetrische Polyarthritiden im Rahmen von Virusinfektionen (besonders Parvovirus B19; Rötelnvirus wegen Impfung heute selten; hin und wieder HIV), die in aller Regel spontan remittieren. Durch Klimawandel und Tourismus werden tropische Virusinfektionen in Deutschland häufiger diagnostiziert, die zu heftigen Arthralgien und Myalgien führen können. Dazu gehören v.a. Arbovirus-Infektionen wie das Dengue-Fieber und das Chikungunya-Fieber (siehe unten), aber auch das West-Nil-Virus.

Inzidenz: bis etwa 5% aller neu aufgetretenen Polyarthritiden

Altersverteilung: Virusinfektionen mit Gipfel im Kindesalter, aber Arthritis typischerweise bei Erwachsenen. Tropische Virusinfektionen vorwiegend im mittleren Lebensalter.

Organbeteiligung: Akute, symmetrische Polyarthritiden. Allgemeinsymptomatik und spezifische Symptome im Rahmen der Virusinfektion (meist im Vorfeld) möglich.

Natürlicher Verlauf: In aller Regel (außer tropische Virusinfektionen) aktive Arthritis innerhalb von 6 Wochen abgeheilt. Arthralgien über etwa ein Jahr möglich.

Verlauf unter Therapie: Rasche Symptombesserung durch NSAR und gegebenenfalls Glukokortikoide.

Sonderform: Chikungunya-Virus-Arthritis: Im Gegensatz zu den sonstigen Virusarthritiden bei Chikungunya-Fieber (Südamerika, Afrika, Südostasien, selten Spanien, Italien, Frankreich) häufiger chronische Verläufe über bis mehr als 2 Jahre, dann ggf. Therapieversuch mit Methotrexat.

MEMO-BOX

- Virusarthritiden wichtige Differenzialdiagnose (keine DMARDs erforderlich!) zu RA, Kollagenosen bei neu aufgetretener symmetrischer Polyarthritiden (Früharthritiden)
- In aller Regel innerhalb von sechs Wochen Arthritis abgeheilt

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Ausgelöst klassisch durch Parvovirus B19, Rubellavirus, andere tropische und nicht definierte Virusinfektionen. Polyarthritiden, Myalgien und Fatigue vermutlich in erster Linie durch Immunkomplexe und Interferone.

Wichtige Anamnesedetails: Meist akuter, deutlich symmetrischer Beginn, oft typische Prodromalsymptome eines Virusinfekts. Ausgeprägte Morgensteifigkeit (von mindestens 1h Dauer). Zum Teil Kontakt zu Kindern mit Parvovirus-B19-Infektion (Ringelröteln). Auslandsreisen letzte Wochen?

Wichtige Details körperliche Untersuchung:

Neben der Gelenkuntersuchung (Synovitische Schwellung? Gaenslen-Zeichen?) eventuell Zeichen der Virusinfektion (Exanthem, Enanthem, Lymphadenopathie, Fieber). Differenzialdiagnostisch Suche nach Kollagenose- oder RA-Hinweisen

Labor und Bildgebung: Entzündungszeichen (BSG, CRP) meist nur gering erhöht, typischerweise RF, Anti-CCP-Antikörper negativ, aber zum Teil positive ANA. Spezifische IgM (und IgG-Antikörper) gegen das Virus, häufig noch positive PCR. Röntgenaufnahmen unauffällig.

Diagnose: Spontane Remission innerhalb von sechs Wochen, Nachweis der akuten Virusinfektion.

Therapiestrategie: Rein symptomatisch.

CAVE: frühe RA, Kollagenose nicht übersehen

SPONDYLO- ARTHRITIDEN (SPA)

Lernziel:

Spondyloarthritiden VI.02.-01.1.6

Englisch:

Spondyloarthritis

Charakterisierung:

Gruppe entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit axialem und / oder peripher-artikulärem Befall. Die Pathologie beginnt typischer Weise im Sehnenansatzbereich (Enthesitis). Häufig vergesellschaftet mit extraaxialen bzw. extraartikulären Manifestationen wie Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) oder Uveitis.

Erkrankungen:

Morbus Bechterew bzw. nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis, Psoriasisarthritis, CED-assoziierte (enteropathische) Spondyloarthritis, Reaktive Arthritis)

Merke:

Die Spondyloarthritiden sind eine Erkrankungsgruppe mit Überlappungen zwischen den Krankheitsbildern und mit häufig assoziierten Erkrankungen (Psoriasis, Uveitis, CED).

4. Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Synonym (für den M. Bechterew):

Spondylitis ankylosans

Englisch: ankylosing spondylitis (AS), non-radiographic axial SpA (nr axSpA)

Charakterisierung: Entzündlich-rheumatische Systemerkrankung mit prädominant axialem Befallsmuster, d.h. Beteiligung von Iliosakralgelenken und zum Teil der Wirbelsäule. Nicht selten Beteiligung von peripheren Gelenken, Enthesitis; zum Teil auch Uveitis und / oder CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

Prävalenz: Etwa 0,5% der Erwachsenen.

Altersverteilung: Krankheitsbeginn typischerweise zwischen 15. und 30. Lebensjahr, prädominant männliches Geschlecht (weiblich: männlich ca. 1:1,3).

Klinische Manifestation: Bei der prädominant axialen Spondyloarthritis Rückenschmerz mit entzündlichem Charakter als Leitsymptom. Definition als seit mindestens drei Monaten anhaltender Rückenschmerz mit Beginn vor dem 40. Lebensjahr, schleichendem (nicht plötzlichem) Beginn, Schmerzmaximum in der zweiten Nachthälfte mit Erwachen, Morgensteifigkeit > 30 Min. und Besserung bei Bewegung (aber nicht in Ruhe). Typischerweise sehr gutes Ansprechen auf NSAR. Neben den axialen Manifestationen bei etwa einem Viertel der Patienten Arthritis mit überwiegend asymmetrischem Befall großer Gelenke mit Betonung der unteren Extremität und zum Teil Enthesitis (z.B. Achillobursitis). Dazu eventuell aus dem SpA-Spektrum anteriore Uveitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder Psoriasis vulgaris.

Natürlicher Verlauf: Im Rahmen der chronisch-entzündlichen Reaktion bei einem Teil

der Patienten (insbesondere Männern) über Zwischenstadien (z.B. Fettmetaplasie im MRT) knöchern proliferative Veränderungen und im Endergebnis irreversible, strukturelle Veränderungen (Maximalvariante „Bambusstabwirbelsäule“) mit Funktionsdefiziten. Man unterscheidet die radiographische und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis in Abhängigkeit vom Nachweis struktureller Veränderungen knöcherner Art im konventionellen Röntgenbild. Zur Verlaufsdokumentation dienen verschiedene Scores: BASDAI, ASDAS (jeweils Aktivität), BASFI (Funktion) und BASMI (Bewegungsumfänge).

Verlauf unter Therapie: heute bis auf wenige Sonderfälle gut behandelbar durch konsequente Suppression der Entzündungsreaktion und Physiotherapie.

ASAS/SPARTAN-Klassifikationskriterien 2025 (nicht für die Diagnose):

- **Hauptkriterien:** Sakroiliitis (MRT oder konventionell-radiologisch) oder HLA-B27-Positivität
- **Nebenkriterien:** Rückenschmerz mit entzündlichem Charakter, periphere Arthritis, Enthesitis, der Achillessehne, akute anteriore Uveitis, Psoriasis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, HLA-B27-Positivität, erhöhtes CRP

Immunologie / Pathophysiologie: starke genetische Komponente: HLA-B27 findet sich bei über 90% der Patienten mit einer axialen Spondyloarthritis. Hinzu kommen exogene Trigger wie z.B. Nikotinkonsum bei einem Teil der Patienten. Über viele Jahrzehnte Spondyloarthritis als seronegativ angesprochen, aber Assoziation mit 14-3-3 η -Antikörpern in neueren Untersuchungen.

Wichtige Anamnesedetails: entzündlicher Rückenschmerz bei jungen Menschen wie oben ausgeführt. Gezielte Frage nach okulä-

MEMO-BOX

- Rückenschmerz mit entzündlichem Charakter, ggf. in Verbindung mit extraaxialen Manifestationen
- HLA-B27-Positivität (starke genetische Komponente, Familienanamnese)
- Therapie primär mit NSAR und Physiotherapie, ggf. Zytokinblocker oder Januskinasehemmern
- Unwirksamkeit oder unzureichende Wirksamkeit von systemischen Glucocorticoiden und konventionellen Basistherapeutika bzgl. axialer Manifestationen

ren, intestinalen, peripher-artikulären oder kutanen Manifestationen.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Mennell-Zeichen und Vierertest nach Patrick (Iliosakralgelenksschmerz). Beurteilung der Bewegungseinschränkung durch modifiziertes Schober-Maß, Seitneigung der LWS, Finger-Boden-Abstand, Tragus-Wand-Abstand, HWS-Rotation, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) als Kombinationsmaß. Untersuchung der peripheren Gelenke und Enthesen. Ganzkörperstatus einschl. Haut und Augen (konjunktivale Injektion, Hinweis: bei typischer Anamnese Spaltlampendiagnostik erforderlich).

Labor und Bildgebung: Bei vielen, aber nicht allen Patienten Erhöhung von BSG und CRP. HLA-B27-Typisierung (MHC Klasse 1-Molekül). Ggf. Nachweis von 14-3-3 η -Antikörpern (bislang noch kein fester Bestandteil der klinischen Routine). In der Bildgebung bei längerem Verlauf zunächst konventionell-radiologische Diagnostik des Beckens (ISG-Beurteilung nach den modifizierten New York-Kriterien) und der Wirbelsäule. Frühe Erkennung der Sakroiliitis durch Kernspintomographie mit entzündungssensitiver Sequenz (STIR- oder TIRM-Sequenz) mit Nachweis eines Knochenödems (Osteitis) um den ISG-Gelenkspalt.

Diagnose: bei jüngeren Menschen mit in Ruhe oder nächtlich betonten Rückenschmerzen sowie Besserung bei Bewegung an eine entzündliche Genese denken. Insbesondere Frauen werden aufgrund der längst überhol-

ten Annahme, es seien nahezu ausschließlich Männer betroffen, häufig Jahre zu spät diagnostiziert. Oft mehrere Jahre zwischen Symptombeginn und dem ersten Auftreten von konventionell-radiologischen Veränderungen. Daher zur Frühdiagnostik MRT Becken mit STIR/TIRM-Sequenz (s. oben). Kontrastmitteldiagnostik ist insbesondere bei isolierter ISG-Diagnostik nicht erforderlich, bei Untersuchung der kranialen Wirbelsäulenabschnitte (spondyloarthritische Veränderungen der kleinen Wirbelgelenke und Enthesen) zu empfehlen.

Therapiestrategie: Ziel ist die Remission und damit Verhinderung irreversibler, struktureller Schäden. Leitliniengerecht zunächst mindestens zwei NSAR in jeweils max. tolerierter Dosierung über mindestens vier Wochen. Im Unterschied zum mechanisch degenerativ bedingten Rückenschmerz darunter deutlich höhere Rate von Patienten mit sehr gutem Ansprechen aufgrund der antientzündlichen Komponente von NSAR. Zusätzlich physiotherapeutische Übungen des Achselskeletts durch den Patienten in Eigenregie nach entsprechender Anleitung, die Schmerzen reduzieren und die aufrechte Körperhaltung sichern. Bei nicht ausreichender Krankheitskontrolle (BASDAI > 4) Eskalation auf ein Antizytokin-basiertes Therapiekonzept, vor allem TNF-Blocker, Interleukin-17-Blocker oder Jak-Inhibitor indiziert. Rauchen beenden als Progressionsrisikofaktor und bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko (entzündlich-rheumatische Erkrankungen).

5. Psoriasisarthritis (PsA)

Lernziel: Psoriasisarthritis VI.02-01.1.8

Englisch: psoriatic arthritis

Charakterisierung: entzündlich-rheumatische Systemerkrankung mit Befall peripherer Gelenke / Entesen wie auch des Achsenskeletts typischerweise assoziiert mit einer Psoriasis. Heterogenes Krankheitsbild bzgl. klinischer Präsentation und Prognose.

Epidemiologie: Prävalenz bei Psoriasispatienten ca. 20%, Risiko von ca. 8% pro Jahr für einen Patienten mit Psoriasis für die Entwicklung einer Psoriasisarthritis. Bei 15% der Patienten Gelenkbefall vor Hautbefall, in ca. 15% der Fälle synchroner Beginn. Prävalenz etwa 0,3% in Deutschland, ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Prinzipiell kann jedes Alter betroffen sein, Erkrankungsgipfel mittleres Erwachsenenalter.

Klinische Präsentation: meist oligo-, aber auch mono-, und polyarthritische Verläufe. Im Gegensatz zur RA oft Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP), insbesondere bei Nagelbeteiligung. Entzündliche Veränderungen der Entesen (z.B. Achillobursitis). Mutilierende Verlaufsform mit schweren osteolytischen Destruktionen (Arthritis mutilans). Axialer Befall ähnlich AS, aber mit eher einseitiger ISG-Beteiligung und oft häufigerer HWS-Beteiligung. Wie für die gesamte Gruppe der Spondyloarthritis typisch, können zusätzlich zur Psoriasis andere extraartikuläre Manifestationen gefunden werden (z.B. Uveitis, CED).

Natürlicher Verlauf: unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle irreversible, strukturelle Veränderungen im Bewegungsapparat mit Funktionsdefiziten. Häufig erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Hyperurikämie.

Verlauf unter Therapie: mit Hilfe von Basistherapeutika (DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) konventioneller Art (z.B. Methotrexat, Leflunomid, Ciclosporin A), biologischen DMARDs (TNF-, IL-17-, IL-23- und IL-12/23-Blocker, Abatacept) oder tsDMARDs (targeted synthetic wie Apremilast oder Januskinasehemmer) kann die Arthritis kontrolliert und die radiologische Progression verhindert werden. MTX, Ciclosporin, Apremilast, Januskinasehemmer, TNFalpha-/IL17-/IL12/23-Blocker und deutlich geringer auch Leflunomid besitzen eine Effektivität auf den Hautbefall. Zudem Optimierung begleitender kardiovaskulärer Komorbiditäten (Adipositas, Nikotin, Hypertonie, Diabetes) entscheidend.

CASPAR-Klassifikationskriterien der Psoriasisarthritis 2006

(nicht für die Diagnose):

Die Klassifikationskriterien der PsA sind erfüllt bei entzündlicher muskuloskelettaler Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule, Sehnen/ Sehnenansatz) und einem Score von ≥ 3 Punkten:

1. Nachweis einer Psoriasis:	
• aktuell nachweisbar oder	2
• vorbekannt, festgestellt durch Hausarzt, Hautarzt, Rheumatologen oder	1
• positive Familienanamnese für Psoriasis	1
2. Psoriatische Nagelbeteiligung (Tüpfelung, Onycholyse, Hyperkeratose)	1
3. Rheumafaktor negativ	1
4. Daktylitis aktuell bestehend (Finger oder Zeh) oder früher (durch Rheumatologen)	1
5. Radiologisch gelenknahe Knochenneubildung an Händen oder Füßen	1

Immunologie / Pathophysiologie / Patho-

logie: Ausgeprägte genetische Komponente (nicht selten über mehrere Generationen und unter Verwandten ersten Grades nachweisbare Psoriasis / Psoriasisarthritis), zum Teil über HLA-Klasse I (HLA-C (Haut), HLA-B27 (axial)). Neben TNF deutliche Rolle für IL-17 und IL-23 (Haut, periphere Gelenke). Typischerweise seronegativ (keine Autoantikörper wie Anti-CCP-Ak oder Rheumafaktoren). Pathologie meist von Entesen beginnend, so auch Nagelbeteiligung verständlich. Neben Erosivität auch Knochenneubildung (im Gegensatz zur RA).

Wichtige Anamnesedetails: Typischerweise ausgeprägte Schmerzhaftigkeit, nächtliche / früh morgendliche Schmerzen. Daktylitis („Wurstzehe“, „Wurstfinger“) kann richtungsgebend sein. Bei der Abklärung von Patienten gezielt nach Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese fragen.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Arthritis klinisch oft weniger ausgeprägt als bei RA oder reaktiver Arthritis. Auch abgeheilte Daktylitiden sind oft noch nachweisbar (Seitenvergleich). Bei Rückenschmerzen auf axiale Manifestation (→ Kapitel 4) achten. Nach Psoriasis-Läsionen suchen: klassische Lokalisationen (streckseitig über den Gelenken, behaarte Kopfhaut), Handinnenflächen / Fußsohlen (palmoplantar), invers (Rima ani, Nabelgrube, Gehörgang), Nagelveränderungen (Tüpfelnägel, Ölflecken, Onycholyse).

Labor und Bildgebung: BSG und CRP korrelieren nur locker mit der Krankheitsaktivität. Die Autoimmunserologie ist typischerweise negativ. HLA-B27 ist mit der axialen Beteiligung assoziiert.

MEMO-BOX

- seronegativ, vielgestaltiges klinisches Präsentationsmuster
- auf Psoriasis vulgaris in der Eigen- und Familienanamnese achten, in der klinischen Untersuchung nach einer Psoriasis suchen
- häufig kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Hyperurikämie
- erhebliche Verbesserung der Prognose durch neue Substanzen, Frühintervention und individualisierte Therapiestrategien

Radiographisch typisch (anders als bei der RA) Kombination osteodestruktiver Veränderungen (Exremvariante Arthritis mutilans) mit osteoproliferativen Veränderungen (Maximalausprägung pencil-in-cup). Ergänzend Arthrosonographie und MRT (v.a. ISG und WS). In seltenen Fällen Mehrphasenskelettszintigraphie.

Therapiestrategie: Wie bei letztendlich allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Frühintervention als Grundlage für einen langfristig günstigen Verlauf. Neben NSAR primär konventionelle Basistherapeutika wie z.B. Methotrexat, Leflunomid oder Ciclosporin A. Bei anhaltender Krankheitsaktivität oder Unverträglichkeit z.B. Apremilast (Phosphodiesterase-4-Hemmer), bei schwereren Verläufen Blockade von TNF, Interleukin-17, oder Interleukin-12/23, Interleukin-23, alternativ Jak-Inhibitoren.

6. Enteropathie-assoziierte Arthritiden

Synonyme: Arthritis chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, CED-Arthritis

Englisch: IBD arthritis

Charakterisierung: zugehörig zur Gruppe der Spondyloarthritiden, meist Befall großer Gelenke und / oder axiale Spondyloarthritis; assoziiert mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

Prävalenz: häufigste extraintestinale Manifestation, bis 25% aller Patienten mit CED.

Altersverteilung: Vorkommen in jedem Alter möglich, Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Klinische Präsentation: Periphere Arthritis häufig in Form einer akuten, zum Teil spontan remittierenden Oligoarthritis großer Gelenke (Typ 1), seltener chronische Polyarthritis kleiner Gelenke (Typ 2). Axialer Befall analog prädominant axialer Spondyloarthritis (s. oben). Axiale und periphere Arthritis können gleichzeitig (überwiegend Typ 1) auftreten. Nicht selten findet sich eine Dissoziation zwischen Krankheitsaktivität axial und der Aktivität intestinal.

Verlauf unter Therapie: Unter konsequenter immunmodulierender Therapie ist die Prognose ähnlich gut wie bei den übrigen Spondyloarthritiden; meist ist die CED schlechter zu behandeln als die CED-Arthritis.

Klassifikationskriterien: s. periphere und axiale Spondyloarthritis (oben).

Labor und Bildgebung: Akut-Phase-Marker (BSG, CRP) korrelieren primär mit der Krankheitsaktivität der CED, weniger mit der Aktivität der SpA. HLA-B27-Merkmal findet sich bei prädominant axialer Verlaufsform in 50–75% der Patienten. Bildgebung wie bei anderen Spondyloarthritiden (s.o.).

Wichtige Details der körperlichen Untersuchung: s. oben Spondyloarthritis (prädominant axial und prädominant peripher).

Diagnose: an eine CED-assoziierte Arthritis sollte gedacht werden im Falle von Gelenkschmerzen, -steifigkeit und -schwellung oder Rückenschmerz mit entzündlichem Charakter bei Patienten mit M. Crohn oder Colitis ulcerosa. Bei muskuloskelettalen Symptomen ist immer auch gezielt nach Durchfällen und Bauchschmerzen zu fragen; ggf. Bestimmung von Calprotectin im Stuhl und endoskopische Diagnostik. Bei bis zu 30% der Patienten mit axSpA bislang nicht bekannte, da häufig subklinische CED. Besonders bei Monarthritis auch an septische Arthritis (rezidivierende Bakteriämien bei fistulierendem Verlauf eines Morbus Crohn) denken.

Therapiestrategie: Therapie wie bei anderen axialen und peripheren Spondyloarthritiden (s.o.), aber mit Berücksichtigung der CED (Kontraindikation für IL-17-Blocker und konventionelle NSAR, aber nicht für Coxibe; Wirksamkeit von Sulafasalazin, Anti-TNF-Antikörpern (aber nicht Etanercept), Jak-Inhibitoren). Entscheidend gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologie und Rheumatologie.

MEMO-BOX

- bei bis 25% aller Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, umgekehrt bis 30% subklinische CED bei (axialer) SpA
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit entscheidend
- differentielles Ansprechen/andere Kontraindikationen verfügbarer Therapeutika für SpA vs. CED

7. Reaktive Arthritis (ReA) und Post-Streptokokken-Arthritis

Lernziel: Reaktive Arthritis VI.02-01.1.4

Englische Bezeichnung: Reactive arthritis

Synonym: nicht mehr üblich „Reiter-syndrom“ (Trias aus Konjunktivitis, Urethritis und Arthritis)

Definition: Entzündliche Gelenkerkrankung als Folge einer extraartikulären bakteriellen Infektion (bakterielle Antigene u.U. im Gelenk nachweisbar, aber keine Kultivierbarkeit von Erregern aus dem Gelenk).

Epidemiologie: Inzidenz der mit Chlamydia trachomatis assoziierten Form bei ca. 4/100.000 im Jahr. Auftreten typischerweise im jungen Erwachsenenalter, insbesondere bei Chlamydia trachomatis als Auslöser.

Natürlicher Verlauf: Nicht-erosive Arthritis mit in der Regel selbstlimitierendem Verlauf und Ausheilung innerhalb eines Jahres. Chronische Verläufe in bis zu 30% der Fälle, dann strukturelle Schäden möglich.

Verlauf unter Therapie: In aller Regel Symptomkontrolle, aber nicht früheres Ausheilen erzielbar. Chronische Formen wie andere Formen der SpA meist gut behandelbar.

Immunologie / Pathophysiologie /

Pathologie: Auftreten nach Non-Gonokokken-Urethritis (Chlamydien, evtl. Mykoplasmen) oder postenteritisch (Salmonellen, Campylobacter, Shigellen oder Yersinien). Nach Infektionen mit Gruppe A-Streptokokken (Angina, Erysipel) sehr ähnliches Krankheitsbild, aber keine Sakroiliitis oder Uveitis. Vermutlich über molecular mimicry Auslösung der SpA-Symptomatik. HLA-B27 mit Risiko für Chronizität und mit axialer Beteiligung (meist einseitige Sakroiliitis) assoziiert.

Wichtige Anamnesedetails: In der Regel akuter Beginn, oft nach eindeutigem Infekt (Angina, Diarrhoen), aber wesentlicher Teil der Non-Gonokokken-Urethritiden asymptomatisch. Überwiegend asymmetrischer Befall der großen Gelenke (Mon- oder Oligoarthritis) der unteren Extremität, oft schrittweise. Auftreten einer Daktylitis für SpA (ReA oder PsA) pathognomonisch. Nächtliche / frühmorgendliche Rückenschmerzen bei Sakroiliitis, teilweise Uveitis anterior.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Akute (überwärmte), asymmetrische Mon- oder Oligoarthritis meist großer Gelenke. Zum Teil Daktylitis. Weitere Manifestationsmöglichkeiten Enthesitis (Achillessehne, Crista iliaca, Spina iliaca anterior und posterior), Erythema nodosum, Konjunktivitis, sterile Urethritis, Balanitis nur bei klassischer ReA.

Labor und Bildgebung: Meist ausgeprägte Entzündungsreaktion (CRP, BSG), bei Gelenkpunktion relativ hohe Zellzahl. HLA-B27 zum Teil positiv. Autoantikörper typischerweise negativ. Direktnachweis von Chlamydia trachomatis (häufig asymptomatischer Urogenitalinfekt, Durchseuchung bis zu 10% in der sexuell aktiven jungen Bevölkerung) mittels PCR in der ersten Portion des Morgenurins oder im Urethraabstrich. Im Gegensatz dazu bei vorausgehender Durchfallerkrankung in der Regel nach Sistieren der Durchfallproblematik kein Erregernachweis im Stuhl mehr möglich (Ausnahme: Salmonellen-Dauerausscheider). Intraartikulärer Nachweis von Erreger-DNA mittels PCR. Bildgebung von untergeordneter Bedeutung, am ehesten Sonographie oder MRT (ISG!) aussagekräftig

Diagnose: basiert auf typischer Klinik (eindeutige Arthritis) sowie dem Nachweis einer vorausgehenden oder persistierenden Infektion.

Therapiestrategie: symptomatische Therapie (NSAR, eventuell intraartikulär oder systemisch Glukokortikoide), kombiniert mit antibiotischer Therapie (und Partnertherapie) bei Non-Gonokokken-Urethritis, aber nicht nach Enteritis. Bei chronischen Verläufen (> 3 Monate) Sulfasalazin, alternativ MTX, bei therapierefraktären Verläufen TNF-Blocker.

MEMO-BOX

- entzündliche Gelenkerkrankung als Folge einer extraartikulären, bakteriellen Infektion (Urogenitaltrakt, Gastrointestinaltrakt, Streptokokken).
- In Abhängigkeit vom zugrundeliegenden infektiösen Agens unterschiedliche HLA-B27-Assoziationen und damit unterschiedlicher Phänotyp.
- Als einzige SpA in der Regel selbstlimitierend.

DIFFERENZIAL- DIAGNOSEN ZUR SPONDYLO- ARTHRITIS

8. Sarkoidose

Englisch: Sarcoidosis

Charakterisierung: Durch Granulome charakterisierte Systemerkrankung, die verschiedene Organe (Organsysteme) betreffen kann.

Prävalenz: Etwa 1/10.000, in Nordeuropa und in den USA bei Afroamerikanern bis 4/10.000, in Osteuropa 4/100.000.

Altersverteilung: Alle Altersgruppen, Median um 40 Jahre, zweiter Häufigkeitsgipfel um das 65. Lebensjahr, insbesondere bei Frauen.

Organbeteiligung: Prinzipiell können alle Organe und Organsysteme betroffen sein, am häufigsten Lungenbefall (>90% der Patienten), gefolgt von Augen-, Haut- oder Lymphknotenaffektion.

Natürlicher Verlauf: Bei bis zu 2/3 aller Patienten Spontanremission nach bis zu 2 Jahren. Etwa 1/3 chronischer mit dann (je nach Organ (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Neurosarkoidose, ILD) lebensbedrohlicher) Gewebeschädigung und Fibrose.

Verlauf unter Therapie: Unter Therapie (bei chronischen Formen) meist suffiziente Krankheitskontrolle, aber oft Dauertherapie (Risiko schwerer Glukokortikoid-Nebenwirkungen) erforderlich. Allgemeinsymptome wie Fatigue jedoch oft schlecht beherrschbar.

Sonderformen:

- Löfgren-Syndrom (akute Sarkoidose mit bilateraler Lymphadenopathie, Sprunggelenksperiarthritis und Erythema nodosum als Löfgren-Trias)
- Heerfordt-Syndrom (Parotitis, Uveitis, Fazialisparese).

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Ätiologie nicht abschließend geklärt.

Am ehesten (1) Immunreaktion gegen exogen aufgenommene Antigene (organischer, anorganischer oder bakterieller Herkunft) über Atemwege, Haut oder Augen. Keine lebenden Bakterien, aber in Granulomen Antigene von Mycobakterium tuberculosis und Propionibakterien nachgewiesen. In der Folge (2) Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen) mit (3) konsekutiver T-Zell-Antwort im Versuch, das Antigen zu eliminieren. Gelingt dies nicht, (4) Bildung nicht nekrotisierender Granulome mit immer wiederkehrender Entzündungsreaktion oder Fibrose betroffener Organe (Bsp. Lungenfibrose). Bestimmte HLA Allele sind mit dem Verlauf der Sarkoidose assoziiert: HLA-DRB1*03 mit Spontanremission, HLA-DRB1*14 und HLA-DRB1*15 mit chronischen Verläufen.

Wichtige Anamnesedetails: Plötzlicher Beginn bei akuten Formen, bei chronischen Formen Verlauf eher prolongiert. Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit, trockener Husten, Lymphknotenschwellungen, Hauteffloreszenzen. Gelenkschmerzen bei bis zu 25% aller Patienten, meist oligoartikuläres Befallsmuster, selten asymmetrische Sakroiliitis. Berufsanamnese insbesondere zur Abgrenzung zu möglichen Differenzialdiagnosen (Berylliose, Silikose).

Wichtige Details körperliche Unters-

chung: Ganzkörperuntersuchung mit Lymphknotenstatus und Gelenkuntersuchung (insbesondere Sprunggelenke). An der Haut Lupus pernio als sarkoidosespezifische (chronische) Manifestation, unspezifische Veränderungen wie Erythema nodosum sind nicht beweisend. Bei fortgeschrittener Lungenfibrose Knister-rasseln auskultatorisch. Eine Uveitis kann vollständig asymptomatisch verlaufen, daher gezielte augenärztliche Untersuchung.

CAVE:
durch ACE-Hemmer
vermindert.

Labor und Bildgebung: Laborchemisch keine beweisenden Befunde. Im Blutbild eventuell Entzündungsanämie, bei bis zu 30% der Patienten Erhöhung der Transaminasen. Akutes Nierenversagen als Erstmanifestation möglich, aber selten. Kalzium kann erhöht sein (Bildung Vitamin D-ähnlicher Substanzen durch die 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität der Granulome). Gelegentlich wird die Diagnose auch über erhöhte Leberwerte oder Hyperkalziämie gestellt. Erhöhung von Angiotensin converting enzyme (ACE) wegen häufiger Insertions- und Deletionspolymorphismen unspezifisch und diagnostisch umstritten, ggf. aber sinnvoll zur Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit initial erhöhten Werten. Solubler Interleukin 2-Rezeptor (s-IL2R) möglicherweise besser zur Verlaufskontrolle geeignet als ACE, aber ebenfalls unspezifischer Marker lymphozytärer Aktivierung. Keine diagnostisch verwertbaren Antikörper, gelegentlich Positivität für Rheumafaktor oder ANA. Immer Röntgenaufnahme (ggf. auch CT) der Lunge (bihiläre Lymphadenopathie, ILD). Sonographie kann suspekte Veränderungen der Leber / Milz oder Nephrolithiasis / Nephrokalzinose zeigen. In selten Fällen PET/CT-Untersuchung zur Identifizierung von möglichen biopsierbaren Arealen.

Diagnose: Für die Diagnosestellung (1) Granulome in der Histologie, (2) Ausschluss Differenzialdiagnosen (z.B. Lymphom, Tbc) und (3) kompatibles klinisches Bild.

Therapiestrategie: Oft keine (oder nur symptomatische NSAR-) Therapie erforderlich. Bei Organdysfunktion oder deutlich symptomatischen Patienten moderat dosierte Glukokortikoide (ca. 20–40 mg Tagesdosis) Therapie der ersten Wahl. Darüber hinaus keine zugelassenen Therapien, Evidenzlage begrenzt. Bei chronischen oder steroidabhängigen Verläufen je nach Ausmaß des Organbefalls Methotrexat, Leflunomid oder Azathioprin. In refraktären Fällen oder bei schweren Manifestationen (insbesondere bei kardialer Sarkoidose oder Neurosarkoidose) Anti-TNF-Antikörper (lösen Granulome auf) oder Cyclophosphamid.

9. IgG4 – assoziierte Erkrankungen

Englisch: IgG4-related diseases (IgG4RD)

Charakterisierung: Erst 2006 beschriebene heterogene Krankheitsentität mit raumfordernder Entzündungsreaktion in verschiedenen Organen und typischer Histologie.

Prävalenz: Selten (1:50.000, aber vermutlich unterschätzt), Frauen:Männer 1:2

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel um das 60. Lebensjahr.

Organbeteiligung: Ganz unterschiedliche Organmanifestationen, etwa in der Hälfte der Fälle zwei oder mehr Organe: Pankreas (Autoimmunpankreatitis Typ I), Speichel- und Tränendrüsen (früher Mikulicz-Syndrom), Schilddrüse (früher Riedelsche „eisenharte“ Struma), Retroperitoneum (Subset des Morbus Ormond), Aorta (Periaortitis), Leber und Gallenwege (inflammatorische Pseudotumoren, sklerosierende Cholangitis, Cholezystitis), Orbita (orbitaler inflammatorischer Pseudotumor, orbitale Myositis), Hypophyse (Hypophysitis), Meningen (Pachymeningitis), Mamma (Mastitis), Prostata (Prostatitis), Niere (interstitielle oder membranöse Nephritis), Lunge (ILD, Noduli).

Natürlicher Verlauf: Ohne Behandlung häufig Beteiligung weiterer Organe und irreversible Organschädigung durch Raumforderung (Orbita), Entzündung (inflammatorisches Aortenaneurysma) oder Abflussbehinderung (Cholestase, Hydronephrose) mit organabhängig zum Teil lebensbedrohlichen Konsequenzen. Übergang des entzündlichen Stadiums in ein fibrosierend-narbiges Stadium.

Verlauf unter Therapie: In der Regel kontrollierbar, aber vermutlich in der Regel Dauertherapie erforderlich.

ACR / EULAR 2019 Klassifikationskriterien* (nicht für die Diagnose!):

Für die Klassifikation Eingangskriterium erfüllt, KEIN Ausschlusskriterium erfüllt und ≥ 20 Punkte.

Eingangskriterium

(muss erfüllt sein):

Charakteristische klinische oder radiologische oder pathologische (lymphoplasmazelluläres Infiltrat) Beteiligung eines typischen Organs (Pankreas, Speicheldrüsen, Gallenwege, Orbita, Niere, Lunge, Aorta, Retroperitoneum, Pachymeningen, Schilddrüse (Riedel'sche Struma)).

Ausschlusskriterien

(dürfen nicht erfüllt sein):

Klinisch: Fieber, fehlendes Ansprechen auf Glukokortikoide. Labor: unerklärte Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, positive ANCA oder Antikörper gegen Ro, La, Sm, RNP, andere spezifische Antikörper, Kryoglobuline. Bildgebung: nicht abgeklärte Zeichen von Malignom oder Infektion, rasche radiographische Progression, Splenomegalie, Zeichen der Erdheim-Chester-Erkrankung.

Pathologie: nicht abgeklärter Verdacht auf maligne Infiltration, inflammatorische Myofibroblasten, prominente Nekrose oder neutrophile oder primär granulomatöse Entzündung, nekrotisierende Vaskulitis, Zeichen einer Makrophagen-Histiozyten-Erkrankung. Ausschlussdiagnosen: Castleman (multizentrisch), Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Hashimoto (bei alleiniger Schilddrüsenbeteiligung).

Histologie	4: dichtes Lymphozyteninfiltrat	6: Infiltrat plus obliterative Phlebitis	13: Infiltrat plus storiforme Fibrose
IgG4-Färbung	7: IgG4/IgG > 40% ODER ≥ 10 IgG4+/HPF	14: IgG4/IgG > 40% UND ≥ 10 IgG4+/HPF	16: IgG4/IgG > 70% UND ≥ 50 IgG4+/HPF
Serum IgG4	4: IgG4 erhöht, kleiner 2x ULN	6: IgG4 2–5x ULN	11: IgG4 > 5x ULN
Tränendrüsen, Parotis, Sublingualis, Submandibularis	6: eine beidseits beteiligt	14: zwei oder mehr beidseits beteiligt	
Thoraxröntgen	4: Verdickung peribronchial und septal	10: Bandartiges paravertebrales Weichteilgewebe	
Pankreas	8: diffuse Vergrößerung	11: vergrößert plus kapselartiger Rand	19: vergrößert plus Gallenwege involviert
Niere	6: Komplement vermindert	8: Nierenbecken verdickt	10: Areale niedriger Dichte bdsts. kortikal
Retroperitoneum	4: Diffuse Verdickung Wand Aorta abdominalis	8: Weichteilgewebe um oder anterolateral von infrarenaler Aorta oder Iliakalarterien	

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Histologisch zeichnen sich die IgG4RD durch ein gemeinsames Muster aus. Dazu gehören dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, eine storiforme (korbgeflechtartige) Fibrose und Zeichen der obliterativen Phlebitis im Entzündungsgewebe. Dazu kommen deutlich vermehrte IgG4-positive Plasmazellen. Aus heutiger Sicht handelt es sich vermutlich um eine Autoimmunerkrankung, die zum Teil deutlich erhöhten IgG4-Spiegel sind ein Epiphänomen.

Wichtige Anamnesedetails: Oft relativ inapparent, daher Raumforderung als Zufallsbefund oder als auffällige Schwellung (Augenlider, Speicheldrüsen). Zum Teil je nach Organ spezifische Symptomatik (z.B. Sicca-Symptomatik, Visusstörung (Doppelbilder), Symptome der Hypophyseninsuffizienz). B-Symptomatik eher im Sinne maligner Differenzialdiagnosen.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Zum Teil sicht- und oder tastbare (dann meist sehr harte) Raumforderungen (Struma, Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Lymphknoten, Protrusio bulbi), eventuell Ikterus.

Labor und Bildgebung: Blutbild / Differenzialblutbild und Autoantikörper zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Organparameter (Leber (ASAT, ALAT), Gallenwege (AP, GGT), Niere (Kreatinin, eGFR), Pankreas (Lipase, Amylase) zum Teil wegen Organbeteiligung auffällig. Bis zu zwei Dritteln aller Patienten mit aktiver IgG4RD haben erhöhte IgG4-Spiegel. Raumfordernde Prozess in der Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) oft nicht sicher von Malignomen zu unterscheiden. Zum Teil Darstellung Wege mit Kontrastmittel erforderlich (ERCP, i.v.-Pyelographie).

Diagnose: Daran denken bei inerten Schwellungen insbesondere im Kopfbereich (Tränen- und Speicheldrüsen, Orbita), retroperitonealen Prozessen und als Differenzialdiagnose zu Tumoren. Für die Sicherung der Diagnose in der Regel Histologie (mit IgG4-Färbung) erforderlich. Serum-IgG4 kann helfen.

Therapiestrategie: Glukokortikoide als Induktionstherapie (0,5 mg/kg KG) fast immer wirksam. Meist chronische Erkrankung mit hoher Rezidivneigung, daher zusätzlich Immunsuppression (Azathioprin, off label Methotrexat, Mycophenolat oder Rituximab). Neu zugelassen Inebilizumab (Anti-CD19). Teilweise chirurgische Intervention (Obstruktion, Kompression) erforderlich.

MEMO-BOX

- Raumfordernde Entzündung mit Lymphozyteninfiltraten, Fibrose und IgG4+ Plasmazellen
- IgG4 im Serum nicht sicher erhöht
- B-Zell-Depletion wirksamster Therapieansatz

CAVE: bei sehr hohen Spiegel manchmal falsch negativ (Prozessnereffekt).

KINDLICHE/JUVE- NILE ARTHRITIDEN UND SPONDYLO- ARTHRITIDEN

10. Juvenile idiopathische Arthritiden (JIA)

Lernziel: Juvenile idiopathische Arthritiden
VI.02-01.1.5

Englisch: Juvenile idiopathic arthritis

Charakterisierung: Zusammenfassender Begriff für alle chronischen Arthritiden (Dauer > 6 Wochen) mit Auftreten bis zum 16. Lebensjahr. Zum Teil juvenile Varianten der Krankheitsbilder beim Erwachsenen, zum Teil nur oder überwiegend im Kindesalter vorkommende Formen. Spezifische Aspekte im Kindes- und Jugendalter ergeben sich aus Einflüssen von Erkrankung und Glukokortikoiden auf das Wachstum, unterschiedliche Präsentationen und die andere Art Patientenbeziehung.

Erkrankungen: Oligoarthritis, seronegative Polyarthritis, seropositive Polyarthritis, Psoriasisarthritis, Enthesitis-assoziierte JIA, systemische JIA (Morbus Still).

→ **Merke:** Besonders bei kleinen Kindern oft keine Äußerung von Schmerzen, aber Auffälligkeiten im Bewegungsmuster.

a) Oligoarthritis

Prävalenz: 1:2.000.

Altersverteilung: Auftreten hauptsächlich 2. – 6. Lebensjahr.

Geschlechtsverteilung:
Mädchen:Jungen 4:1

Organbeteiligung: Neben der Oligoarthritis (≤ 4 große Gelenke) häufig (20%) visusbedrohende, aber klinisch anfangs meist inapparente (weiße) Uveitis.

Natürlicher Verlauf: Kontrakturen, Fehlstellungen und Wachstumsunterschiede (sowohl Zunahme als auch Abnahme des Längenwachstums durch Entzündung). Etwa 20% Übergang in Polyarthritis (extended oligoarthritis), langfristig günstigere Prognose als andere Formen. Bei unbehandelter Uveitis hohes Risiko für Erblindung.

Verlauf unter Therapie: Arthritis wie Uveitis heute meist gut behandelbar.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Vermutlich Autoimmunerkrankung mit HLA-Assoziationen und 80% positiven ANA.

Wichtige Anamnesedetails: Meist außenanamnestisch (Eltern) auffälliges Bewegungsmuster und verminderte Lust an Bewegung.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Synovitis / Erguss großer Gelenke. Kontrakturen suchen. Unbedingt augenärztliche Untersuchung.

Labor und Bildgebung: Oft BSG oder CRP nicht erhöht, ANA positiv, granuläres Muster. Anti-CCP-Antikörper und Rheumafaktoren sind negativ.

Diagnose: Vorliegen der Arthritis für > 6 Wochen ohne andere erkennbare Ursache.

Therapiestrategie: NSAR symptomatisch, Lokaltherapie mit Triamcinolon-Hexacetonid (bevorzugt) intraartikulär. Bei Therapieversagern systemisch ähnlich wie bei der RA mit MTX und Biologika (TNF-Blocker, IL-6R-Blocker, Abatacept) und Jak-Inhibitoren (Tofacitinib). Bei den verschiedenen JIA-Formen muss jeweils die Zulassungssituation berücksichtigt werden. Zudem lokale Glukokortikoide, Physiotherapie. Adalimumab bei Uveitis ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen.

b) Seronegative Polyarthritits

Prävalenz: 1:4.000.

Altersverteilung:

Auftreten typischerweise um Schuleintrittsalter.

Geschlechtsverteilung:

Mädchen:Jungen 4:1

Organbeteiligung: Polyarthritits (≥5, meist große und kleine Gelenke), Tendosynovitis, Uveitis möglich.

Natürlicher Verlauf: Bei Uveitis Risiko für Erblindung. Erosive Arthritits möglich, zum Teil auch mit Kiefergelenksdestruktion. Zum Teil spontanes Ausklingen.

Verlauf unter Therapie: Heute in aller Regel gut behandelbar.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Symmetrische Polyarthritits, zum Teil erosiv, mit häufiger Beteiligung der Kiefergelenke und der Halswirbelsäule.

Wichtige Anamnesedetails: Meist Morgensteifigkeit.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Synovitis / Erguss großer Gelenke. Augenärztliche Untersuchung.

Labor und Bildgebung: BSG und CRP nicht konstant erhöht, ANA nur in 20% positiv. Anti-CCP-Antikörper und Rheumafaktoren sind negativ.

Diagnose: Nachweis der (chronischen) symmetrischen Polyarthritits, Fehlen von Autoantikörpern (über ANA hinaus) und Zeichen einer anderen Form der JIA.

Therapiestrategie: Systemisch ähnlich wie bei der RA, meist mit MTX, evtl. Biologika (TNF-Blocker, IL-6R-Blocker, Abatacept) oder Jak-Inhibitoren. Zudem intraartikuläre Glukokortikoide, Physiotherapie.

c) Seropositive Polyarthritits

Prävalenz: 1:20.000

Altersverteilung:

Ab etwa dem 8. Lebensjahr

Geschlechtsverteilung:

Mädchen:Jungen 10:1

→ Entspricht der seropositiven Rheumatoiden Arthritits der Erwachsenen (→ Kapitel 1).

d) Psoriasisarthritits

Prävalenz: 1:20.000.

Altersverteilung:

Ab etwa dem 6. Lebensjahr

Geschlechtsverteilung:

Mädchen:Jungen 2:1

→ Entspricht der Psoriasisarthritits der Erwachsenen (→ Kapitel 1). Bis 50% noch keine Haut-Psoriasis.

e) Enthesitis-assoziierte Arthritis

Prävalenz: 1:20.000

Altersverteilung:

Ab etwa dem 6. Lebensjahr

Geschlechtsverteilung:

Mädchen:Jungen 1:3

Therapiestrategie: NSAR symptomatisch, Lokalthherapie mit Triamcinolon-Hexacetonid (bevorzugt) intraartikulär. Therapieversager systemisch mit Sulfasalazin oder Biologika (TNF-Blocker, IL17 Antagonisten).

→ **Entspricht der Spondyloarthritis der Erwachsenen, insbesondere dem Morbus Bechterew / der nicht-radiographischen axialen SpA (→ Kapitel 4).** Im Vergleich zu Erwachsenen häufiger periphere Manifestationen (Oligoarthritis, Enthesitis).

MEMO-BOX

- Bei kleinen Kindern Manifestation oft nur durch Kontrakturen, Bewegungsauffälligkeiten und verminderte Bewegungsfreude
- Bei seronegativen Formen schwere, inapparente Uveitis nicht übersehen

f) Systemische JIA (sJIA)

Englisch: systemic onset JIA (soJIA)

Synonym: Morbus Still

Prävalenz: 1:10.000.

Geschlechtsverteilung:

Mädchen:Jungen 1:1

Therapiestrategie: Primärer Einsatz von IL-1 Antagonisten (Anakinra) alternativ zu Glukokortikoiden. In Steroid-therapierefraktären Fällen IL-1-Blocker (Anakinra, Canakinumab) oder IL-6R-Blocker (Tocilizumab).

→ **Darstellung im → Kapitel 11.**

Autoinflammatorische Syndrome. Frühe Therapie mit IL-1-Blockern.

11. Autoinflammatorische Syndrome

Lernziel: Autoinflammatorische Syndrome
VI.05-01.8.9

Englisch: Autoinflammatory diseases

Synonym: periodische Fiebersyndrome
(heute nicht mehr üblich)

Charakterisierung: Autoinflammatorische Erkrankungen sind durch Fehler im angeborenen Immunsystem bedingt und zeichnen sich durch das Fehlen von Autoantikörpern und in der Regel einen periodischen Verlauf aus. Leitsymptome vieler autoinflammatorischer Syndrome ist wiederkehrendes Fieber. Viele Erkrankungen konnten durch spezifische genetische Veränderungen des angeborenen Immunsystems identifiziert und charakterisiert werden.

Beispielhafte Erkrankungen: Adulter Morbus Still (adult onset Still's Disease, AOSD). Familiäres Mittelmeerfieber (FMF), TNF-Rezeptor-Assoziiertes Periodisches Syndrom (TRAPS), Cryopyrin-Assoziierte Periodische Syndrome (CAPS), viele weitere. Auch der Morbus Behçet (s. Vaskulitiden), die Gicht und der Morbus Crohn haben autoinflammatorische Züge.

→ **Merke:** An autoinflammatorische Syndrome sollte man denken, wenn Patienten innerhalb eines Jahres wenigstens drei gleichartige, nicht durch andere Erkrankungen erklärte eindeutige fieberhafte Episoden haben.

a) Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Englisch: Familial Mediterranean Fever

Prävalenz: 1:10.000, im Mittelmeerraum (besonders Nicht-Ashkenazi-Juden, Türken, Armenier und Araber) bis 1:200.

Altersverteilung: Auftreten typischerweise im Kindesalter, selten nach dem 20. Lebensjahr.

Organbeteiligung: Sterile Serositis (Peritonitis, Pleuritis, Meningitis) im akuten Anfall, zum Teil chronische Oligoarthritis großer Gelenke. Als lebensbedrohliche Komplikation Serum-Amyloid-A-Amyloidose (AA-Amyloidose) mit Nierenversagen.

Natürlicher Verlauf: Häufig wiederkehrende, aber kurze (1–3 Tage) Episoden von hohem Fieber und Serositis. Arthritis zum Teil destruierend. Bei Amyloidose Nierenversagen, Tod.

Verlauf unter Therapie: Unter Colchicin-Dauertherapie Amyloidose verhindert und Anfälle meist verhindert oder mitigiert. Heute IL1-Blocker als zusätzliche Option.

FMF-Klassifikationskriterien:

Vorhandensein des MEFV Genotyps und mindestens eines der folgenden:	Kein MEFV Genotyp und mindestens zwei der folgenden:
Dauer der Attacken 1 – 3 Tage	
Arthritis	
Brustschmerz	
Abdominelle Schmerzen	

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Verschiedene autosomal rezessive Mutationen im MEFV (Mediterranean fever)-Gen, das Pyrin kodiert. Vermutlich auf Basis minimaler Infekte massive Aktivierung des Pyrin- Inflammasoms, dadurch Freisetzung von IL-1 und akute granulozytäre Entzündung, die innerhalb von maximal 72 Stunden wieder vergeht. Hintergrund der Verbreitung im Mittelmeertraum vermutlich bessere Immunreaktion auf den Pesterreger (*Y. pestis*). Bei genetisch prädisponierten Individuen durch die wiederkehrende Entzündung Ablagerung von AA-Amyloid in den Nieren und anderen Organen.

Wichtige Anamnesedetails: Typische, kurz (1–3 Tage) dauernde Episoden von Schüttelfrost und meist hohen Fieberzacken mit akutem Abdomen, Pleuritis und / oder Arthritis. Bei Rückgang häufig Durchfälle. Zwischen den Anfällen gesund. Herkunft aus dem Mittelmeerraum, meist positive Familienanamnese.

Wichtige Details körperliche Untersuchung:

Im Anfall Fieber (40°C), oft bretthartes Abdomen fast ohne Darmgeräusche und / oder schmerzbedingt eingeschränkte

Atmung, eventuell Meningismus. Arthritis meist Monoarthritis (Sprunggelenke, Knie, Hüftgelenke).

Labor und Bildgebung: Im Anfall Leukozytose und deutlich erhöhtes Entzündungsparameter (CRP). Serum-Amyloid A (SAA) unter Umständen auch zwischen Anfällen erhöht. Genetische Untersuchung auf (bekannte) MEFV-Mutationen. Bildgebung kann Diagnose nicht sichern, ist aber hilfreich in der Differenzialdiagnostik: Röntgenaufnahmen betroffener Gelenke können Hinweise auf andere Erkrankungen geben, Sonographie zur Einschätzung der Serositis hilfreich.

Diagnose: Herkunft / Familienanamnese, typisches Bild und Ansprechen auf Colchicin (aber nicht Glukokortikoide). Genetische Befunde müssen vorsichtig interpretiert werden, da Veränderungen im MEFV-Gen häufig sind und auch bei anderen Erkrankungen als dem FMF berichtet wurden.

Therapiestrategie: Colchicin sollte eingeschlichen und in einer Dosis von zumindest 2 mg/Tag dauerhaft eingenommen werden. Reicht das nicht, eventuell zusätzlich IL-1-Blockade durch Anakinra oder Canakinumab.

b) Adulter Morbus Still

Englisch: Adult onset Still's disease (AOSD)

Prävalenz: 2:100.000.

Altersverteilung: Auftreten typischerweise im Kindesalter (als systemic onset JIA, soJIA), selten aber auch im (meist jüngeren) Erwachsenenalter.

Organbeteiligung: Exanthem, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie, im Verlauf destruierende chronische Polyarthrititis möglich. Gefahr des Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS, Synonym: sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, sHLH) mit oft tödlichem Verlauf in Folge Multiorganversagens.

Natürlicher Verlauf: Wenn keine Komplikationen in der fieberhaften Phase meist Umschlagen in eine schwerste, erosive Oligo- bis Polyarthrititis.

Verlauf unter Therapie: In der Regel bereits in der Frühphase, schwieriger bei einer chronischen Arthritis in Remission zu bringen. In der Frühphase Ausheilung möglich.

AOSD-Klassifikationskriterien:

Major Kriterien	Minor Kriterien
Fieber	Pharyngitis
Gelenkschmerzen	Lymphadenopathie und / oder Splenomegalie
Typisches (lachsfarbenes, flüchtiges) Exanthem	Leberfunktionsstörung
Leukozytose	Negative Rheumafaktoren
	Negative Anti-nukleäre Antikörper

≥ 5 Kriterien werden für die Klassifikation als AOSD benötigt, davon mindestens 2 Major Kriterien

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Beim AOSD (und der sJIA) de facto unklar, möglicherweise auch Syndrom aus zumindest zwei Entitäten. Unspezifische Entzündung, in Lymphknoten unspezifische Lymphadenopathie. In der fieberhaften Frühphase meist deutlich IL-1-, in der arthritischen Phase eher IL-6-abhängig. Bei MAS Nachweis der Hämophagozytose im Knochenmarkspunktat bei etwa 50%.

aktiv gesucht werden, oftmals ist eine Fotodokumentation durch die Patienten hilfreich. Eine Lymphadenopathie oder Hepato-/Splenomegalie kann der klinischen Untersuchung gut zugänglich sein. Beim Blick in den Rachen können entzündliche Schleimhautveränderungen (Pharyngitis) auffallen. Die Arthritis beim AOSD betrifft oftmals viele Gelenke und kann ungewöhnlich früh schwer destruierend verlaufen.

Wichtige Anamnesedetails: Auffällig meist mit persistierendem, hohem Fieber unklarer Genese. Das typische flüchtige (lachsfarbene) Exanthem ist Patienten häufig nicht bewusst. Halsschmerzen (Pharyngitis) und Gelenkschmerzen während der Fieberepisoden sind häufig.

Labor und Bildgebung: Neben Leukozytose und Entzündungsanämie kann im Blutbild eine Thrombozytose auffallen. Ein Abfall dieser Parameter kann auf die Entwicklung eines MAS als Komplikation hinweisen. Typisch ist die ausgeprägte Erhöhung des Ferritins bei AOSD (und noch ausgeprägter bei MAS), mit Werten > 1.000 und damit deutlich höher als bei anderen entzündlichen Erkrankungen. Anti-CCP-Antikörper,

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Der Hautausschlag beim AOSD muss

Rheumafaktoren, ANA und ANCA sind negativ. Röntgenaufnahmen betroffener Gelenke können anfangs nur Hinweise auf andere Erkrankungen geben, zeigen im Verlauf aber typische Usuren und Destruktionen der schweren RA. Der H-Score wurde entwickelt zur Diagnosestellung einer sekundären HLH und kann bei intensivpflichtigen Patienten hilfreich sein in der Differenzialdiagnose zur Sepsis unklarer Ursache.

Diagnose: Anhaltendes Fieber, Ausschluss von Infektion und bei Lymphadenopathie (in der Regel histologisch) Lymphom (M. Hodgkin), Arthralgien, Hautausschlag und massiv erhöhtes Ferritin. Rasches Ansprechen auf Glukokortikoide und IL-1-Blockade.

Therapiestrategie: Konventionell Glukokortikoide und MTX. Vermutlich primärer Einsatz von IL-1-Blockern (Anakinra, Canakinumab) wie bei sJIA in der Dauertherapie zu überlegen. Bei MAS IL-1-Blocker und intensivmedizinische Maßnahmen. Wenn chronische Arthritis (meist MTX-refraktär) IL-6-Blockade meist erfolgreicher als IL1-Blockade.

c) TNF-Rezeptor-1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Prävalenz: 1:500.000.

Altersverteilung: Auftreten typischerweise zwischen 5. und 20. Lebensjahr, selten aber auch im (meist jüngeren) Erwachsenenalter.

Organbeteiligung: Erysipelartiges Exanthem, Muskelschmerzen, Konjunktivitis, Serositis. Regelmäßig AA-Amyloidose.

Natürlicher Verlauf: Tödlicher Verlauf durch AA-Amyloidose oder iatrogenes Cushing-Syndrom.

Verlauf unter Therapie: Mit Biologika heute in der Regel gut kontrollierbar.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Autosomal dominante Mutationen des TNF-Rezeptor-1-Gens, dadurch ausgeprägte autoinflammatorische Episode von ca. 10 Tagen Dauer. AA-Amyloidose.

Wichtige Anamnesedetails: Häufig positive Familienanamnese. Fieberepisoden über 7–10 Tage, typischerweise geschwollene, rote Augen, heiße, rote Hautausschläge, massive Muskelschmerzen.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Im Schub geschwollene Augenlider, Konjunktivitis, erysipelartige Hautveränderungen, evtl. Serositis.

Labor und Bildgebung: Ausgeprägte Akutphase, SAA typischerweise auch zwischen Anfallsepisoden erhöht. TNF-R1-Mutationen. Bildgebung nur differenzialdiagnostisch.

Diagnose: Typische, wiederkehrende Episoden, die auf eher hohe Glukokortikoiddosen ansprechen. Rasche Besserung unter Etanercept oder IL-1-Blockade. Sicherung durch Mutationsanalyse.

Therapiestrategie: IL-1-Blockade (Anakinra, Canakinumab) oder Etanercept (aber NICHT Anti-TNF-Antikörper).

d) Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS)

Prävalenz: etwa 1:1.000.000

Altersverteilung: Auftreten praktisch ausschließlich im frühen Kindesalter.

Organbeteiligung: Je nach Mutation unterschiedliche Ausprägung: Spektrum FCAS (familiäre Kälteurtikaria) – Muckle-Wells-Syndrom – CINCA (chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome). Kälteurtikaria, Schallempfindungsschwerhörigkeit, Knochen- / Gelenks- und ZNS-Entzündung.

Natürlicher Verlauf: Bei schweren Formen (CINCA, zum Teil auch MWS) zunehmende Einschränkungen, rasch tödlicher Verlauf durch ZNS-Beteiligung oder AA-Amyloidose.

Verlauf unter Therapie: Mit IL-1-Blockern heute zumindest weitgehend kontrollierbar.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Autosomal dominante Mutationen des CIAS1-Gens, das für Kryopyrin/NALP3 kodiert, dadurch Aktivierung des NALPS3-Inflammasoms. Bei schweren Formen fast anhaltende autoinflammatorische Entzündung, AA-Amyloidose.

Wichtige Anamnesedetails: Häufig positive Familienanamnese. Juckende Hautausschläge. Konjunktivitis. Außer bei FCAS zunehmende Schwerhörigkeit, besonders bei CINCA anhaltendes Fieber.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Urtikariaartiges Exanthem, Konjunktivitis, außer bei FCAS später Innenohrschwerhörigkeit, Knochenzuwachs um Gelenke.

Labor und Bildgebung: Ausgeprägte Akutphase, SAA typischerweise auch zwischen Anfallsepisoden erhöht. CIAS1-Mutationen. Später in Gelenkröntgenaufnahmen großer Gelenke typischer tumorähnlicher Knochenzuwachs von den Wachstumsfugen aus.

Diagnose: Typische Klinik. Rasche Besserung durch IL-1-Blocker. Sicherung durch Mutationsanalyse.

Therapiestrategie: IL-1-Blockade (Anakinra, Canakinumab).

MEMO-BOX

- Charakteristisch periodisches Auftreten von Fieber über wenige Tage, oft begleitet von Serositis oder Hautausschlag
- Beim M. Still kommt neben einer Arthritis häufiger eine Pharyngitis vor, beim FMF sind abdominelle Schmerzen im Schub typisch
- Erhöhtes Ferritin charakteristisch für M. Still, bei Extremwerten muss an das Makrophagenaktivierungssyndrom als Komplikation gedacht werden
- IL-1-Blocker sind vielversprechende Therapien
- Wegen chronischer Inflammation Risiko für AA-Amyloidose (z. B. kardial oder renal)

12. Rheumatisches Fieber

Lernziel: Rheumatisches Fieber VI.05-01.8.2

Englisch: acute rheumatic fever

Charakterisierung: Heute extrem seltene Immunreaktion auf nicht adäquat behandelte Gruppe A-Streptokokken-Infektionen mit führender Karditis.

Inzidenz: extrem niedrig in Deutschland, aber bis zu 1/200 in Entwicklungsländern.

Altersverteilung: Altersgipfel 5–15 Jahre, noch deutlich seltener bei Erwachsenen >30 Jahre.

Organbeteiligung: „Echtes“ Fieber, schubartig verlaufende Endokarditis mit typischen Vitien vor allem der Mitralklappen (Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz), nur flüchtige, nicht erosive Arthritis.

Natürlicher Verlauf: bei weiteren Streptokokkeninfektionen zunehmende Verschlechterung der Mitralklappen.

Verlauf unter Therapie: Schub durch ASS, Glukokortikoide bedingt beeinflussbar. Penicillin-Dauerprophylaxe verhindert weitere Schübe.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Auf Basis einer genetischen Prädisposition (HLA-DR7 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9)) Immunreaktion gegen Gruppe A-Streptokokkenantigene (Kohlenhydrate) mit dem Herzkappenendothel, Neuronen in den Stammganglien (Chorea minor) und Keratin (Erythema marginatum) und Bildung von Immunkomplexen (subkutane Knoten, Arthritis).

Wichtige Anamnesedetails: Erneutes Fieber ca. 3 Wochen nach typischer Streptokokkeninfektion (meist Angina tonsillaris).

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Fieber, Herzgeräusch, Chorea, Erythema marginatum, subkutane Knoten, Arthritis.

Labor und Bildgebung: Mäßige Akutphasereaktion im Schub. Streptokokken A-Exposition serologisch nachweisbar (ASL-Titer, Antikörper gegen Streptokokken-DNAse B). Entscheidend Nachweis der Karditis (Echokardiographie, EKG).

Diagnose: Nachgewiesene Karditis (und eventuell Chorea und / oder Hautveränderungen) und Fieber nach nicht adäquat behandelter Streptokokkeninfektion. Post hoc typische Mitralklappen.

Therapiestrategie: Entscheidend ist die Penicillin-Prophylaxe, nach RKI-Empfehlungen über mindestens 5 Jahre, bei Hinweisen auf ein Rezidiv lebenslang.

MEMO-BOX

- In Europa heute extrem selten, nicht mit Post-Streptokokken-Arthritis verwechseln
- Noch immer Patienten mit Vitien aus der Zeit vor Penicillin-Verfügbarkeit
- Pathophysiologisch durch Kreuzreaktion sehr interessantes Krankheitsbild
- Entscheidend adäquat Penicillin, bei rheumatischem Fieber Dauerprophylaxe

KRISTALL- ARTHRITIS

Lernziel:

Gicht und Chondrokalzinose VI.02.-01.1.2

Englisch:

Crystal-induced arthritis

Charakterisierung:

Gruppe von entzündlichen Gelenkerkrankungen, bei denen die Entzündung durch Kristalle in der Gelenkflüssigkeit induziert wird.

Erkrankungen:

Gicht (Arthritis urica), Chondrokalzinose (CPPD-induzierte Arthritis), Hydroxylapatit-Erkrankung.

Merke:

Als Gicht werden die akute und chronische Arthritis durch Harnsäurekristalle bezeichnet, als Pseudogicht nur die akute Arthritis durch CPPD- und Hydroxylapatit-Kristalle.

13. Gicht

Englisch: gout, gouty arthritis

Synonyme: Arthritis urica, Gichtarthritis

Charakterisierung: Auftreten von akuten und chronischen Arthritiden, Tophi und / oder Nierenmanifestationen (Nierensteinen oder Uratnephropathie) als Folge der Hyperurikämie (erhöhte Serumharnsäure). Ursächlich ist das Ausfallen von Harnsäurekristallen.

Prävalenz: Gicht Männer 5%, Frauen 3% (erst ab Menopause), Hyperurikämie 20%

Altersverteilung: Starke Altersabhängig-

keit: < 1% unter 40 Jahren, fast 10% zwischen 60 und 79 Jahren. Frauen vor der Menopause kaum betroffen.

Organbeteiligung: Großteil der erstmalig auftretenden Gichtanfälle im Fußbereich („Podagra“), etwa 2/3 im Großzehengrundgelenk („Podagra“). Lokalisation im Mittelfuß („Tarsitis“) ist typisch, auch Sprung- und Kniegelenke sind häufiger befallen. Erstmanifestationen an der Hand („Chiragra“) wesentlich seltener. Extraartikuläre Manifestationen im chronischen Stadium durch Ablagerungen von Harnsäure als Tophi in Weichteilen und Knochen, gelegentlich auch in der Wirbelsäule.

EULAR / ACR 2015 Klassifikationskriterien

(formal nicht für die Diagnose, aber nahe an Praxis):

Akute Schwellung von mindestens einem Gelenk oder Schleimbeutel Eingangskriterium

Harnsäurekristallnachweis im Punktat oder insgesamt 8 oder mehr Punkte

Kriterien		Punkte
Befallsmuster	Großzehengrundgelenk	+2
	Knöchel oder Mittelfuß	+1
Charakteristik der Arthritis-Episode	Gelenkrötung	Ein Merkmal: +1
	Massiver Druckschmerz	Zwei Merkmale: +2
	Massive Funktionseinschränkung	Drei Merkmale: +3
Zeitverlauf	Zeit bis Maximalschmerz < 24h	≥ 2 Merkmale
	Dauer der Episode < 14 Tage	einmalig +1
	Komplette Resolution zwischen Attacken	mehrmalig +2
Tophus	Klinischer Nachweis	+4
Laborbefunde	Maximale Harnsäure im Serum	< 240 µmol/L -4
	Ideal: Messung nicht unter Therapie, 4 Wochen vor / nach Anfall	360–480 µmol/L +2
		480–< 600 µmol/L +3
		> 600 µmol/L +4
	Synovialpunktat ohne Kristalle	-2
Bildgebende Verfahren	Doppelkonturzeichen im Ultraschall oder Dual-Energy-CT	+4
	Typische Erosionen im Röntgenbild	+4

Natürlicher Verlauf: Verlauf in mehreren Stadien, hervorgerufen durch das langsame Anwachsen des Harnsäurepools im Körper, Stadium 1: Asymptomatische Hyperurikämie (initial asymptomatische Harnsäureablagerung), 2: Initialer Gichtanfall (meist hoch akut), 3: Interkritische Gicht (Intervall zwischen zwei Gichtanfällen) und 4: chronische tophöse Gicht (chronisch, weniger akute Polyarthritiden ohne Intervalle, zunehmende Tophi).

Verlauf unter Therapie: Therapie des akuten Gichtanfalls kürzt den Verlauf stark ab. Erfolgt nach erstem Gichtanfall eine harnsäuresenkende Therapie und eine Anfallsprophylaxe, ist die Gicht prinzipiell heilbar.

Sonderform: Chronische Gicht bei älteren Frauen im Vergleich zu Männern späterer Beginn und schwächere Verknüpfung mit typischen Risikofaktoren wie Alkoholkonsum und Übergewicht. Seltener akute Podagra in der Vorgeschichte. Gelenkbefall häufiger polyartikulär, bezieht die Hände mit ein. Frauen mit chronischer Gicht haben häufiger Tophi als Männer.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Grundlage der Gicht ist die Hyperurikämie. Harnsäure als Endprodukt des Purinstoffwechsels wird in der Niere fast vollständig glomerulär filtriert, jedoch zu 99% im proximalen Tubulus reabsorbiert. Nur 10% der filtrierten Harnsäure werden effektiv ausgeschieden. Die für die Harnsäureresorption und -exkretion verantwortlichen Enzyme (Urat-Transporter) haben aktivere und weniger aktive Polymorphismen. Kombinationen mit verminderter Ausscheidung erklären genetisch > 90% der Gichtfälle (primäre Gicht). Transporter können auch durch Medikamente (z.B. Aspirin oder Cyclosporin) inhibiert werden. Bei Niereninsuffizienz Rückgang der Ausscheidung. Gleichzeitig nutritive Zufuhr, selten erhöhte Freisetzung bei

Zelluntergang (Tumorlysesyndrom, Chemotherapie, Leukämie) oder erhöhtem Zell-Turnover (Psoriasis, Paget). Sehr selten endogene Überproduktion von Harnsäure durch angeborenen Enzymdefekt (z.B. Lesch-Nyhan-Syndrom, Kelley Seegmiller-Syndrom). Bei Hyperurikämie steigt der Harnsäurepool allmählich an. Übersättigte Lösung im Serum oberhalb von $380\mu\text{mol/l}$, dann kann Harnsäure in kristalliner Form ausfallen – niedrige Temperaturen und Arthrose erleichtern Kristallisation (Großzehengrundgelenk). Harnsäurekristalle in der Synovialflüssigkeit werden von Neutrophilen phagozytiert und bewirken eine Entzündungsreaktion über die Aktivierung des Inflammasoms und die Ausschüttung von Interleukin-1 β . Bei schwerer Neutropenie keine Gichtanfälle.

Wichtige Anamnesedetails: (Per-)akuter Beginn (Bettdecke oder Erschütterungen nicht auszuhalten), oft nachts, typische Lokalisation (s.o.), Dauer unter 2 Wochen, beschwerdefreies Intervall zwischen zwei Attacken. Wichtige Differentialdiagnose: Septische Arthritis. Wurde das betroffene Gelenk zuvor punktiert oder operiert? Vorangegangene Eingriffe mit Bakteriämie? Bei akuten Gichtanfällen häufig auslösende Faktoren: 1) nutritiv: Alkohol, Softdrinks (Fructose), Innereien, Meeresfrüchte, Fasten (Hyperurikämie durch Azidose), 2) Physikalische Faktoren: Hitzeexposition mit Exsikkose, massive körperliche Anstrengung (Laktatidose), 3) Vorerkrankungen: Niereninsuffizienz, Psoriasis vulgaris, 4) Medikamente: Diuretika, Cyclosporin, Chemotherapie.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Im akuten Anfall meist 1 Gelenk (Podagra im Fußbereich (Großzehengrundgelenk, Spann, Sprunggelenk), Chiragra im Handbereich, Gonagra im Knie) gerötet, klar überwärmt, oft extrem berührungsempfindlich, aber AZ gut. Bei DD septischer Arthritis (AZ reduziert!) Hinweise für bakteriellen

Fokus, bakterielle Eintrittspforte? Subtile Suche nach Gicht-Tophi, Arthrosezeichen (DD zum milden Gichtanfall: aktivierte Arthrose).

Labor und Bildgebung: Labor: Oft sehr hohes CRP, Procalcitonin in der Regel normal. Leukozytose und Linksverschiebung der Neutrophilen sind möglich. Erhöhte Harnsäure im Serum beweist keine Gicht. Stark doppelbrechende (polarisiertes Licht) Kristallnadeln im Gelenkpunktat beweisen Gicht oft. Nachweis von phagozytierten Uratkristallen in Neutrophilen, im akuten Anfall oft massenhaft, in der interkritischen Phase vereinzelt nachweisbar. Gramfärbung und Kultur entscheidend zum Ausschluss einer septischen Arthritis (→ Kapitel 15). Röntgenbild im akuten Gichtanfall nur für Differentialdiagnosen (u.a. Chondrokalzinose, Arthrose). Bei chronischer Gicht typische Röntgenmorphologie (Erosion im gesunden Knochen, zentrale Erosion, schattengebender Tophus, Tophusstachel, extraartikuläre Knochentophi mit Destruktion). Sonographisch im akuten Anfall Doppelkonturzeichen (Harnsäureauflagerung auf dem Knorpel), bei chronischer Gicht: zusätzlich echoreiche Tophi und randständige Erosionen. Dual-Energy-Computertomographie (DECT) weist Kristallablagerung (auch schlecht zugängliche Tophi) nach.

Diagnose: Die Diagnose einer Gicht ist nach klinischen Kriterien (akute Anfälle, Lokalisation) möglich, beweisend (und entscheidend bei DD Septische Arthritis) ist die Gelenkpunktion.

Therapiestrategie: Vier Säulen der Therapie: 1) Behandlung des akuten Anfalls mit NSAR, Glukokortikoiden und / oder Colchicin (niedrig dosiert), selten auch mit IL-1-Blockern. 2) dauerhafte Senkung der Harnsäure auf $<360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) nach dem ersten Gichtanfall und beim Vorliegen einer chronischen Arthritis, von Tophi oder

Nierensteinen (aber nicht bei symptomloser Hyperurikämie) mittels Xanthinoxidasehemmern (Allopurinol, Febuxostat) eventuell kombiniert mit Urikosurika (→ Kapitel 42). 3) Prophylaxe von Gichtanfällen am Beginn (3–6 Monate) der Harnsäuresenkung mit Colchicin, alternativ mit NSAR oder niedrigdosiertem Prednisolon. 4) Behandlung und Prophylaxe von Begleiterkrankungen und Änderung des Lebensstils durch Normalisierung des Körpergewichts, ausreichend Bewegung, ausreichend Zufuhr kalorienfreier Flüssigkeit, Vermeidung von Alkohol (besonders Bier!) und fruktosehaltigen Softdrinks, Einschränkung des Konsums von Fleischprodukten, Schalentieren und Innereien.

CAVE: Serumharnsäure kann im Anfall deutlich erhöht sein, ist aber dabei in bis zu 40% der Fälle im Normbereich; Wiederanstieg der Harnsäure in der interkritischen Phase.

MEMO-BOX

- Männer: hochakute Arthritis typischer Gelenke, Frauen oft weniger typisch (Hände!)
- Chronisch-tophöse Gicht: destruierende Polyarthritis
- Kristallnachweis (Doppelbrechende Kristalle) beweist Diagnose
- Entscheidend dauerhafte Harnsäuresenkung auf $<360 \mu\text{mol/L}$ (6mg/dL)
- Häufigste Ursachen für eine „refraktäre Gicht“ sind mangelnde Compliance und fehlendes Monitoring der Ziel-Harnsäurewerte.

14. CPPD-Arthropathie und Hydroxylapatitkrankheit

a) CPPD-Arthropathie

Englisch: Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease

Synonyme: CPPD-Arthritis, Chondrokalzinose

Charakterisierung: Die CPPD-Arthropathie ist gekennzeichnet durch die Bildung und Ablagerung von Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)-Kristallen. CPPD-Ablagerungen finden sich überwiegend in Gelenkgeweben, am häufigsten in Faser- und Hyalinknorpel, regelmäßig aber auch in der Synovia. Sie sind die häufigste Ursache für eine Chondrokalzinose

Prävalenz: Es handelt sich um eine häufige Erkrankung. Etwa 5% der erwachsenen Bevölkerung in Europa betroffen. Häufig Zufallsbefund (z.B. im Röntgen). Höhere Prävalenzraten bei einer mit Chondrokalzinose einhergehenden Grunderkrankung (s.u.)

Altersverteilung: Hauptrisikofaktor für CPPD-Arthropathie ist das Alter. Unter 50 Jahren selten. Prävalenz bei 60-Jährigen: 15%, bei 90-Jährigen 50%

Natürlicher Verlauf: Vier Varianten: 1) Asymptomatisch (nur Nachweis von Kalzifikationen im Gelenk- und Faserknorpel im Röntgenbild. 2) Pseudogicht-Anfall: Akute Arthritis mit starken Schmerzen, Gelenkschwellung und -rötung mit Peak innerhalb von 6–24h, häufig Knie-, Hand- und Schultergelenk. 3) Chronisch-progrediente Arthropathie (Ausgeprägte Arthrose-Entstehung, rasche Progredienz und entzündliche Aktivitäten möglich. 4) Chronische CPPD-Arthritis (polyarthritischer Gelenkbefall, erhöhte BSG und CRP).

Verlauf unter Therapie: Die Pseudogicht spricht gut auf eine Therapie an, die Ablagerungen von CPPD sind nicht reversibel, es sei denn, es besteht eine zugrunde liegende Erkrankung (s.u.).

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: CPPD Ablagerungen finden sich überwiegend in Faser- und Hyalinknorpel, regelmäßig aber auch in der Synovialis. Weitere begünstigende Faktoren sind das höhere Lebensalter, das Vorhandensein einer Arthrose sowie vorherige Gelenkverletzungen oder Gelenkeingriffe. Auslöser können neben der erblichen Veranlagung zur CPPD-Kristallbildung Hämochromatose, Hyperparathyreoidismus, Hypomagnesiämie, Hypophosphatasie und Hypothyreose sein. Erster Schritt zur Krankheitsentstehung ist die Bildung von CPPD-Kristallen in der perizellulären Knorpelmatrix, die durch einen hohen Gehalt an anorganischem Pyrophosphat und durch den Mangel an Pyrophosphatasen begünstigt wird. CPPD-Kristalle können (wie Harnsäure-Kristalle) eine Entzündungsreaktion auslösen und dadurch auch zur Matrix-Degradation beitragen. Die Verminderung der Knorpel-Elastizität durch die Verkalkungen schädigt das Gelenk zusätzlich.

Wichtige Anamnesedetails: Pseudogicht: Dynamik der Arthritis? Episodischer Charakter? Wurde das betroffene Gelenk zuvor punktiert oder operiert (DD septische Arthritis)? Eingriffe mit Bakteriämie? Schwere degenerative Gelenkerkrankungen bekannt? Frühzeitiger Gelenkersatz? Stoffwechselerkrankungen, Leberzirrhose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Nierenerkrankungen, Malabsorption, exzessive Vitamin-D-Einnahme?

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Suche nach Arthrosezeichen (Krepitation, knöcherne Verbreiterung): DD der Pseudogicht: aktivierte Arthrose. Bei Pseu-

CAVE: Wichtige Differentialdiagnose: Septische Arthritis.

CAVE: Verwechslung mit seronegativer RA

dogicht: Suche nach Gicht-Tophi zur Abgrenzung einer echten Arthritis urica. Bei DD septische Arthritis: AZ? Hinweis für bakteriellen Fokus? Bakterielle Eintrittspforte?

Labor und Bildgebung: Bei Pseudogicht oft sehr hohes CRP, Procalcitonin in der Regel normal. Leukozytose und Linksverschiebung der Neutrophilen sind möglich. Hinweise für Hämochromatose (erhöhtes Ferritin), Hyperparathyreoidismus (erhöhtes Calcium), Hypomagnesiämie (erniedrigtes Magnesium), Hypophosphatasie (verminderte Alkalische Phosphatase), und Hypothyreose (erhöhtes TSH). Gelenkpunktion beweist akute CPPD-Arthritis: Nachweis von (phagozytierten rhombenförmigen Kristallen in Neutrophilen der Synovialflüssigkeit. Die Kristalle sind im polarisierten Licht relativ schwach doppelbrechend, oft nur in wenigen Zellen nachweisbar. Gelenkpunktion auch wichtig zum Ausschluss einer septischen Arthritis (wenn sowohl Keime als auch Kristalle nachweisbar sind, liegt eine septische Arthritis vor!). Röntgenbilder (Becken, Knie, Hände) sichern verkalkte knorpelige Gelenkstrukturen (Menisci im Knie- und Discus ulnaris im Handgelenk, Gelenkknorpel, Symphyse, Bandscheiben). Kalkdepots auch an Sehnen, Bändern, Schleimbeuteln und Wirbelsäule. DD Arthrose, Gicht.

Diagnose: Für die Diagnose einer CPPD-Arthritis ist die Kombination aus klinischen Symptomen, konventionellen Röntgenaufnahmen und Gelenkpunktion meist ausreichend. Laborbefunde dienen vor allem der Suche nach einer Grunderkrankung.

Therapiestrategie: 1.) Behandlung des akuten Anfalls (NSAR, Glukokortikoide oder Colchicin wie bei Gicht), 2) Suche nach und eventuell Behandlung einer Grunderkrankung, 3) eventuell Prophylaxe von Anfällen (Colchicin), 4) Behandlung bereits eingetretener Schäden (Gelenkersatz, arthroplastische Eingriffe).

b) Hydroxylapatitkrankheit

Synonym: Periarthritis calcarea

Charakterisierung: Erkrankung durch Ablagerung von Hydroxylapatit, die anfallsartige Entzündungen verursachen kann. Zugrundeliegende Erkrankungen: u.a. Ochronose, M. Wilson, Langzeit-Dialyse, Diabetes mellitus. Röntgenologisch wolkige bis solide Verkalkungsfiguren, die sich im Verlauf zurückbilden können. Die Mikrokristalle sind lichtmikroskopisch amorph, nicht doppelbrechend, Nachweis im Gelenkpunktat und der Synovialbiopsie mit Alizarin-Rot-Färbung oder Elektronenmikroskopie. Schwere, destruierende Verläufe v.a. großer Gelenke sind beschrieben, am bekanntesten die sog. Milwaukee-Shoulder mit massiver Schwellung und rascher knöcherner Destruktion. Therapie: Behandlung des Grundleidens, symptomatische Behandlung.

CAVE: wenn Keime und Kristalle septische Arthritis!

15. Septische Arthritis

Lernziel: Septische Arthritis VI.02-01.4.4;
Lyme-Borreliose VI.02-01.1.1

Englisch: septic arthritis

Charakterisierung: Hämatogen oder direkt (meist iatrogen) ausgelöste Gelenkinfektion, am häufigsten mit Gram-positiven Erregern. Gelenkempyem mit Einschmelzung von Binnenstrukturen, häufig rasch septischer Verlauf wegen der guten Verbindung der Gelenke zum Lymphabflusssystem.

Inzidenz: etwa 3 auf 100.000

Altersverteilung: Alle Alterskategorien, aber gehäuft im Kindesalter und bei Älteren.

Organbeteiligung: Akute Monarthritis, seltener Oligo- oder Polyarthritis. Sepsis mit allen Komplikationen.

Natürlicher Verlauf: Gelenkdestruktion und häufig tödliche Sepsiskomplikationen.

Verlauf unter Therapie: Infektion meist beherrschbar, bei früher Therapie auch Destruktion begrenzt.

Sonderformen:

- *Neisseria gonorrhoeae*: Hämatogene Polyarthritis im Rahmen einer Gonokokkensepsis. In der Regel durch Antibiotika rasch unter Kontrolle zu bringen, keine Destruktion.
- *Borrelien-Arthritis*: häufig isolierte Gonarthritis, klinisch meist nicht überwärmt oder gerötet, nicht destruierend. Vitale *Borrelien* im Gelenk, Nachweis der Infektion jedoch nur per PCR (etwa 50% Sensitivität) oder indirekt serologisch über IgG-Antikörper in ELISA und Westernblot. Keimelimination nach (zwei bis) drei Wochen Doxycyclin bei richtiger Einnahme (nüchtern, nicht mit Milchprodukten, Müsli) abgeschlossen, ggf. zweiter Antibiotikazyklus mit Ceftriaxon i.v.. Multiple Antibiotikatherapien nicht erfolgversprechend. Selten auch nach einer adäquaten Therapie chronische Verläufe mit Notwendigkeit weiterer (meist lokaler) Therapien (Glukokortikoide, selten Synovektomie).

Immunologie / Pathophysiologie /

Pathologie: Septische Arthritis grundsätzlich durch alle möglichen bakteriellen, mykobakteriellen Erreger und Pilze möglich. Häufig Staphylokokken, Streptokokken, bei Kindern *Haemophilus influenzae* (Impfung schützt), bei Abwehrschwäche auch gramnegative Keime (*E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*). Bei Kindern, Alten, Immunsuppression, Diabetes erhöhtes Risiko. Eintritt durch Eröffnung des Gelenkraums

CAVE: Fehldiagnose „chronische Borreliose“ bei hohen Durchseuchungstitern.

(meist iatrogen, daher immer exakt sterile Vorgangsweise bei Gelenkpunktion!) oder hämatogen. Typische eitrige Infektion mit Freisetzung einschmelzender Enzyme, rascher Gelenkdestruktion und Osteomyelitis im angrenzenden Knochen. Lymphangitis und Sepsis über Lymphabflussbahnen des Gelenks.

Wichtige Anamnesedetails: Beginn der Symptomatik? Meist Fieber, oft Nachtschweiß. Punktionen, Eingriffe, Zahnextraktionen, Infektionen im Vorfeld? Immunsuppression durch Vorerkrankungen, Medikamente? Vorschädigung Gelenke?

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Reduzierter AZ. Puls, Blutdruck, Temperatur, Herzgeräusche, septische Hautveränderungen? Betroffene Gelenke meist sehr schmerzhaft, überwärmt, teigig geschwollen, manchmal gerötet. Suche nach Eintrittspferten.

Labor und Bildgebung: Entzündungszeichen (CRP) meist deutlich erhöht, oft Leukozytose. Entscheidend sofortige Gelenkpunktion (Gramfärbung, Kultur, sehr hohe Zellzahl). Wenn sowohl Keime als auch Kristalle dennoch septische Arthritis (Ausfallen von Kristallen möglich)! Rasch Zeichen der Destruktion, manchmal auch einer Osteomyelitis. Echokardiographie, eventuell auch Szintigraphie oder PET-CT zur Suche nach Endokarditis, septischer Streuung oder auslösenden Foci.

Diagnose: Infektionszeichen, Punktion, möglichst Nachweis des Keims.

Therapiestrategie: Bei Verdacht sofort in nächster Orthopädie / Rheumatologie vorstellen. Umgehend Gelenkpunktion, möglichst gezielte antibiotische Therapie: empirisch zunächst Cefuroxim plus eventuell intraartikulär Rifampicin, bei Keimidentifikation ggf. gezieltere Behandlung mit Flucloxacillin (Staph. aureus), Penicillin G (bei Streptokokkennachweis), Vancomycin (MRSA) und anderen gut gewebeängigen Antibiotika. Lokal betroffene Gelenke müssen umgehend und zum Teil mehrfach gespült oder synoviotomiert werden. Ausreichend lange Antibiotikatherapie.

CAVE:
Immunsuppression!

MEMO-BOX

- Septische Gelenkinfektion lebensgefährlich und rasch destruktiv
- Akute Arthritis (meist ein Gelenk), iatrogen (Punktion) oder hämatogen
- Sofort Gelenkpunktion bei jedem Verdacht, Antibiotika, Spülung/Operation

ARTERITIDEN (INKL. POLYMYALGIA RHEUMATICA) UND VASKULITIDEN

Lernziel:

Polymyalgia rheumatica und/oder Riesenzellarteriitis VI.02-01.2.1;
Nekrotisierende Vaskulopathien VI.02-01.2.2

Englisch:

Giant cell arteritis, vasculitides

Charakterisierung:

Systemische Autoimmunerkrankungen der Blutgefäße, wobei der Befall bestimmter Bereiche des Gefäßbaums die Manifestationen wesentlich beeinflusst: Befall großer Gefäße (Aorta und Äste) führt zu Ischämie und Nekrosen (Endarterien), Befall mittelgroßer Gefäße zu lokalen Störungen der Organdurchblutung, Befall kleiner Gefäße (inklusive Kapillaren) zu Blutungen und Organentzündung, Befall von Venen zu Thrombosen. GPA, EGPA haben zusätzliche granulomatöse Manifestationen.

Erkrankungen:

Große Gefäße: Riesenzellarteritis, (Polymyalgia rheumatica – mit Riesenzellarteritis stark assoziiert), Takayasu-Arteriitis. Mittelgroße Gefäße: Polyarteritis nodosa. Überwiegend kleine Gefäße: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (MPA, GPA, EGPA), IgA-Vaskulitis, Behçet-Erkrankung, Kryoglobulinämie, GBM-Vaskulitis. Venen: Behçet-Erkrankung.

Merke:

In der Regel ist für die sichere Diagnose einer Vaskulitis eine Biopsie erforderlich. Bei Riesenzellarteritis und Takayasu-Erkrankung reicht heute hingegen oft die Bildgebung.

16. Polymyalgia rheumatica (PMR)

Englisch: polymyalgia rheumatica

alter (> 50 Jahre). Frauen etwa im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen

Charakterisierung: typische Erkrankung des höheren Lebensalters mit proximal betonten Myalgien

Organbeteiligung: gelegentlich im Verlauf begleitende Arthritis der kleinen Gelenke mit Übergang in eine late onset rheumatoide Arthritis (LORA). Bei ca. 25% der Patienten gleichzeitige Riesenzellarteriitis (→ bei Befall der A. temporalis Sehstörungen möglich)

Prävalenz: im Alter ab 50 Jahren etwa 60/100.000, mit zunehmendem Alter häufiger

Inzidenz: 13–50/100.000, mit zunehmendem Alter häufiger

Verlauf unter Therapie: rasches und gutes Ansprechen auf Glukokortikoide (GC), im Verlauf häufig Ausheilung, aber Rezidive bei GC-reduktion möglich.

Altersverteilung: Höheres Erwachsenen-

Klassifikationskriterien EULAR / ACR 2012:

Voraussetzung: Patient ≥ 50 Jahre, bilaterale Schulterschmerzen, erhöhtes CRP und / oder BKS.

Kriterium	ohne Ultraschall (a)	mit Ultraschall (b)
Morgensteifigkeit > 45 min	2	2
Hüftschmerzen oder eingeschränkte Beweglichkeit	1	1
Normaler RF / anti-CCP-AK (= ACPA)	2	2
Fehlen von weiteren Gelenksschmerzen	1	1
≥1 Schulter mit Bursitis subdeltoidea und / oder Bizepssehnen-Tenosynovitis und / oder Synovitis glenohumeralis und ≥1 Hüfte mit Synovitis und / oder Bursitis trochanterica	–	1
Beide Schultern mit Bursitis subdeltoidea und / oder Bizepssehnen-Tenosynovitis und / oder Synovitis glenohumeralis	–	1

PMR-Kriterien erfüllt (Sensitivität von 66–68%; Spezifität von 78–81%), wenn: a) ≥ 4 von 6 Punkten (ohne Ultraschall) oder b) ≥ 5 von 8 Punkten (mit Ultraschall) erreicht werden.

CAVE: die Polymyositis hat eine ähnliche Symptomatik, Differenzierung über die deutlich erhöhte CK bei der Polymyositis, oft Depressivität.

WICHTIG: Erfragen von Sehstörungen, temporalen Kopfschmerzen oder Kauclaudicatio zur Erfassung einer begleitenden Riesenzellarteriitis

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Entzündung von Gelenken und Bursen im Becken- und Schultergürtel, Auftreten nur in der zweiten Lebenshälfte, die Ursachen sind noch ungeklärt.

Wichtige Anamnesedetails: meist typisch entzündliches Schmerzmuster (→ Schmerzmaximum in den frühen Morgenstunden und beim Aufwachen), typische proximal betonte Myalgien mit schmerzbedingter Muskelschwäche (Anheben der Arme über Schulterhöhe nicht mehr möglich, Schwierigkeiten beim Aufstehen vom Stuhl ohne Abstützen)

Wichtige Details körperliche Untersuchung:

Nacken- und Schürzengriff meist deutlich eingeschränkt. Druckschmerzhaftigkeit Oberarme / Oberschenkel. Druckschmerzhaftigkeit Schläfen (Arteritis temporalis)? Beidseitige Blutdruckmessung (→ Subclaviastenose?), schmerzbedingte Kraftlosigkeit (→ Patienten können z.B. nur noch mit Mühe mit vor der Brust gekreuzten Armen vom Stuhl aufstehen)

Labor und Bildgebung: BSG / CRP deutlich erhöht, CK normal (↔ DD zur Polymyositis), Arthrosonographie der Schultergelenke (→ Bursa subdeltoidea und / oder Tensosynovitis der Bizepssehne?)

Therapiestrategie: Glukokortikoide (Prednisolon 20–30 mg/Tag), nachfolgend sehr langsames Ausschleichen der Steroiddosis (ab 10 mg–1 mg/Monat). Wenn GC im Verlauf nicht auf <5 mg Prednisolonäquivalent/Tag reduziert werden können, zusätzliche Therapie mit Sarilumab (IL-6R-Blocker), alternativ MTX (Evidenz gering)

MEMO-BOX

- Leitsymptom: proximal betonte Myalgien mit typischer Morgensteifigkeit
- Betrifft ältere Patienten (meist > 60 Jahre) mit sehr hoher BSG, hohem CRP
- Gutes und rasches Ansprechen auf Glukokortikoide (20(–30) mg Prednisolon/Tag)
- Kann mit Riesenzellarteritis assoziiert sein

17. Riesenzellarteriitis

Synonyme: Arteritis cranialis, Arteriitis temporalis, Morbus Horton

Englisch: giant cell arteritis (GCA)

Charakterisierung: typische Vaskulitis der Aorta und deren Seitenäste

Inzidenz:

Frauen 3:1 bis 4:1 häufiger betroffen, (Daten für Europa):

< 60 Jahre	5:100.000
60–70 Jahre	10:100.000
70–80 Jahre	40:100.000
> 80 Jahre	50:100.000

Altersverteilung: Erkrankung ab dem 50. LJ, mit zunehmendem Alter häufiger

Organbeteiligung: Bei Befall der Kopfarterien Erblindung und Zungen- oder Skalpnek-

rose möglich, bei Befall der Aorta im Verlauf erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmata, an anderen Gefäßen eher Entwicklung von Gefäßstenosen (→ renovaskulärer Hochdruck bei Manifestation an den Nierenarterien, → Claudicatio der Hände bei Subclaviastenosen, → selten coronare Stenosen bei Beteiligung der Coronargefäße)

Natürlicher Verlauf: ohne Therapie häufig Gefäßverschlüsse (A. temporalis, A. ophtalmica) mit Erblindung, Nekrosen; teilweise Gefäßstenosen (A. subclavia / axillaris) und Aortenaneurysmata im Verlauf.

Verlauf unter Therapie: gutes und rasches Ansprechen auf Glukokortikoide (40–60 mg/Tag), selten noch in den ersten Tagen akute Gefäßereignisse. Das Ausschleichen der Glukokortikoide gelingt nur bei einem Teil der Patienten, hohes Osteoporoserisiko.

Klassifikationskriterien der Riesenzellarteriitis (ACR/EULAR 2022):

absolute Voraussetzung: Alter ≥ 50 Jahre

Klinische Kriterien	Morgensteifigkeit (Schultern oder Nacken)	2
	plötzlicher Visusverlust	3
	Kiefer- oder Zungen-Claudicatio	2
	neu aufgetretene temporale Kopfschmerzen	2
	schmerzempfindliche Kopfhaut	2
	Auffälligkeiten der Temporalarterien in der Gefäßuntersuchung (verminderte Pulse oder Pulslosigkeit, Verhärtung, Druckschmerzhaftigkeit)	2
Labor, Bildgebung und Biopsie	Blutsenkung ≥ 50 mm/h oder C-reaktives Protein (CRP) ≥ 10 mg/l	3
	positive Temporalarterien-Biopsie oder Halo-Zeichen im Ultraschall	5
	bilaterale Beteiligung der Arteria axillaris in der Bildgebung	2
	FDG-PET-Aktivität in der Aorta	2

Ab einem kumulativen Punktwert ≥ 6 sind die Klassifikationskriterien für eine RZA erfüllt.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: granulomatöse Entzündung großer Gefäße (Aorta und Seitenäste, A. temporalis), Ursachen sind noch ungeklärt.

Wichtige Anamnesedetails: Neuartiger temporaler, seltener occipitaler Kopfschmerz. Schmerzen beim Liegen auf der Seite (trotz Kissen). B-Symptomatik, akute Sehstörungen, PMR-Symptomatik, Claudicatio der Kiefermuskulatur („Kauclaudicatio“), Claudicatio der Arme / Hände, seitendifferenzierter Blutdruck (Differenz ≥ 20 mmHg)

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Druckschmerzhaftigkeit Schläfe, Temporalarterien-Palpation (→ schmerzhaft, verhärtet, bis hin zu pulslos), RR an beiden Armen messen (→ Seitendifferenz?), Pulsstatus, Stenosegeräusche, bei Händekneten über Kopf rasches Abblassen und Schmerzen der Hände (→ Claudicatio der Hände). Nacken- und Schürzengriff zum Teil eingeschränkt (begleitende PMR; → Kapitel 16).

Labor und Bildgebung: BSG / CRP meist deutlich erhöht. Ultraschall der Arteria temporalis und subclavia / axillaris (Nachweis einer verdickten Gefäßwand „Halophänomen“). Wenn sonographisch nicht beweisbar, Biopsie der Arteria temporalis (bis zwei Wochen nach Beginn der Glukokortikoide). Für Aorta und Seitenäste MRT der Gefäße oder PET-CT / PET-MRT mit Nachweis entzündeter Gefäßabschnitte (→ noch keine Routinebeurteilung der Arteria temporalis möglich)

Therapiestrategie: Sofort (keine Verzögerung durch weitere Abklärungsmaßnahmen!) Glukocorticoide (Prednisolon 40–60 mg/Tag), bei akuten Sehstörungen und Verschluss der Temporalgefäße auch initiale Bolusgabe mit 250–1000 mg/Tag. Ausschleichen extrem langsam (ab 10 mg –1 mg pro Monat), sonst Rezidive. Heute häufig primär (Glukokortikoid-Einsparung), aber zumindest bei Rezidiven, unzureichender Steroidreduktion im Verlauf oder Großgefäßbeteiligung Einsatz von Tocilizumab oder Upadacitinib (Jak-Inhibitor) für meist zwei Jahre, selten als Dauertherapie. Osteoporoseprophylaxe. (→ Kapitel 37)

MEMO-BOX

- Leitsymptom: Kopfschmerz, Kauclaudicatio, Sehstörungen, B-Symptomatik
- Erblindungsgefahr
- Hohe Entzündungswerte (Sturzsenkung)
- Typisches Halophänomen im Ultraschall der Temporalgefäße und/oder der A. subclavia/axillaris
- Therapie: Prednisolon 40-60mg/Tag sofort, Ausschleichen sehr langsam oder alternativ Kombination mit Tocilizumab oder Upadacitinib mit schnellerer Prednisolon-Reduktion

18. Takayasu-Arteriitis (TA)

Englisch: Takayasu arteritis (TA)

Charakterisierung: Riesenzellarteritis junger Patienten der Aorta und deren Seitenäste.

Inzidenz: 2:1.000.000, bei Asiaten häufiger. Frauen:Männer 8:1.

Altersverteilung: Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr (meist 20.–40. Lebensjahr).

Organbeteiligung: Ischämie in ZNS und Extremitäten.

Natürlicher Verlauf: Ohne Therapie in der Regel tödlich wegen Insulten, Extremitätenischämie bis zur Nekrose. Schleichende Verläufe (Kollateralenbildung parallel zur Stenosierung) möglich.

Verlauf unter Therapie: In der Regel medikamentös gut kontrollierbar, manchmal nach Jahren auch ohne Therapie in Dauerremission.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Riesenzellarteriitis, auf die Aorta und die abgehenden Äste beschränkt.

Wichtige Anamnesedetails: Schwindel, Insulte, Claudicatio-Symptomatik. Fehlen besonderer kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Pulsdefizite, Blutdruckdifferenzen (unbedingt an allen vier Extremitäten messen), Strömungsgeräusche. Neurologischer Status zum Teil schon auffällig.

Labor und Bildgebung: BSG / CRP nur bei einem Teil der Patienten erhöht. Sonst keine wegweisenden Labor-Auffälligkeiten, keine Autoantikörper. Cholesterin, Lp(a), HbA1c meist unauffällig. Entscheidend Bildgebung (Sonographie, MR- oder invasive Angiographie), Nachweis entzündeter Gefäßabschnitte im PET-CT / PET-MRT.

Therapiestrategie: Möglichst kurzzeitig Glukocorticoide (Prednisolon 40–60 mg/Tag), Dauertherapie mit MTX oder Azathioprin, bei refraktären Verläufen off label Tocilizumab oder TNF-Blocker (im Gegensatz zur Riesenzellarteriitis bei TA wirksam). Rekonstruktive Eingriffe wenn möglich erst nach Beherrschung der Entzündung.

MEMO-BOX

- Arteriosklerose-Symptomatik bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren
- Entzündungslabor oft völlig unauffällig

19. Polyarteriitis nodosa (PAN)

Synonym: Panarteritis nodosa

Englisch: polyarteritis nodosa

Charakterisierung: Nekrotisierende Vaskulitis mittelgroßer (bis kleiner) Gefäße. ANCA negativ (historisch nicht sauber von der Mikroskopischen Polyangiitis (→ Kapitel 20) abgegrenzt)!

Prävalenz: 3:100.000, Männer:Frauen 3:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel um 70. Lebensjahr.

Organbeteiligung: Oft Hautbeteiligung (Livedo racemosa, subkutane Knoten, landkartenartige Ulzera), Nervenbeteiligung

(Mononeuritis multiplex), Beteiligung viszeraler Gefäße (Niereninfarkt, Darmischämie, gastrointestinale Blutung. Arthritis großer Gelenke, Myalgien und Nierenarterienvaskulitis (aber keine Glomerulonephritis) möglich, bei Männern in bis zu 10% der Fälle Orchitis. Selten Herzkranzgefäße (Koronariitis) betroffen.

Natürlicher Verlauf: Unbehandelt zunehmende Endorganschäden (z.B. Neuropathie, Niereninsuffizienz, Darmischämie, Myokardischämie) mit oft tödlichem Ausgang.

Verlauf unter Therapie: Mit rechtzeitiger immunsuppressiver Therapie in der Regel gut kontrollierbar. Nach Jahren auch therapiefreie Remission möglich.

ACR-Klassifikationskriterien 1990 (nicht für Diagnose):

Gesicherte Vaskulitis und 3 der 10 Kriterien

Gewichtsverlust > 4kg ohne Ursache	6. Neue Hypertonie (> 90 mmHg diastolisch)
Livedo racemosa	7. Erhöhung Serum-Kreatinin oder Harnstoff
Hoden(druck)schmerz	8. Nachweis einer Hepatitis B-Infektion
Myalgien	9. Aneurysma / Verschluss Abdominalgefäße
Mono- oder Polyneuropathie	10. Polymorphkernige Zellen Gefäßwand

Sonderform: (Rein) kutane PAN ohne Organbeteiligung.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Hepatitis B als Auslöser heute in Deutschland selten (5%). Ähnliches Bild bei genetischer Defizienz der Adenosin-Deaminase-2 (DADA2). Typische Vaskulitis mittelgroßer Gefäße, daher Störung der Organdurchblutung, in der Niere renale Vaskulitis, aber keine Glomerulonephritis. Fibrinoide Nekrose, zumindest auch neutrophile

Granulozyten im Infiltrat. Segmentaler Befall, Zerstörung der Tunica muscularis, daher sowohl Stenosen als auch Aneurysmata (Perlschnur-Muster).

Wichtige Anamnesedetails: Oft länger bestehende Allgemeinsymptome (Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Myalgien). Eventuell bekannte Hepatitis B/C. Hautveränderungen? Schmerzen in der Flanke? Angina abdominalis? Angina pectoris?

Wichtige Details körperliche Unters-

chung: Reduzierter AZ, Livedo racemosa, kutane Knoten, Verhärtungen im Hoden, nachweisbare Sensibilitätsausfälle, Gelenkuntersuchung (große Gelenke). Gezielte Elektroneurographie.

Labor, Bildgebung, Diagnostik: BSG / CRP erhöht, ANCA negativ (!), Hepatitis B- und C-Serologie (in Deutschland nur in einem kleinen Teil positiv). Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyturie, CK, Troponin. Sonographie der Nieren. Angiografie der abdominalen Gefäße (Aneurysmata und Stenosen – im Vollbild „perlschnurartig“ wechselnd), tiefe Haut-Muskel-Biopsie, Nervenbiopsie mit Vaskulitis der vasa nervorum.

Diagnose: Biptischer Nachweis einer Vaskulitis der mittleren Gefäße oder typischer Angiographie-Befund.

Therapiestrategie: Bei Hepatitis B und C antivirale Therapie (kurativ). Prednisolon, Cyclophosphamid bei schwerer Organmitbeteiligung (viszerale Gefäße, Koronararterien, Nerven), MTX oder Azathioprin bei leichteren Verläufen.

MEMO-BOX

- ANCA negativ, keine Glomerulonephritis
- Manchmal Hepatitis B/C Auslöser
- Livedo racemosa, subkutane Knoten, Landkarten-artige Ulzera, Mononeuritis multiplex
- Niereninfarkt, abdominale Gefäßaneurysmata und Stenosen (Perlschnur-artiges Bild)

20. ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Englisch: ANCA associated vasculitides (AAV)

Charakterisierung: Systemvaskulitiden kleiner (bis mittelgroßer) Gefäße, die mit Antikörpern gegen Antigene im Neutrophilen-Cytoplasma (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) assoziiert sind.

Erkrankungen: Mikroskopische Polyangiitis (MPA), Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

Merke: Polyangiitis ist der Ausdruck für die Entzündung vieler kleiner Gefäße, die Organblutungen (Gefäßundichtheit) und Organentzündungen zur Folge hat. In aller Regel ist eine Histologie erforderlich.

a) Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)(Wegener)

Englisch: Microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener)

(ältere) Synonyme: Pulmorenales Syndrom, Morbus Wegener

Charakterisierung: Systemvaskulitiden kleiner (bis mittelgroßer) Gefäße, die mit perinukleären ANCA (pANCA) gegen Myeloperoxidase (MPO) bzw. (GPA) zytoplasmatischen ANCA (cANCA) gegen Proteinase-3 assoziiert sind; bei der GPA zusätzlich Granulome.

Prävalenz: je etwa 5:100.000, Frauen:Männer etwa 1:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel im mittleren Erwachsenenalter

Organbeteiligung: Gefäßbeteiligung kleiner Gefäße grundsätzlich überall möglich. Häufig schwere, nekrotisierende Glomerulonephritis ohne lichtmikroskopisch erkennbare Immunkomplexe (Pauciimmun-GN) mit raschem Nierenversagen, Lungenblutungen, bei MPA auch interstitielle Lungenerkrankung, bei GPA auch (teilweise zerfallende) pulmonale Granulome. Hautvaskulitis, Mononeuritis multiplex (asymmetrische Beteiligung peripherer Nerven), Oligoarthritis großer Gelenke. Für GPA typisch sind entzündliche, destruierende Granulome im HNO-Bereich (Sinusitis, Nasenbeteiligung oder Kehlkopfbeteiligung mit Knorpeldestruktion (Sattelnase bzw. Destruktion Larynx- und Trachealknorpel), Schleimhautulzera, Otitis media, retrobulbäre Granulome mit Proptosis bulbi, selten meningeal.

Natürlicher Verlauf: insbesondere auf Grund der Pauciimmun-Glomerulonephritis, seltener der Lungenbeteiligung meist rasch tödlich.

Verlauf unter Therapie: heute bis auf Sonderfälle gut behandelbar, aber Gefahr schwerer bakterieller Infektionen (Erkrankung, Glukokortikoide, Immunsuppression) besonders am Beginn der Erkrankung. Besonders bei GPA (Anti-PR3-Antikörper) häufige Rezidive.

Sonderform: Cocain-induzierte GPA (mit ausgeprägt destrukturierenden Granulomen und positiven Anti-PR3-ANCA) klinisch oft nicht zu unterscheiden.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Bestimmte HLA-Klasse II-Gene (HLA-DQ für MPA, HLA-DP1 für GPA) erleichtern Erkennung von MPO bzw. PR3. MPO und PR3 bei NETose (aggressiver Zelltod der Neutrophilen, Eiterbildung) für das Immunsystem zugänglich. Für GPA Einfluss von Besiedelung der Nase mit Staph. aureus. ANCA (zumindest pANCA) im Tiermodell pathogen, dadurch Neutrophilenaktivierung. Kleingefäßvaskulitis, bei GPA in Kombination mit Granulomen, die destruktiv die Umgebung verdrängen. In der Niere Vaskulitis als Pauciimmun-GN mit Halbmondbildung (Nekrosen). Trotz Fehlen großer Immunkomplexe Immunglobulinablagerung und Komplementaktivierung. In der Haut oft leukozytoklastische Vaskulitis, in Nerven Vaskulitis der kleinen nervenversorgenden Gefäße.

Wichtige Anamnesedetails: Im Vorfeld oft unspezifische Symptomatik (AZ-Verschlechterung, B-Symptomatik), bei GPA oft therapierefraktäre HNO-Symptomatik (Sinusitis, Otitis media, Nasenbluten, gestörte Nasenatmung) Hämoptysen, Dyspnoe, Schmerzen / Schwellung große Gelenke, (tastbare) Petechien, asymmetrisch lokalisierte neuropathische Schmerzen / Sensibilitätsstörungen.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Reduzierter AZ, tastbare Purpura, Nekrosen im Nagelfalzbereich, Arthritis Kniegelenke (tanzende Patella), Sprunggelenke. HNO-ärztliche Spiegelung und evtl Endoskopie. Nervenbeteiligung mittel ENG objektivierbar.

Labor und Bildgebung: BSG und CRP meist deutlich erhöht, oft Leukozytose. Antikörper gegen MPO und PR3 (und evtl ANCA in der Immunfluoreszenz). Thoraxröntgenaufnahme, bei Verdacht auf Lungenbeteiligung Thorax-CT (Lungenblutung, Granulome, ILD), bei Verdacht auf HNO-Beteiligung Nebenhöhlen-CT, evtl CT / MRT Schädel.

CAVE: erhöhtes Risiko für Pneumocystitis jirovecii-Pneumonie, unbedingt Cotrimoxazol-Prophylaxe.

CAVE: Urin (dysmorphe) Erythrozyten (mit „Mickeymausohren“), Erythrozytenzylinder, oft schon erhöhtes Kreatinin.

Diagnose: Daran denken bei akutem Nierenversagen, akutem respiratorischem Versagen, ILD, Hautvaskulitis, Arthritis großer Gelenke, chronischer HNO-Entzündung (rezidivierender blutiger Schnupfen), unklarer (asymmetrischer) Neuropathie. ANCA sehr hilfreich, cANCA (gegen PR3) spezifisch, pANCA auch bei CED (Antikörper gegen MPO jedoch spezifischer), Infektionen. In aller Regel Biopsie (HNO, Niere, N. suralis, Haut) für die Diagnosesicherung entscheidend.

Therapiestrategie: Bei Nierenbeteiligung und schwerer Lungenbeteiligung Induktion mit Cyclophosphamid (heute intravenös im EUVAS-Schema) oder Rituximab, anfangs Puls-Glukokortikoide (250 mg – 1 g Prednison täglich), zur Glukokortikoid-Einsparung gerade bei renaler Beteiligung zusätzlich C5a-Rezeptor-Inhibition mit Avacopan (möglicherweise auf Grund einer GBA-Entscheidung in Deutschland aber bald nicht mehr erhältlich). Erhaltungstherapie mit Rituximab (oder Azathioprin). Bei leichteren Formen alternativ Methotrexat, evtl. auch Azathioprin, (off label) Leflunomid, Mycophenolat.

MEMO-BOX

- ANCA als Suchtest - im Mikroskop pANCA spricht für mikroskopische Polyangiitis
- Heute meist ELISA Anti-MPO bzw. Anti-PR3
- Nierenbeteiligung (Ery im Urin!) sehr kritisch, führt oft rasch zum Nierenversagen
- Unbedingt Histologie anstreben
- Bei Trias Nierenversagen, Hämoptysen und blutige Sinusitis an GPA denken.

b) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)(Churg-Strauss)

Englisch: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

(älteres) Synonym: Churg-Strauss-Syndrom

Charakterisierung: Eosinophile Systemvasculitis kleiner (bis mittelgroßer) Gefäße, in aller Regel bei Patienten mit vorbekanntem Asthma bronchiale.

Prävalenz: etwa 5:100.000, etwa 1/15.000 Asthmatiker, Frauen:Männer etwa 1:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel im mittleren Erwachsenenalter

Organbeteiligung: Typischerweise flüchtige eosinophile Infiltrate in den Lungen, chronische Sinusitis, häufigste kritische Organbeteiligung eosinophile Myokarditis. Periphere Nervenbeteiligung, gastrointestinale Beteiligung, selten ZNS-Beteiligung oder Pauciimmun-Glomerulonephritis.

Natürlicher Verlauf: insbesondere bei Myokardbeteiligung oft tödlicher Verlauf.

Verlauf unter Therapie: heute in aller Regel gut behandelbar, Komplettremissionen möglich, aber ohne Erhaltungstherapie Gefahr von Rezidiven.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Wesentliche Rolle der Eosinophilen und des für sie entscheidenden IL-5 in der Entzündung. Dennoch bei Beginn EGPA eher Wechsel von Th2 (Allergie) auf Th1 (Entzündung). Histologisch Kombination aus Vasculitis und Eosinophilie.

Wichtige Anamnesedetails: Meist vorbekanntes Asthma bronchiale, oft vor Aus-

MEMO-BOX

- Sehr deutliche Eosinophilie, AZ-Verschlechterung und Entzündung bei Asthma bronchiale
- Histologie für Diagnose entscheidend
- Herzbeteiligung kritisch

bruch EGPA gut kontrolliert. Zusammenhang mit Leukotrien-Antagonisten (Montelukast) am ehesten über Glukokortikoideinsparung. AZ-Verschlechterung, flüchtige Sinusitiden, pneumonische Infiltrate, evtl. periphere Nerven- oder gastrointestinale Symptomatik.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Reduzierter AZ, sonst oft keine klinisch erkennbaren Befunde (Haut, Nervensystem möglich). Nervenbeteiligung mittels ENG objektivierbar.

Labor und Bildgebung: Massiv ausgeprägte Eosinophilie (> 10%, meist deutlich höher), BSG und CRP meist deutlich erhöht. Anti-MPO-Antikörper (pANCA) in weniger als einem Drittel der Fälle positiv. Thoraxröntgenaufnahme, Nebenhöhlen-CT.

Diagnose: Daran denken bei deutlicher AZ-Verschlechterung mit Anstieg von Entzündungswerten und ausgeprägter Eosinophilie bei Asthmatikern. Beweis nur über Histologie. ANCA bedingt hilfreich.

Therapiestrategie: Durch Glukokortikoide rasche Kontrolle. Azathioprin (evtl. auch MTX) zur langfristigen Therapie. Bei Herz- oder Nierenbeteiligung Induktion mit Cyclophosphamid (EUVAS), dann Azathioprin. IL-5/IL-5R-Blockade mit Mepolizumab oder Benralizumab, bei ANCA-positiver EGPA auch off label Rituximab.

CAVE: Herzbeteiligung nicht übersehen - im Zweifelsfall MRT.

21. IgA-Vaskulitis

Alte Bezeichnung:

Purpura Schönlein-Henoch

Englisch: IgA vasculitis,

Henoch-Schoenlein purpura

Charakterisierung: typische Vaskulitis,

klinisch vor allem Hautmanifestation auffällig

Inzidenz: Kinder < 17 Jahre etwa 1/10.000, Erwachsene sehr selten (<3/100.000), Männer zu Frauen 1,5:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Altersgipfel im Kindes- (4.–11. LJ) und spätem Erwachsenenalter (>50 Jahre).

Organbeteiligung: Im Vordergrund typische palpable Purpura, vor allem der unteren Extremitäten. Arthritiden / Arthralgien in ca. 60%. Im Kindesalter häufig Manifestationen im Intestinum, die sich als Bauchschmerzen äußern. Im Erwachsenenalter vor allem ren-

ale Manifestationen häufig (bis zu 80%), aber klinisch meist inapparent (Urinsediment, Proteinurie). Histologisch dann Bild einer mesangialen oder mesangioproliferativen IgA-Glomerulonephritis, teilweise mit Nachweis von Halbmonden (Nekrosen als Hinweis für schlechte Prognose bzgl. der Niere). In seltenen Fällen rasch progrediente Nephritis mit Nierenversagen. Selten auch pulmonale Vaskulitis mit pulmonalen Hämorrhagien.

Natürlicher Verlauf: Bei Kindern in der Regel selbstlimitierend, bei Erwachsenen eher chronisch. Terminale Niereninsuffizienz bei bis 30% der Erwachsenen mit Nierenbeteiligung.

Verlauf unter Therapie: Bei Kindern nur symptomatisch. Schwere renale Verläufe bei Erwachsenen durch Immunsuppression in der Regel kontrollierbar.

EULAR 2006 Klassifikationskriterien:

1. Purpura (meist palpabel) oder Petechien vor allem an den unteren Extremitäten nicht durch eine Thrombopenie verursacht
2. diffuse abdominelle Koliken mit akutem Beginn
3. typische leukozytoklastische Vaskulitis mit prädominanter IgA-Ablagerung oder proliferative IgA-Glomerulonephritis
4. Arthritis / Arthralgien mit akutem Beginn, definiert als Gelenkschwellung oder Schmerz ohne Bewegungseinschränkung
5. Proteinurie >0,3g/24 Std. oder Albuminurie >30 mmol/mg Kreatinin, Hämaturie oder Erythrozytenzylinder im Urinsediment oder U-Stix ≥ 2+ für Blut

Kriterium 1 + ein weiteres Kriterium (2–5) haben eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 87% für eine IgA-Vasculitis

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Bildung von Antikörpern gegen vermindert galaktosyliertes IgA1. Ablagerung von IgA1-Immunkomplexen vor allem in den kleinen Gefäßen der Haut und des Darms (Kinder) bzw. der Niere (Erwachsene).

Wichtige Anamnesedetails: vorangehende Infekte der oberen Luftwege, abdominelle Schmerzen, intermittierende Makrohämaturie.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: palpable Purpura, beginnend an den unteren Extremitäten und nur selten über Höhe des Bauchnabels hinausgehend, Hypertonie, Ödeme (nephrotisches Syndrom).

Labor, Bildgebung, Diagnostik: BSG / CRP erhöht, C3 / C4 (Verminderung bei Immunkomplexen), Kreatinin, Proteinurie, nephritisches Urin-Sediment (IgA-GN), IgA-Spiegel können erhöht sein. Nachweis von IgA-Komplexen in der Histologie (Haut, Darm, Niere).

Bei auffälligem Urinsediment und / oder Proteinurie Nierenbiopsie zur Sicherung der Diagnose und Klärung der Prognose (Halbmondbildung?).

Diagnose: typische palpable Purpura der Haut; in der Biopsie IgA-Ablagerung

Therapiestrategie: Bei Kindern meist nur symptomatisch (NSAR). Im Erwachsenenalter Glukokortikoide und ggf. Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin). Bei schwerer IgA-Nephritis mit Halbmonden Cyclophosphamid.

MEMO-BOX

- Leitsymptom: palpable Purpura bevorzugt an den unteren Extremitäten
- Im Kindesalter meist spontane Ausheilung
- Im Erwachsenenalter oft die Prognose bestimmende renale Beteiligung

22. Behçet-Syndrom (BS)

Englisch: Behçet's disease

Charakterisierung: Systemvaskulitis der Venen sowie kleiner und mittelgroßer arterieller Gefäße mit oralen und genitalen Aphten sowie häufig einer Uveitis. Die meisten Patienten haben einen familiären Bezug zur Seidenstraße.

Prävalenz: 1:30.000 Europa, aber 1:300 Türkei, Frauen: Männer etwa 1:1

Altersverteilung: Beginn meist im 20.-30. Lebensjahr.

Organbeteiligung: Klassischerweise rezidivierende orale und genitale Aphten. Oft auch entzündliche Veränderungen der Haut (Papulopustulose, Erythema nodosum), Uveitis anterior oder posterior. Möglich Mono- oder Oligoarthritis, Enthesiopathien, Thrombophlebitis, in schweren Fällen auch cerebrale Vaskulitis, pulmonal-arterielle Aneurysma, gastrointestinale Ulzerationen (DD: zur CED).

Natürlicher Verlauf: Abhängig von der Organmitbeteiligung Erblindungsrisiko und erhöhte Mortalität. Früher Erkrankungsbeginn und männliches Geschlecht mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert.

Verlauf unter Therapie: Heute bis auf Sonderfälle gut behandelbar, in einigen Fällen jedoch insbesondere eine dauerhafte Schädigung des Sehens (bis zur Erblindung) möglich.

MEMO-BOX

- Geographischer Bezug zur früheren Seidenstraße die Regel
- Rezidivierend orale und genitale Aphten
- Oft schwere, zum Teil relativ inerte Uveitis

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Die Erkrankung weist sowohl autoinflammatorische als auch autoimmune Charakteristika auf. Es gibt jedoch keine spezifischen Autoantikörper.

Assoziation mit HLA-B51 (aber ca. 10% der Normalbevölkerung in der Türkei). Durch die venöse Gefäßbeteiligung (Ausnahme unter den Vaskulitiden) Thrombosen und Thrombophlebitiden.

Wichtige Anamnesedetails: Rezidivierende orale und genitale Aphten, familiärer Bezug zur Seidenstraße, Sehstörungen- oder Augenentzündungen, Thrombose / Thrombophlebitis oder Epididymitis. Potenziell Lichtempfindlichkeit bei Uveitis.

Wichtige Details körperliche Untersuchung:

Orale und genitale Aphten (häufig vernarbend), bei Männern meist skrotal (Ausparung der Glans Penis), bei Frauen Vulva und Vagina (gynäkologische Mitbeteiligung). Haut Papulopustulose, Erythema nodosum, positiver Pathergietest (Papel auf Nadelstich oder intracutane Kochsalzinjektion). Auge Hypopyon, Visusminderung.

Labor und Bildgebung: BSG und CRP erhöht, keine spezifischen Antikörper, Assoziation mit HLA-B51 (jedoch nicht beweisend!), CT-Angiografie bei V.a. pulmonal-arterielle Aneurysmata, Fluoreszenzangiografie bei V.a. retinale Vaskulitis.

Diagnose: Leider gibt es bisher immer noch keine einheitlichen Diagnosekriterien: Zwingend erforderlich sind rezidivierende orale Aphten in Kombination (mit mindestens zwei weiteren Symptomen): genitalen Aphten, okulären Symptomatik, Hautveränderungen, neurologischen Symptomen, vaskulären Ereignissen (z.B. Thrombose) oder einem positivem Pathergietest.

Therapiestrategie: für Haut- und Schleimhautveränderungen Colchicin, Apremilast und kurzzeitig Prednisolon, bei Uveitis Prednisolon plus TNF-Blocker, Ciclosporin oder Interferon- α , bei cerebraler Vaskulitis oder gastrointestinaler Mitbeteiligung Azathioprin und / oder TNF-Blocker. Cyclophosphamid bei pulmonal-arteriellen Aneurysmata.

23. Kryoglobulinämische Vaskulitis

Lernziel: VI.05-01.8.8

Myalgien, periphere Neuropathien, selten gastrointestinale und pulmonale Manifestationen.

Englisch: cryoglobulinemic vasculitis

Charakterisierung: typische Kleingefäß-vaskulitis, klinisch vor allem akrale Manifestation (Finger, Zehen, Ohrläppchen, Nase, Wangenknochen), milde Formen auch nur mit Purpura

Natürlicher Verlauf: Vor allem bei Kälte kann es zum mechanischen Verschluss kleiner peripherer Gefäße mit Ausbildung von Nekrosen kommen, die in Einzelfällen zum Verlust von Fingern und Zehen führen können, bei Organmanifestationen kann es zum terminalen Nierenversagen oder ausgeprägten neurologischen Defiziten kommen.

Inzidenz: seltene Vaskulitis, keine validen Zahlen zur Inzidenz vorhanden

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter

Verlauf unter Therapie: Wenn Hepatitis C-bedingt heute heilbar, aber Vaskulitis auch sonst meist gut kontrollierbar.

Organbeteiligung: Im Vordergrund typische Hautveränderungen (Purpura, akrale Nekrosen), Nierenbeteiligung (membranoproliferative Glomerulonephritis), Arthralgien,

Klassifikationskriterien (2014):

Anamnese-Fragebogen (mindestens 2 von 3, aktuell oder früher)

Petechien (Beine)	Post-petechiale Verfärbung	Virushepatitis
-------------------	----------------------------	----------------

Klinisches Bild (mindestens 3 von 4, aktuell oder früher)

Konstitutionell	Gelenke	Gefäße	Nerven
Fatigue	Arthralgien	Purpura	Neuropathie
Subfebril	Arthritis	Hautulzera	Hirnnervenbeteiligung
Fieber		Nekrosen	ZNS-Vaskulitis
Fibromyalgie		Raynaud	
		Hyperviskositätssyndrom	

Laborparameter (mindestens 2 von 3, nur aktuell)

C4 vermindert	Rheumafaktoren positiv	M-Gradient positiv
---------------	------------------------	--------------------

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: entweder monoklonales Immunglobulin (Typ I) oder Bildung von monoklonalen (Typ II) oder polyklonalen (Typ III) Antikörpern gegen Immunglobulin. Die Immunkomplexe können durch entsprechende Komplementbindung zu einer lokalen Leukozytenchemotaxis und -aktivierung führen. Der Prozess der Komplementaktivierung kann durch Kälte ausgelöst bzw. verstärkt werden. Die Kryoglobulinämische Vasculitis ist meistens eine Sekundärerkrankung bei Infektionen (vor allem bei Hepatitis C), rheumatischen Erkrankungen (z.B. Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, SLE) oder lymphoproliferativen Erkrankungen (z.B. M. Waldenström, Myelom).

Wichtige Anamnesedetails: Petechien (rote Punkte), bekannte Hepatitis C, verstärkte Symptomatik bei Kälte.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Akrale Nekrosen (verstärkt bei kalter Witterung), palpable Pupura und postpurpurische Verfärbungen (Eisenreste). Gelenkstatus (große Gelenke). Zeichen der Leberzirrhose.

Labor, Bildgebung, Diagnostik: BSG/CRP erhöht, Nachweis der Kryoglobuline. Hepatitis C-Serologie, Rheumafaktor, ANA, Immunelektrophorese, Immunglobuline, Kreatinin, Proteinurie, Urin-Sediment. Bei nephritischem Urinsediment und / oder Proteinurie Nierenbiopsie.

Diagnose: Durch Kälte induzierbare akrale Nekrosen plus Nachweis von Kryoglobulinen.

Therapiestrategie: Abhängig von auslösender Grunderkrankung und Schweregrad. Bei Hepatitis C steht die antivirale Therapie im Vordergrund, bei lymphoproliferativen Erkrankungen die Chemotherapie. Bei milder Symptomatik können Steroide eingesetzt werden, bei schwereren Verläufen off label Rituximab oder Immunsuppressiva. Plasmapherese bei drohendem Verlust von Akren oder Organversagen, weil Kryoglobuline mittels Plasmapherese entfernt werden.

MEMO-BOX

- Leitsymptom: akrale Nekrosen durch Kälte induzierbar
- meistens sekundär (Hepatitis C, Kollagenose, lymphoproliferative Erkrankung)

CAVE: Blutprobe muss mit 37°C ins Labor gebracht werden, da die Kryoglobuline sonst ausfallen und nicht mehr nachweisbar sind.

24. GBM-Vaskulitis

Lernziel: Goodpasture-Syndrom
VI.05-01.8.3

Synonym: Goodpasture-Syndrom

Englisch: GBM-vasculitis, Goodpasture syndrome, Goodpasture disease

Charakterisierung: Vaskulitis die zu einem rasch progredienten Nierenversagen und pulmonalen Hämorrhagien führt.

Inzidenz: 1:1.000.000, Männer > Frauen

Altersverteilung: alle Altersgruppen

Organbeteiligung: rasch progredientes Nierenversagen, pulmonale Hämorrhagien mit Lungenversagen.

Natürlicher Verlauf: rasch progredientes Nierenversagen, das innerhalb 1–2 Wochen zur Dialysepflichtigkeit führt und meist etwas zeitversetzt pulmonale Hämorrhagien, die unbehandelt meist zum Lungenversagen führen. Erkrankung verläuft unbehandelt meist in kurzer Zeit tödlich.

Verlauf unter Therapie: Bei rechtzeitiger Therapie kann die Organfunktion erhalten werden.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Bildung von Antikörpern gegen α 3-Kette des Typ IV-Kollagens (Glomeruläre Basal-Membran-AK, GBM-AK), dadurch lokale Immunkomplexbildung und Vaskulitis. Da Typ IV-Kollagen nur in Niere und Lunge vorkommt, betrifft die Erkrankung nur diese beiden Organe.

MEMO-BOX

- Leitsymptom akutes Nierenversagen, im Verlauf Hämoptysen
- Verläuft unbehandelt rasch tödlich
- Sofortige Plasmapherese einleiten

Wichtige Anamnesedetails: Anfangs keine spezifischen Symptome, unspezifische AZ-Verschlechterung, meist zufällig entdeckte Niereninsuffizienz, die sich rasch verschlechtert, gelegentlich Hämoptysen (kommen meist erst später im Krankheitsverlauf)

Wichtige Details körperliche Untersuchung: keine spezifischen Symptome

Labor und Bildgebung: BSG / CRP erhöht, Kreatininanstieg, nephritisches Urin-Sediment, Proteinurie, GBM-AK, gel. ANCA (Differentialdiagnose und Überlappungen), CT Lunge

Diagnose: pos. GBM-AK, Nierenhistologie (→ dran denken bei akutem Nierenversagen und nephritischem Sediment!)

Therapiestrategie: sofortiger Plasmaaustausch (Plasmapherese) oder Immunadsorption zur Elimination der Anti-GBM-AK und gleichzeitig Immunsuppression (Cyclophosphamid, Rituximab) um die Neubildung der GBM-AK zu unterbinden.

CAVE: Werden Patienten mit Alport-Syndrom nierentransplantiert, besteht ein erhöhtes Risiko für eine rein renale GBM-Vaskulitis.

KOLLAGENOSEN

Lernziel:

Kollagenosen VI.02-01.3.1

Englisch:

Connective Tissue Diseases (CTDs)

Charakterisierung:

Gruppe aus 5 systemischen Autoimmunerkrankungen, die anti-nukleäre Antikörper (ANA) als gemeinsames Merkmal haben

Erkrankungen:

Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Systemische Sklerose, Autoimmun-Myositiden (Poly- und Dermatomyositis), Mischkollagenose

Merke:

Der Ausdruck Kollagenosen ist historisch gewachsen, aus heutiger Sicht sind die ANA die gemeinsame Grundlage dieser Systemerkrankungen, die alle Organe betreffen können.

25. Systemischer Lupus erythematosus (SLE)

Englisch: Systemic lupus erythematosus (SLE)

Charakterisierung: sehr variable systemische Autoimmunerkrankung, die über verschiedene Autoantikörper und Immunkomplexe alle Organsysteme betreffen kann.

Prävalenz: Frauen 1:1.000,
Männer 1:10.000, Frauen:Männer 10:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel am Anfang des gebärfähigen Alters

Organbeteiligung: je nach Art der Autoantikörper und Ablagerung der Immunkomplexe

jedes Organ. Oft verschiedene Formen. Häufig Haut / Schleimhaut (akuter cutaner LE (ACLE), u.a. Schmetterlingserythem, subakut cutaner LE (SCLE), chronisch cutaner LE (CCLE, vor allem diskoider LE), Schleimhautulzera, Alopezie), Niere (Immunkomplex-Glomerulonephritis ISN / RPS Klasse I–V (III und IV proliferativ, V membranös), Gelenke (meist nicht destruktive, Jaccoud-artige Arthritis mit Fehlstellungen, aber ohne radiographische Usuren), Polyserositis (Pleuritis, Pericarditis), ZNS-Beteiligung (Krampfanfälle, Delir, Psychose), Zytopenien (Leukopenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie), Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) mit Thrombosen, Fehlgeburten.

EULAR / ACR 2019 Klassifikationskriterien* (nicht für die Diagnose!):

Positive ANA (jemals) obligates Eingangskriterium

und insgesamt 10 oder mehr Punkte (nur höchster Wert in der Domäne zählt)		Punkte
Niere	Nephritis Klasse III oder IV	10
	Nephritis Klasse II oder V	8
	Proteinurie >0,5 g/Tag	4
Muskuloskeletal	Gelenkbeteiligung (≥2 Gelenke)	6
Serositis	Akute Perikarditis	6
	Pleura- oder Perikarderguss	5
Haut / Schleimhaut	ACLE (Schmetterlingsausschlag oder Exanthem)	6
	SCLE oder diskoider LE (CCLE)	4
	Orale Ulzera oder nicht-vernarbende Alopezie	2
ZNS	Krampfanfall	5
	Psychose	3
	Delir	2
Hämatologie	Autoimmunhämolyse oder Thrombopenie	4
	Leukopenie	3
Konstitutionell	Nicht-infektiöses Fieber	2
SLE-Autoantikörper§	Anti-Sm(ith) oder Anti-dsDNA-Antikörper‡	6
Komplement vermindert§	C3 und C4 vermindert	4
	C3 oder C4 vermindert	3
Anti-Phospholipid-Antikörper§	Anti-Cardiolipin oder Anti-β2gpl oder LAK	2

*Kriterien werden nur gezählt, wenn es keine wahrscheinlichere andere Erklärung gibt. Immunologische Domänen§ alleine reichen nicht ‡ Anti-dsDNA nur in spezifischen Tests. LAK Lupus-Antikoagulans.

Natürlicher Verlauf: insbesondere auf Grund der Lupusnephritis, aber auch anderer Organbeteiligungen (ZNS, Blutbildveränderungen, Thrombosen, Pneumonitis, Myokarditis, Hepatitis) unbehandelt früher meist innerhalb weniger Jahre tödlich.

Verlauf unter Therapie: heute bis auf Sonderfälle gut behandelbar, aber Gefahr schwerer bakterieller Infektionen (Erkrankung, Glukokortikoide, Immunsuppression) und früher Atherosklerose (entzündliche Aktivität, Glukokortikoide, APS)

Sonderform: medikamenteninduzierter Lupus erythematosus (englisch drug induced LE) möglich z.B. auf Antiepileptika, Sulfasalazin, TNF-Blocker, Interferone. Meist Anti-Histon-Antikörper. Nach Absetzen des Auslösers meist selbstlimitierend (Ausnahme Interferone).

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Verschiedene genetische Faktoren (Komplement-Defizienzen, Interferon-Überproduktion, HLA-Moleküle), die Zahl der X-Chromosomen (Klinefelter (XXY) wie Frauen, Turner (XO) wie Männer), Hormone (Prolaktin) und exogene Faktoren (UV-Licht, EBV) erhöhen SLE-Risiko. Typisch Vielzahl unterschiedlicher Autoantikörper. Wirkung direkt (Hämolyse / Zytopenien, Psychose, APS) oder über Immunkomplexe (Organentzündung). Typischerweise Bindung auch über elektrische Ladung: Antikörper gegen DNA und DNA-bindende (Histone) und RNA-bindende (Sm, U1RNP, Ro, La) Proteine und geladene Basalmembranen. Immunkomplexe aktivieren Komplement (Verbrauch) und aktivieren Immunzellen (über Fc- und

Komplementrezeptoren). Entsprechend Glomerulonephritis (Immunkomplexe subendothelial bei Klasse III/IV, subepithelial bei Klasse V (membranös), mukokutane Manifestationen (Interface-Dermatitis mit Vakuolen und perivaskulären Infiltraten), Arthritis (bindegewebsdestruktiv aber ohne Usuren), Serositis, (ZNS)-Vaskulitis u.s.w.. Elimination CD19-positiver B-Lymphozyten und Plasmazellen durch CAR-T-Zellen evtl kurativ.

Wichtige Anamnesedetails: Oft unspezifische Symptomatik wie bei Virusinfekt (Fieber, Myalgien, Arthralgien, Fatigue), diffuser Haarverlust, Schleimhautulzera, UV-empfindliche (Tage später Verschlechterung) Hautläsionen, pleuritische Schmerzen, Morgensteifigkeit eher kleiner Gelenke, Raynaud-Symptomatik. Bei APS Thrombosen, Fehl- und Frühgeburten.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Charakteristisch Schmetterlingserythem, SCLE, diskoider LE. Suchen nach diffusem Haarverlust, oralen Ulzera, Vaskulitis Finger / Zehen, Livedo-Zeichnung (APS), Pleura- / Perikardreiben oder Erguss, symmetrischer Polyarthrit, Muskelschwäche (Myositis), Hypertonie, Ödemen (nephrotisches Syndrom).

Labor und Bildgebung: BSG (aber nicht CRP) meist deutlich erhöht. BB und DiffBB (Zytopenien), C3/C4 (Verminderung bei Immunkomplexen), Proteinurie (Nephritis), Transaminasen (Hepatitis, Myositis), CK (Myositis), Lipase (Pankreatitis). Immunologie: fast immer positive ANA. Antikörper gegen dsDNA, Sm, U1RNP, Ro, La, Histone, Phospholipide, Coombstest. Thoraxröntgen-

aufnahme: Evtl Ergüsse (Serositis), selten Infiltrate (Lupuspneumonitis), Fibrosezeichen (ILD). Echokardiographie (Perikarderguss, CMP (Myokarditis), Klappenveränderungen (Libman-Sacks-Endokarditis bei APS), Rechtsherzdruck (PAH).

Diagnose: Daran denken bei Haut, Polyarthrit, Nephritis und unklarer Multiorganerkrankung (vor allem junger Frauen). ANA als Suchtest, wenn positiv Suche spezifische Autoantikörper. Oft C3/C4 vermindert, Blutbildveränderungen. Typisch mindestens 2 unabhängige Autoimmunphänomene (diskoider LE (häufiger reine Hauterkrankung) plus Anti-dsDNA-Antikörper; Polyarthrit plus Thrombozytopenie plus ANA).

Therapiestrategie: Für alle SLE-Patienten Sonnenschutz, Antimalariamittel (Hydroxychloroquin), Vitamin D, Vaskuläre Risikofaktoren kontrollieren, Vakzinierung (Standard + Influenza + Pneumokokken + HPV), Evaluation Organbeteiligung (**SAV³E**). Prednisolon als Akuttherapie, dann auf 5 mg täglich reduzieren, evtl. absetzen. Bei Organbeteiligung Methotrexat oder Azathioprin, wenn das nicht reicht plus Belimumab (Anti-BLYS) oder neu Anifrolumab (Anti-Typ-I-Interferon-Rezeptor). Nephritis III, IV, V: Cyclophosphamid-Bolustherapie oder Mycophenolatmofetil (MMF) als Induktionstherapie, eventuell zusätzlich Belimumab oder Obinutuzumab (Anti-CD20) oder oder Voclosporin. Erhaltung mit MMF oder Azathioprin. Cyclophosphamid nur bei lebensbedrohenden Formen, Antikoagulation (Vitamin K-Antagonisten keine DOAC) bei APS.

MEMO-BOX

- Arthritis, Haut, Nephritis, Multiorgan, besonders junge Frauen: Suchtest ANA
- BSG hoch – CAVE: CRP hoch meist bakterielle Infektion
- Hydroxychloroquin für alle, Prednisolon möglichst niedrig, Cyclophosphamid nur bei Lebensgefahr

26. Sjögren-Syndrom (SjS)

Lernziel: Sjögren-Syndrom VI.05-01.8.6

Englisch: Sjögren`s syndrome (SjS)

Charakterisierung: sehr variable systemische Autoimmunerkrankung, die meist auf die Speichel- und Tränendrüsen begrenzt ist, aber bei bis zu 50% der Betroffenen zusätzlich Organsysteme außerhalb der Drüsen betreffen kann (extraglanduläre Manifestationen). Die Erkrankung kommt als eigenständiges Krankheitsbild ohne weitere Kollagenose vor (primäres Sjögren-Syndrom), oder im Rahmen anderer Kollagenosen, insbesondere beim SLE oder der RA (sekundäres Sjögren-Syndrom)

Prävalenz: etwa 1:1000, Frauen:Männer ca. 10:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel im Alter 40–60 Jahre

Organbeteiligung: Prinzipiell kann neben den Speichel- und Tränendrüsen jedes Organ betroffen sein. Relativ häufig Arthralgien / Ar-

thritis, Raynaud, Polyneuropathie, Kleingefäßvaskulitis, interstitielle Lungenerkrankung, interstitielle Nephritis, renal-tubuläre Azidose, Myopathie

Natürlicher Verlauf: bei den meisten Patienten normale Lebenserwartung. Erhöhte Lymphomrate bei Patienten mit Risikofaktoren wie Komplementverbrauch, Kryoglobulinen oder monoklonaler Gammopathie

Verlauf unter Therapie: bislang gibt es keine Basistherapie, die die progrediente Zerstörung der Drüsen aufhält. Die Therapie der Trockenheit ist daher überwiegend rein symptomatisch. Die Therapie der extraglandulären Manifestationen orientiert sich an der Therapie ähnlicher Manifestationen beim SLE, da es für das Sjögren-Syndrom keine entsprechenden Studiengab. Das dürfte sich noch 2026 mit der ersten Zulassung (Ianalumab - Anti-BAFF-Rezeptor) ändern. Neuere Studien sprechen für eine Verbesserung der Sekretion bei noch vorhandener Restfunktion.

EULAR / ACR Klassifikationskriterien* des Sjögren-Syndroms (nicht für die Diagnose!):

Kriterium	Punkte
Speicheldrüsenbiopsie aus der Unterlippe mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und Fokuscore mit ≥ 1 Fokus / 4 mm ²	3
Nachweis von Anti-SSA/Ro	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (oder van Bijsterveld Score ≥ 4) in mindestens 1 Auge	1
Schirmer Test ≤ 5 mm in 5 Minuten in mindestens 1 Auge	1
Speichelflussmessung (unstimuliert) $\leq 0,1$ mL/min	1

*4 Punkte müssen mindestens vorhanden sein

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Verschiedene genetische Faktoren (HLA-DQA1, BLK, STAT4, PTPN22, TNFRSF4 oder IL10), Hormone (Prolaktin) und exogene Faktoren (virale Auslöser?) erhöhen SjS-Ri-

siko. Initial bildet sich eine Entzündung der glandulären Epithelzellen der Drüsen (Autoimmunepithelitis) mit Entstehung von Keimzentren aus, in denen eine Vielzahl unterschiedlicher Autoantikörper gebildet werden. Es

treten periepitheliale Infiltrationen mit interstitieller Entzündung (z.B. interstitielle Nephritis), aber seltener auch durch Immunkomplexe bedingte Organentzündungen (z.B. palpable Purpura bei Kleingefäßvaskulitis) auf.

Wichtige Anamnesedetails: Fragen nach Mund- und Augentrockenheit (Sandkorngedühl, rote Augen in der Vergangenheit, ständiges Durstgefühl), auch wenn die Angaben sehr unspezifisch sind. Auch systemische Symptome (Myalgien, Arthralgien, Fatigue) sind oft unspezifisch. Gezielt nach häufigeren systemischen Manifestationen (ständiges Kribbeln / Taubheit in den Füßen, palpable Purpura, Schwellungen kleiner Gelenke) fragen, ferner nach Komorbiditäten (sehr häufig Hashimoto-Thyreoiditis) und nach familiärer Prädisposition (oft auch verwandte Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, andere Kollagenosen und RA).

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Konjunktivitis, Vaskulitis Finger / Zehen, palpable Purpura, Stimmfremitus (ILD), symmetrische Polyarthrit, Muskelschwäche (Myopathie). Objektivierung der Tränen- und Speichelproduktion ist unbedingt notwendig (Schirmer- und Saxon-Test).

Labor und Bildgebung: BSG bei systemischen Manifestationen oft erhöht. BB und DiffBB (Zytopenien), C3/C4 (Verminderung bei Immunkomplexen), Proteinurie (Nephritis), Transaminasen (Hepatitis, Myositis), CK (Myopathie). Immunologie: oft (ca. 60–70%) positive ANA, die dann meist gegen SSA(Ro) und bei der Hälfte der Patienten mit SSA(Ro)-Antikörpern zusätzlich gegen SSB(La) gerichtet sind, Rheumafaktoren (RF) bei ca. jedem dritten Patienten, Kryoglobuline. S-Elektrophorese zur Erkennung von monoklonaler Gammopathie einerseits und polyklonaler Hypergammaglobulinämie andererseits, die bei ca. jedem dritten Patienten nachweisbar ist. Thoraxröntgenaufnahme: Evtl Infiltrate (ILD). Speicheldrüsen-

MEMO-BOX

- Konjunktivitis, Augenbrennen, Durstgefühl.
- ANA, SSA(Ro)-Antikörper, Hypergammaglobulinämie. Wenn SSA(Ro)-Antikörper nicht nachweisbar, Speicheldrüsenbiopsie
- Behandlung der Trockenheit symptomatisch, Behandlung der systemischen Manifestationen wie beim SLE

sonographie (Parotis und Submandibularis), da im späteren Stadium zystische und fibrotische Veränderungen diagnostisch hilfreich sind. Dabei ggf. auch Hinweis auf MALT-Lymphom.

Diagnose: Daran denken, bei Konjunktividen, Augenbrennen, ständigem Durstgefühl, Polyarthrit, Polyneuropathie, ILD, Hypergammaglobulinämie im Labor. Nachweis von ANA, RF und SSA-Antikörpern hilfreich, mitunter C3/ C4 vermindert. Wenn der Verdacht auf SjS und der SSA-Antikörper nicht nachweisbar ist, sollte eine Biopsie der Speicheldrüsen aus der Unterlippe erfolgen (zur Suche nach lymphozytären Aggregaten = Foci).

Therapiestrategie: Glanduläre Manifestationen symptomatisch (viel trinken, ggf. Mundsprays, Karienschutz, Augentropfen, Augengele, Meiden trockener und zugiger Räume, Kauen von Kaugummi). Verbesserung der Drüsenproduktion durch Einnahme von Pilocarpin.

Bei systemischen Manifestationen Hydroxychloroquin (auch wenn nicht durch Studien belegt). Prednisolon als Akuttherapie, dann auf 5 mg täglich reduzieren, evtl. absetzen. Bei schwerer Organbeteiligung Methotrexat oder Azathioprin, wenn das nicht reicht off label Rituximab oder Cyclophosphamid-Bolustherapie. Ianalumab dürfte nach 2 positiven Phase 3-Studien demnächst zugelassen werden. Phase 3-Studien mit weiteren neuen Medikamenten laufen.

27. Systemische Sklerose (SSc)

Lernziel: Systemische Sklerose VI.08-01.1

Englisch: systemic sclerosis, (scleroderma)

Charakterisierung: Kollagenosen mit einerseits Endothelschädigung und Vaskulopathie und andererseits Kollagenablagerung (Fibrose) in Haut und Organen.

Prävalenz: etwa 1:4.000, Frauen:Männer 4:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel zwischen 40. und 50. Lebensjahr

Organbeteiligung: Meist schwere Raynaud-Symptomatik mit Beginn erst ab dem 30. Lebensjahr (Gegensatz zum primären Raynaud). Zum Teil Fingerulzera (Fingerbeeren, Nagelfalz). In der Regel Hautbeteiligung (Sklerodaktylie, Sklerodermie), bei der diffusen cutanen SSc (dcSSc) überall, bei der limitierten cutanen SSc (lcSSc, früher CREST) nur Gesicht und Extremitäten distal von Ellbogen / Knie. Auch SSc sine scleroderma möglich. Zum Teil Teleangiektasien, Kalzinose, auch über Kalzinosen Ulzera. Häufig gastrointestinale Beteiligung mit verdicktem Zungenbändchen, Beteiligung der unteren zwei Drittel des Ösophagus (glatte Muskulatur; Reflux), seltener des Magens und Darms. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bei dcSSc eher rasch bis zur Lungenfibrose progredient, bei lcSSc langsam schleichend. Isolierte pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) vor allem bei lcSSc. Herzbeteiligung mit schweren Rhythmusstörungen und

Herzinsuffizienz möglich (v.a. Männer).

SSc-renale Krise mit schwerer Angiopathie hypertensiver Krise und akutem Nierenversagen vor allem bei dcSSc. Polyarthritiden kleiner Gelenke, zum Teil auch Overlap mit rheumatoider Arthritis, bei dcSSc Tendovaginitis mit Krepitation. Selten Myositis.

Natürlicher Verlauf: Bei renaler Krise, PAH, progredienter ILD oder schwerer gastrointestinaler Beteiligung rasch tödlich. Sonst bei dcSSc langsamer Rückgang der Hautverdickung nach anfänglich relativ rascher Zunahme (über ein bis zwei Jahre). Infektionen (Osteomyelitis) durch Fingerulzera. Kontraktionen durch Hautveränderungen, Arthritis und Tendovaginitis. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Verlauf unter Therapie: Renale Krise mit ACE-Hemmern überlebbar, aber noch immer 50% tot oder dialysepflichtig. ILD und PAH meist medikamentös zumindest zu verlangsamen. Reflux mit Protonenpumpenhemmer behandelbar, erhöht aber das Kalzinoserisiko. Vaskuläre Ulzera mit Ilomedin und / oder Sildenafil off label behandelbar und Prophylaxe mit Bosentan. Arthritis und Myositis behandelbar (z.B. Methotrexat). Hautverdickung kann auf Methotrexat, Cyclophosphamid, Biologika ansprechen. Bei hoher prozeduraler Mortalität meist langfristige Kontrolle durch autologe Stammzelltransplantation oder heute evtl CAR-T-Zell-Therapie.

ACR / EULAR-Klassifikationskriterien (nicht für die Diagnose!):

Klassifikation ab 9 Punkten.

	Punkte
Hautverdickung proximal der MCP-Gelenke	9
Hautverdickung proximal distal der MCP- proximal der PIP-Gelenke	4
ODER nur puffy fingers (geschwollene Finger)	2
Pitting scars Fingerspitzen	3
ODER Ulzera Fingerspitzen	2
Teleangiektasien	2
Pathologische Nagelfalzkapillaren	2
PAH oder ILD	2
Raynaud-Symptomatik	3
Autoantikörper gegen Centromere, Topoisomerase (Scl-70) oder RNA-Polymerase 3	3

MCP-Gelenke Metacarpophalangealgelenke, PIP-Gelenke proximale Interphalangealgelenke

Sonderform: Sklerodermatomyositis (spezifische Antikörper gegen Pm-Scl (70 und 100 kDa) als SSc-ähnliches Krankheitsbild mit meist ausgeprägter Myositis und Kalzinose und zum Teil ILD oder gastrointestinaler Beteiligung.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Nur inkomplett verstanden. Schädigung Endothelzellen und Vaskulopathie (Raynaud, PAH, renale Krise, Ösophagusbeteiligung) vermutlich durch Autoantikörper-vermittelte Zytotoxizität. Fibrose (Haut, ILD) über Hypoxie (TGF β) und direkte Autoantikörpereffekte auf Fibroblasten. Spezifische Autoantikörper dzt. praktisch unbeeinflussbar. Antikörper gegen RNA-Polymerase 3 (und selten Scl-70) auch paraneoplastisch.

Wichtige Anamnesedetails: Fast immer neu aufgetretene Raynaud-Symptomatik, bei lcSSc zum Teil Jahre vor anderen Symptomen (Ausprägung? Seit wann?), zum Teil schon Hautverdickung, Probleme Mundöff-

nung. Sodbrennen, Probleme mit größeren Mahlzeiten, Durchfälle oder Verstopfung, Gelenkschmerzen, Atemnot (NYHA).

Wichtige Details körperliche Untersuchung: typisch Sklerodaktylie, Sklerodermie (Falte zwischen den eigenen Fingerspitzen abheben), geschwollene Hände, Rötung Nagelfalz. Später Kalzinosen, Teleangiektasien. Verdicktes Zungenbändchen. Knisterrasseln basal über den Lungen. Blutdruck. Gelenkschwellung, Krepitation Sehnenscheiden über Schienbein und distalem Unterarm streckseitig.

Labor und Bildgebung: BSG (aber nicht CRP) meist klar erhöht. C3/C4 (manchmal Verminderung bei Immunkomplexen), Kreatinin, Fragmentozyten (renale Krise), CK (Myositis). Immunologie: fast immer positive ANA, oft Muster gegen Organellen (Nukleosomen, Centromere). Antikörper gegen Scl-70 (dcSSc, ILD), Centromerprotein B (Cen-pB; lcSSc, PAH) oder RNA-Polymerase 3

(dcSSc ohne ILD, besonderes Risiko renale Krise). Kapillarmikroskopie zur Darstellung pathologisch veränderter Kapillaren (Megakapillaren) im Nagelfalz. HR-CT Thorax: ILD. Echokardiographie: Rechtsherzdruck, linksventrikuläre Funktion. Große Lungenfunktion mit DLCO: ILD (TLC, FVC, DLCO vermindert), PAH (DLCO isoliert vermindert). Evtl Szintigraphie Ösophagus oder Videocinematographie Schluckakt, Ösophagusmanometrie. ÖGD: Refluxösophagitis, Teleangiektasien – GAVE oder Wassermelonenmagen. Röntgenaufnahmen Hände / Füße (Usuren, Akroosteolysen, Kalk).

Diagnose: Daran denken bei Hautverdickung, Raynaudsymptomatik, ILD, seltene Ursache Arthritis. Wichtig Hautbefund, Vaskulopathie (Kapillarmikroskopie) und ANA / spezifische Autoantikörper.

Therapiestrategie: KEINE höher dosierten Glukokortikoide (> 10 mg Prednisolon/Tag) – erhöhen das Risiko der renalen Krise. Cyclophosphamid oder MMF bei Herzbeteiligung oder ILD, bei letzter zudem antifibrotisch Nintedanib (Blocker verschiedener Tyrosinkinaserzeptoren). Rituximab oder Tocilizumab off label als Rettungstherapie. Bei früher, schwerer dcSSc evtl. autologe Stammzelltransplantation (Mortalität zwischen 5 und 10%) oder als neue Option CAR-T-Zell-Therapie. Methotrexat evtl. bei Arthritis, aktiver Hautbeteiligung. ACE-Hemmer lebensrettend bei renaler Krise, aber

NICHT prophylaktisch (erhöht das Risiko) – evtl. stattdessen Sartane. Ilomedin i.v. und Sildenafil zum Abheilen von Ulzera, Bosentan (Endothelinrezeptor-Blocker) prophylaktisch. Für PAH meist vaskuläre Kombinationstherapie. Für Raynaud auch Kalziumantagonisten. PPI bei Reflux (aber erhöhtes Risiko Kalzinosen).

MEMO-BOX

- Raynaud, Hautverdickung, ILD
- Suchtest ANA, Muster (Centromere, Nukleosomen)
- CAVE renale Krise: keine Glukokortikoide, wenn nicht vital, häufige RR-Kontrollen
- Screening ILD und PAH (Große LuFu mit DLCO, Echokardiographie) zumindest jährlich, bei Neumantastation HR-CT

28. Polymyositis / Dermatomyositis (PM / DM)

Englisch: polymyositis / dermatomyositis

Charakterisierung: Kollagenosen mit führender Schädigung der quergestreiften Muskulatur und daraus resultierender Muskelschwäche, bei Dermatomyositis Hautbeteiligung. Die Polymyositis wird heute in die Anti-Synthetase-Syndrome (mit Autoantikörpern gegen verschiedene tRNA-Synthetasen) und die nekrotisierenden Myopathien unterteilt.

Prävalenz: etwa 1:20.000,
Frauen:Männer 2:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel zwischen 40. und 60. Lebensjahr

Organbeteiligung: Außer bei der amyopathischen Dermatomyositis fast regelhaft Beteiligung der quergestreiften Muskulatur, besonders der Stamm- und proximalen Extremitätenmuskulatur, aber auch des Pharynx und oberen Ösophagus und teilweise des Myokards. Bei Anti-Synthetase-Syndromen oft Raynaud-Symptomatik, meist milde Arthritis, interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und „mechanic’s hands“ als Hautbeteiligung. Bei Dermatomyositis Hautbeteiligung, zum Teil ILD.

Natürlicher Verlauf: Rascher, irreversibler Verlust der Muskelkraft, Schluckstörungen (Aspiration) und ILD rasch tödlich. Zum Teil paraneoplastisch.

Verlauf unter Therapie: Bei rechtzeitigem Einsatz von Glukokortikoiden, intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und / oder Immunsuppressiva Muskelverfall und ILD in der Regel zu stoppen (schwieriger bei anti-MDA5-positiver DM), Arthritis meist gut behandelbar, Hautbeteiligung kann schwierig sein. Zum Teil nach Jahren Absetzen der Medikation möglich. Malignome oft kurativ behandelbar.

Sonderform: Amyopathische Dermatomyositis mit Haut- aber keiner oder sehr wenig Muskel-Symptomatik. Dennoch schwerste ILD möglich (Anti-MDA5!)

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Entstehen der Autoimmunreaktion unklar, zum Teil (besonders DM mit Autoantikörper gegen TIF1 γ oder NXP-2) paraneoplastisch. Anti-HMGCR-Antikörper als sehr seltene Statin-getriggerte Autoimmunerkrankung bei prädisponierender HLA-Konstellation. Muskelfaseruntergang und zum Teil -regeneration. Nach Schädigung Ersatz durch Fett. Prominentes CD8+ T-Zell-Infiltrat in den Muskelfasern bei der PM. Bei der DM perifaszikulär CD4+ T-Zellen, B-Zellen und plasmazytoide dendritische Zellen (pDC), Komplementablagerung (membrane attack complex) auf Endothelzellen.

Wichtige Anamnesedetails: Rasch einsetzende, symmetrische, proximal betonte Muskelschwäche (Heben über Kopf, Aufstehen aus dem Sitzen), eventuell auch Muskelkrämpfe und Muskelschmerzen. Schluckstörung. Raynaud, Gelenkschmerzen. Hautveränderungen in UV-exponierter Haut. Selten Malignomhinweise. Statine.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Muskelkraft (Kopfbeuger, Deltoideus, Biceps, Triceps und Quadriceps, Gesäßmuskulatur). Gelenkschwellung. Knisterrasseln basal über den Lungen. Mechanic’s hands (trockene, rissige Hände ohne Ursache). Heliotrop-Exanthem (Lila-Verfärbung Stirn, Oberlider), lila bis rötliche Gottron-Papeln über Streckseiten Finger-gelenke, Gottron-Zeichen (nicht tastbare lila bis rote Verfärbungen über den gleichen Gelenken). Lymphknoten? Mamma?

EULAR / ACR-Klassifikationskriterien für „Idiopathische Inflammatorische Myopathien“
2017 (nicht für die Diagnose!): Klassifikation ab 7,5 Punkten, bzw. 8,7 mit Muskelbiopsie (MuBx)

		Score-Punkte	
	≥18 und <40 Jahre	1,3	1,5
	≥40 Jahre	2,1	2,2
Muskulatur	Muskelschwäche		
	Objektivierbare symmetrische Schwäche OE	0,7	0,7
	Objektivierbare symmetrische Schwäche proximale UE	0,8	0,5
	Nackenbeuger schwächer als Nackenstrecker	1,9	1,6
	Proximale schwächer als distale Beinmuskulatur	0,9	1,2
Haut	Heliotrop-Exanthem	3,1	3,1
	Gotttron-Papeln	2,1	2,7
	Gotttron-Zeichen	3,3	3,7
GI	Dysphagie oder Ösophagus-Dysmotilität	0,7	0,6
Lab	Anti-Jo-1-Antikörper nachweisbar	3,9	3,8
	Erhöhte CPK, LDH, ASAT/GOT, oder ALAT/GPT	1,3	1,4
MuBx	Endomysiale mononukleäre Infiltrate um, nicht in Muskelfasern		1,7
	Perimysiale oder perivaskuläre mononukleäre Infiltrate		1,2
	Perifaszikuläre Atrophie		1,9

Rimmed vacuoles als Zeichen der Einschlusskörperchenmyositis (3,1) hier bewusst weggelassen.

Labor und Bildgebung: CK deutlich (in aller Regel mindestens 10fach) erhöht, auch Aldolase, ASAT/GOT, LDH, Myoglobin. BSG (aber nicht CRP) meist klar erhöht. C3/ C4 (manchmal Verminderung bei Immunkomplexen). ANA nicht unbedingt positiv, häufiger zytoplasmatische Antikörper. Im Myositisblot meist ein Autoantikörper: Anti-Synthetase-Antikörper (Jo-1 (Histidyl-tRNA-Synthetase), PL-7 (Threonyl-tRNA-Synthetase), PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, Ha), Anti-SRP oder Anti-HMGCR bei nekrotisierender Myositis, Antikörper gegen Mi-2, SAE, TIF1γ, NXP-2 oder MDA5 bei DM. MRT Quadriceps (Becken): Muskelödem (T2) bei aktiver Entzündung, Fett (T1) Schaden. Typische EMG-Befunde. Wenn kein Autoantikörper Biopsie (s. Pathologie). CT Thorax / Abdomen: ILD, Malignome.

Diagnose: Daran denken bei symmetrischer Muskelschwäche, typischen Hautveränderungen oder ILD. Meist sehr hohe CK. ANA/ spezifische Autoantikörper oder Biopsie (Muskel oder Haut). Je nach Typ und Antikörper eingehende Malignomsuche.

Therapiestrategie: Sofort Glukokortikoide (1 mg/kg), Ansprechen kann 10–14 Tage dauern. Eventuell Urinalkalisierung (Myoglobulinurie) notwendig. Bei nekrotisierender Myositis und evtl. bei DM rasch IVIG. Immunmodulation mit Methotrexat, Azathioprin, MMF. Bei ILD / Progredienz Rituximab (oder Cyclophosphamid). Bei Anti-MDA5-Erkrankung aggressive Kombinationstherapie. Bei Schluckstörung rasch PEG (vorübergehend). Sobald möglich Physiotherapie / Krafttraining: es sind nie alle Fasern betroffen; Stärkung der gesunden hilft den kranken Fasern. Zudem UV-Schutz, Lokaltherapie Haut.

CAVE: Aspiration

MEMO-BOX

- Hauptsymptom symmetrische Muskelschwäche, sehr hohe Muskelenzyme
- ANA nicht sicher positiv, spezifische Antikörper (Myositisblot)
- Relevantes Risiko (DM etwa 25%) für Paraneoplasie
- Ansprechen auf Glukokortikoide braucht bis 2 Wochen, schon früh Training

29. Mischkollagenose

Englisch: mixed connective tissue disease (MCTD)

Pseudonym: früher Sharp-Syndrom

Charakterisierung: Durch isolierte Autoantikörper gegen U1RNP charakterisierte Kollagenose mit Vaskulopathie (SSc-artig), Myositis (PM / DM-artig) und oft erosiver Arthritis (RA-artig).

Prävalenz: etwa 1:20.000, Frauen:Männer 4:1

Altersverteilung: Vorkommen jedes Alter, Gipfel zwischen 40. und 50. Lebensjahr

Organbeteiligung: Praktisch immer Vaskulopathie mit Raynaud-Symptomatik und zum Teil pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH). SSc-artige (obere) GI-Beteiligung, Sklerodaktylie und selten interstitielle Lungenerkrankung (ILD) möglich. Zum Teil schwere Myositis. Oft erosive Polyarthrit. Vaskulitis, zum Teil Polyneuropathie.

Natürlicher Verlauf: Progrediente Gelenk- und Muskelzerstörung. Bei PAH, Vaskulitis tödliche Verläufe.

Verlauf unter Therapie: Bei rechtzeitigem Einsatz von Glukokortikoiden, Immunmodulation meist gut zu kontrollieren.

Aldarcon-Segovia-Kriterien 1989 für die MCTD:

Anti-RNP hoch positiv (in Originalpublikation Hämagglutination 1:1600 oder höher)

plus ≥ 3 der folgenden 5

Geschwollene Hände (puffy hands)

Synovitis

Myositis

Raynaud

Akrosklerose (Sklerodaktylie)

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie:

Bei einem HLA-DR4-Hintergrund (wie bei der RA) bildet sich bei der MCTD eine (bzgl ANA) isolierte Autoimmunität gegen U1RNP 70 kDa aus. Kommt Anti-U1RNP in Kombination mit anderen SLE-Autoantikörpern (gegen Sm, dsDNA) vor, handelt es sich stattdessen um einen SLE. Die Polyarthrit bei MCTD ist RA-ähnlich und oft seropositiv. Die Vaskulopathie entspricht der der lcSSc, auch die „puffy hands“ sind eine Ischämie-

folge. Die Myositis entspricht der der PM. Zudem kommt manchmal ein Immunkomplexgeschehen (Komplementverbrauch, Vaskulitis) vor.

Wichtige Anamnesedetails: Meist ausgeprägte, neu auftretende Raynaud-Symptomatik, oft geschwollene Hände. Häufig Polyarthrit (Morgensteifigkeit, Schmerzen beim Händedruck). Muskelschwäche, Sodbrennen.

Wichtige Details körperliche Untersu-

chung: Geschwollene Hände, Synovitis (Gaenslen-Zeichen), Muskelkraft. Knister-rasseln basale Lungenabschnitte (selten).

Labor und Bildgebung: BSG (aber nicht CRP) meist klar erhöht. Blutbild und Differenzialblutbild (SLE-ähnlich und DD SLE). CK (Myositis). ANA hochtitrig positiv, hochtitrig positive Antikörper gegen U1RNP conditio sine qua non. Anti-Sm und dsDNA negativ (DD zum SLE). RF und Anti-CCP-Antikörper oft positiv. C3/C4 (manchmal Verminderung bei Immunkomplexen). Röntgenaufnahmen Hände und Vorfüße (Usuren?). Echokardiographie und große Lungenfunktion mit DLCO (PAH). Kapillarmikroskopie (Vaskulopathie).

Diagnose: Daran denken bei Raynaud, Arthritis, symmetrischer Muskelschwäche. Symptomatik plus hochtitrig positive Anti-U1RNP 70 kDa-Antikörper ohne SLE-spezifische Antikörper.

Therapiestrategie: Niedrig dosierte Glukokortikoide, Hydroxychloroquin (in Analogie zu SLE) und Methotrexat bzw. Azathioprin meist ausreichend, evtl. gefäßwirksame Therapie. Kontraindikation gegen TNF-Blocker; andere Biologika (v.a. Rituximab) kommen hingegen off label in Frage.

MEMO-BOX

- Raynaud, evtl. Arthritis, Myositis; Symptomatik erinnert an IcSSc, RA, PM, evtl SLE
- ABER: Präzise definiertes Krankheitsbild, in diesem Sinn keine Overlap-Erkrankung
- Hochtitrig positive ANA auf Basis isolierter Anti-U1RNP-Antikörper

30. Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Lernziel: Antiphospholipid-Syndrom VI.05-01.8.5

Englisch: antiphospholipid syndrome (APS)

Charakterisierung: Thromboembolische Manifestationen mit Nachweis von Antikörpern gegen Phospholipide. Die Erkrankung kommt als eigenständiges Krankheitsbild ohne weitere Autoimmunerkrankung vor (primäres APS), oder im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim SLE (sekundäres APS)

Prävalenz: Primäres APS: etwa 1:3.000, Anti-Cardiolipin-Antikörper (meist ohne thromboembolische Komplikationen) bei ca. 1% der Bevölkerung, Frauen:Männer bei primärem APS ca. 3:1.

Sekundäres APS: ca. 25% der SLE-Patienten, Frauen:Männer ca. 5:1

Altersverteilung: ähnlich wie beim SLE, Vorkommen in jedem Lebensalter, Beginn oft bei jungen Frauen in Schwangerschaft.

Organbeteiligung: tiefe Beinvenenthrombosen (50–75% der APS-Patienten), Lungenembolie, arterielle Thrombosen, Thrombozytopenie, Apoplex, transitorische ischämische Attacken, Fehlgeburten (insbesondere im 2. und 3. Trimenon), hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie mit oft Beteiligung von Niere (Proteinurie, Niereninsuffizienz) und ZNS (MS-ähnliche Verläufe).

Natürlicher Verlauf: Risiko für thromboembolische Manifestationen unbehandelt ca. 20/100 Patientenjahre. Risiko für erneute Fehlgeburten bei APS-Patientinnen mit zuvor mindestens 3 Fehlgeburten ohne Therapie 90%.

Verlauf unter Therapie: selbst unter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten wurden in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung bei bis zu 16% thromboembolische Manifestationen diagnostiziert, dazu noch erhöhtes Risiko von Blutungen unter Antikoagulation.

2006 überarbeitete Klassifikationskriterien für das Antiphospholipid-Syndrom (nicht für die Diagnose!):

Klinisch	1. Ein oder mehrere in der Bildgebung oder Histologie eindeutige venöse oder arterielle Thrombosen (ohne Vaskulitis) 2. Schwangerschaftskomplikationen: a. sonst ungeklärter Tod eines normal entwickelten Feten ab der 10. SSW b. eine oder mehr Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund einer Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz c. drei und mehr Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen
Serologisch	1. Nachweis eines Lupus-Antikoagulans nach internationalen Richtlinien (z. B. mit Bestätigungstest) 2. mittelhohe (> 40 U/ml) bzw. hohe (> 99. Perzentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-Anti-Cardiolipin-Ak (ACLA) 3. IgG- oder IgM-Antikörper gegen β2-Glycoprotein I über der 99. Perzentile des Labortests

SSW: Schwangerschaftswoche

Ein APS wird angenommen, wenn mindestens ein klinisches und ein serologisches Kriterium vorliegen. Ein serologischer Test wird erst dann gewertet, wenn er mindestens 2 × im Abstand von mindestens 3 Monaten eindeutig positiv war. Die Kombination klinisches Ereignis und positive Testergebnisse wird nur als APS gewertet, wenn sie nicht mehr als 5 Jahre auseinander liegen.

Sonderform: katastrophales APS mit einem Nebeneinander von Thrombosierungen großer und kleiner Gefäße und disseminierter intravasaler Gerinnung mit Thrombozytenverbrauch und Blutungsneigung. Oft letaler Verlauf.

Immunologie / Pathophysiologie / Pathologie: Entstehung von Antiphospholipid-Antikörpern wahrscheinlich als Kreuzreaktion nach Infektionen. Thromboseneigung beim APS durch prokoagulatorische Effekte der Antikörper gegen Phospholipide auf Thrombozyten und Endothelzellen (Aktivierung der Zelloberflächen durch Annexin V und Externalisierung von Membranphospholipiden). Zur Thrombose kommt es dann durch weitere auslösende Faktoren (z. B. Infekte, Immobilisation, Schwangerschaft, lokale Gefäßprozesse, weitere Thrombophilien).

Wichtige Anamnesedetails: Thrombosen, Fehl- und Frühgeburten, Hämolyse, cerebrale Krampfanfälle, Psychose.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Livedo-Zeichnung, akrale Nekrosen, Thrombosezeichen

Labor und Bildgebung: BB und DiffBB und Retikulozyten (Thrombopenie, Anämie bei Hämolyse), PTT (oft verlängert), Proteinurie (thrombotische Mikroangiopathie der Niere), LDH, Haptoglobin (Hämolyse). Immunologie: Antikörper gegen Cardiolipin, beta2-Glykoprotein 1, Lupus-Antikoagulans,

MEMO-BOX

- Thromboseneigung, Embolien, Fehlgeburten
- Labor: Antikörper gegen Cardiolipin, beta2-Glykoprotein1, Lupus-Antikoagulans
- Dauerhafte Sekundärprophylaxe mit Vitamin K-Antagonisten, Ziel-INR 2-3, in Schwangerschaft mit Heparin

ANA (zusätzlich SLE?), Coombstest (Hämolyse?). Thoraxröntgenaufnahme: gelegentlich Hinweise für pulmonale Hypertonie (PH), Echokardiographie wegen Frage nach PH (nach Lungenembolien) und nach Klappenveränderungen (Libman-Sacks-Endokarditis), bildgebende Diagnostik von Thrombosen (je nach Lokalisation), MRT des ZNS bei Psychose oder cerebralen Krampfanfällen.

Diagnose: Daran denken, bei Thromboembolien, Livedo, wiederkehrenden Aborten (insbesondere im 2. und 3. Trimenon), TIA/Apoplex bei jüngeren Patienten, Psychose, cerebralen Krampfanfällen. Bestimmung der Antikörper gegen Cardiolipin, beta2-Glykoprotein 1 und des Lupus-Antikoagulans. Je mehr der drei letztgenannten Tests positiv sind, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose eines APS.

Therapiestrategie: Lebenslange Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten nach erstem thromboembolischem Ereignis mit Ziel-INR 2–3, bei arteriellen Thrombosen plus ASS 100 oder ggf. auch INR 3–4. DOACs schützen arteriell schlechter als Vitamin K-Antagonisten und sind daher obsolet. In Schwangerschaft Heparinisierung plus ASS 100. Wegen des Blutungsrisikos unter Dauer-Antikoagulation keine Antikoagulation bei zufälligem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern, niedrig dosierte ASS kann dagegen als Primärprophylaxe erwogen werden.

NICHT- ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN

31. Osteoarthritis

Lernziel: Arthrose VI.02-01.5.3

Englisch: osteoarthritis

Charakterisierung: degenerative, nicht-entzündliche (Abnutzungs-)Erkrankung des hyalinen Knorpels, die im Verlauf das gesamte Gelenk betrifft. Risikofaktoren sind u.a. Übergewicht, genetische Veranlagung, Alter, Fehlbelastungen und Fehlstellungen. Sekundäre Arthrosen entstehen bei Hämochromatose und Chondrokalzinose sowie in Folge entzündlicher Gelenkerkrankungen, vor allem der rheumatoiden Arthritis.

Prävalenz: radiologisch bis zu 60% mit 60 Jahren.

Altersverteilung: mit dem Alter linear zunehmend, mehr Frauen als Männer.

Organbeteiligung: auf das Gelenk beschränkt, keine extra-artikulären Manifestationen. Prinzipiell kann jedes Gelenk betroffen sein, besonders häufig sind Arthrosen der Fingerendgelenke (Heberden-Arthrose), proximalen Interphalangealgelenke (Bouchard-Arthrose), Daumensattelgelenke (Rhizarthrose), Hüftgelenke (Coxarthrose) und Kniegelenke (Gonarthrose).

Natürlicher Verlauf: Die Erkrankung schreitet typischerweise eher langsam fort, zum Teil bis zur Ankylose oder Instabilität des Gelenks. Eine sekundäre entzündliche Reaktion kann zu Tage bis wenige Wochen andauernden „Schüben“ mit Gelenkerguss, Schmerzen und Überwärmung führen („aktivierte Arthrose“).

Verlauf unter Therapie: Keine kausale Therapie verfügbar, z.T. kann durch Beseitigung von auslösender Pathologie (z.B. Fehlbelastung) Progression aufgehalten werden. Ggf. TEP, insbesondere Hüft-, Knie- und Schul-

tergelenke als orthopädisch-chirurgische Problemlösungsstrategie.

Pathophysiologie: Integrität der extrazellulären Matrix und der in sie eingebetteten Moleküle wird durch anabole und katabole Stoffwechselvorgänge in den Chondrozyten gewährleistet. Ein resultierendes Ungleichgewicht zwischen anabolem und katabolem Stoffwechsel der Chondrozyten führt zu Veränderung der Knorpelmatrix und fortschreitendem Knorpelverlust. Eine Reihe von Wachstumsfaktoren (z.B. TGF β , BMPs, FGFs, IGF) und Zytokine (z.B. IL-1 β) sind bei Osteoarthritis verändert. Begünstigend sind genetische Komponenten, altersbedingte Reduktion der Regenerationskapazität, (bio) mechanische Veränderungen (Achsenfehlstellung) bzw. Belastungen (Übergewicht bei Gonarthrose, Sprunggelenkarthrose, Beugebelastungen bei Coxarthrose) und avaskuläre Knochennekrosen des subchondralen Knochens. Rauhe Knorpeloberfläche mit Anlaufschmerzen bis zum Verteilen der Synovialflüssigkeit. Abnahme der Gelenkknorpeldicke mit resultierender Instabilität (Bänder relativ zu lang), aber sekundärer Stabilisierung durch primär knorpelig angelegte, dann verknöcherte Osteophyten. Sekundär im Arthrosegeschehen oft entzündliche Komponente mit synovialer Hyperplasie und entzündlichen Infiltraten.

Wichtige Anamnesedetails: unter und nach Belastung zunehmende Schmerzen in den Gelenken (Belastungsschmerz), aber auch Anlaufschmerz (bis zu 30 Minuten im Gegensatz zur Morgensteifigkeit). Wärme ist meist angenehm. Knöcherner Verdickung, eingeschränkte Beweglichkeit und zum Teil Fehlstellung betroffener Gelenke. Bei mechanisch bedingter Entzündung (aktivierte Arthrose) teilweise nächtliche Schmerzen und Gelenkergüsse, dann Verschlechterung durch Wärme.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Druckschmerz, Osteophyten (Heberdenknoten, Bouchardknoten,...), Funktionseinschränkungen der Gelenke (Bewegungsausmaß nach der Neutral-Null-Methode), Achsenabweichung, evtl. spezielle Funktionsprüfungen (zum Beispiel Bandstabilität, Meniskustests, Ganganalyse). Hinweise auf Gelenkerguss.

Labor und Bildgebung: typischerweise Labor unauffällig. In Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenke Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung, Osteophytenbildung, subchondrale Zysten. Einteilung der Veränderungen nach Kellgren und Lawrence.

Diagnose: Typische Anamnese und Klinik und entsprechende Veränderungen im Röntgenbild.

Therapiestrategie: Therapieziel ist die Bekämpfung der klinischen Symptome, eine Krankheitsmodifizierende Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Das therapeutische Spektrum umfasst Gewichtsabnahme, Krankengymnastik, orthopädische Hilfsmittel (u.a. Einlagenversorgung), medikamentöse Schmerztherapie (NSAR, Coxibe, kurzfristig auch Stufe 2 oder 3 Opioide), intraartikuläre Injektion (Glukokortikoide, keine Dauertherapie) und operative Interventionen (z.B. TEP, Arthrodesen).

MEMO-BOX

- Reine Gelenkerkrankung - degenerativ, nicht oder nur sekundär entzündlich
- Extrem häufig, linearer Anstieg mit dem Lebensalter
- Anlaufschmerzen und Belastungsschmerzen typische Anamnese-details

32. Spondylose und Spondylarthrose

Lernziel: Osteochondrose und Spondylose VI.02-01.5.1

Englisch: spondylosis, osteoarthritis of the spine

Charakterisierung: degenerative, nicht-entzündliche (Abnutzungs-)Erkrankungen der Wirbelsäule.

Prävalenz: hoch, fast jeder über 65 Jahren mit radiologischen Veränderungen, aber nicht jeder leidet klinisch darunter.

Altersverteilung: mit dem Alter linear zunehmend, mehr Frauen als Männer.

Organbeteiligung: grundsätzlich auf die Wirbelsäule beschränkt, auf Grund fehlender Reserveräume aber Druck insbesondere auf nervale Strukturen und Speiseröhre möglich.

Natürlicher Verlauf: Die Erkrankung schreitet typischerweise eher langsam fort. Akute Bandscheibenvorfälle oder ein Erreichen einer relevanten Enge durch Spondylophyten können aber zu einer akuten Problematik führen.

Verlauf unter Therapie: Keine kausale Therapie verfügbar, aber erhebliche Besserung durch physiotherapeutische Maßnahmen und gegebenenfalls operative Eingriffe

Sonderform: DISH (disseminierte idiopathische skeletale Hyperostose), früher M. Forrestier. Bildung grober Spangen anterior der Wirbelkörper und Bandscheibenzwischenräume mit deutlicher Versteifung. Manchmal fehlerhaft als axSpA missinterpretiert. ISG frei. (insbesondere zur Dekompression neuraler Strukturen).

Pathophysiologie: Wie die peripheren Gelenke ist auch die Wirbelsäule degenerativen Veränderungen ausgesetzt. Bandscheiben nehmen im Lauf des Lebens an Tonus und Dicke ab, bei Ruptur des Anulus fibrosus kommt es zum Prolaps, der Nervengewebe komprimieren kann. In jedem Fall wird aber das Wirbelsäulensegment weniger stabil. Den Osteophyten peripherer Gelenke (Osteoarthrose, → Kapitel 31) entsprechen am Wirbelkörper die Spondylophyten, die parallel zur Bandscheibe proliferieren. Das Abnutzungsge-schehen findet wie bei der Osteoarthrose peripherer Gelenke als Spondylarthrose mit Osteophytenbildung an den kleinen Wirbelbogengelenken statt. Während das zu einer Stabilisierung führt, besteht um die Wirbelsäule eine räumliche Enge mit dem Risiko der spinalen Enge, der Kompression von Nervenwurzeln und potenziell Schluckstörungen durch Druck auf den Ösophagus. Zudem durch verminderte Beweglichkeit eines Segments vermehrte Belastung darüber und darunter.

Wichtige Anamnesedetails: Familien-, Berufs- und Sport-Anamnese. Anlauf- und Belastungsschmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Zum Teil radikuläre oder pseudoradikuläre Symptomatik, Symptome der Spinalkanalstenose oder Schluckstörungen. In der Regel Besserung der Wirbelsäulenschmerzen durch Bettruhe (bei entsprechender Lagerung).

CAVE: Inkontinenz als red flag!

Wichtige Details körperliche Unter-

suchung: Fehlhaltungen und Haltungsprovisorien. Oft fehlende Hüftstreckung. Muskulärer Hartspann, Beweglichkeit in den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten (und ggf. segmental). Lasègue, Kraft, Sensibilität und Eigenreflexe (Beeinträchtigung von Nervenwurzeln). Pulse (DD Claudicatio intermittens zur spinalen Stenose).

Labor und Bildgebung: typischerweise Labor unauffällig. In Röntgenaufnahmen der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte Bandscheibendicke und Gelenkknorpel der kleine Gelenke verringert, Bildung von Spondylophyten und Osteophyten. Ggf. MRT zur Beurteilung der Beeinträchtigung umgebender Strukturen.

Diagnose: Typische Anamnese und Klinik und entsprechende Veränderungen im Röntgenbild.

Therapiestrategie: Therapieziel ist die Funktionsfähigkeit und Bekämpfung der klinischen Symptome, insbesondere durch Physiotherapie, Schmerztherapie und konsequente Kräftigung der Bauch- und Rückenmuskulatur.

MEMO-BOX

- Spondylose (vorn) und Spondylarthrose (hinten) Wirbelsäulenabnutzung
- Sehr häufig, linearer Anstieg mit dem Lebensalter
- Nervensymptomatik nur ein einem Bruchteil der Fälle
- Entscheidend Kompensation der Instabilität durch konsequente Muskelkräftigung

CAVE: Röntgenbefund
und Klinik korrelieren
nur sehr bedingt

33. Osteoporose

Lernziel: Osteoporose VI.02-01.9.1

Englisch: Osteoporosis

Definition: Generalisierte Skeletterkrankung, gekennzeichnet durch niedrige Knochendichte mit Störung der Knochenarchitektur und konsekutivem Anstieg des Frakturrisikos.

Unterformen: Primäre Osteoporose der postmenopausalen Frau / des Mannes ab dem 50. Lebensjahr vs. sekundäre Osteoporose als Folge von anderen Erkrankungen (z.B. M. Cushing, Hyperparathyreoidismus) oder Medikamenten (z.B. Glukokortikoide).

Epidemiologie: Prävalenz und Inzidenz stark alters- und geschlechtsabhängig. Laut der EPOS-Studie (European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, 2012) Prävalenz bei postmenopausalen Frauen bei 15% im Alter von 50–60 Jahren, 45% über 70 Jahre. Männer 50–60 Jahre 2%, 17% über 70 Jahre. Die jährliche Inzidenz von Hüftkopffrakturen steigt pro Dekade um den Faktor 3, bis 4% bei Frauen und 2% bei Männern über 90 Jahre.

Natürlicher Verlauf: Progrediente Frakturen, auch ohne adäquates Trauma, insbesondere von Wirbelkörpern, proximalem Femur und Radius. Gerade bei Schenkelhalsfrakturen trotz moderner Versorgung hohe Mortalität (z.B. Pneumonie).

Verlauf unter Therapie: Deutliche Reduktion von Frakturen durch medikamentöse Therapie und begleitende Maßnahmen (Krafttraining, Brille, Absichern des Wohnbereichs).

Pathophysiologie / Pathologie: Der Knochen unterliegt einem ständigen Nebeneinander von Neubildung durch Osteoblasten und Resorption durch Osteoklasten.

Beeinflusst wird dieser Knochenstoffwechsel unter anderem durch RANK-Ligand (Osteoklastendifferenzierung), Parathormon (Aktivierung der Osteoblasten bei pulsatiler Freisetzung, der Osteoklasten bei konstantem Spiegel), Vitamin D (Mineralisierung sowie Auf- und Umbau des Knochens durch Stimulation von Osteoblasten und Osteoklastendifferenzierung), Calcitonin (Hemmung der Osteoklasten), Östrogenmangel (Aktivierung von Osteoklasten) und Zytokine wie TNF und IL-6 (Förderer der Knochenresorption). Zugrunde liegt der Osteoporose eine Dysbalance zwischen Knochenauf- und -abbau. Man unterscheidet zwischen der sogenannten High-turnover-Osteoporose, die durch einen gesteigerten Knochenabbau mit Verlust von Knochensubstanz gekennzeichnet ist, und der Low-turnover-Osteoporose, der ein verminderter Knochenstoffwechsel mit ebenfalls konsekutivem Verlust von Knochensubstanz zugrunde liegt.

Hauptursache der Osteoporose der postmenopausalen Frau ist der Östrogenmangel, für die Osteoporose bei unterschiedlichen Komorbiditäten oder infolge der Einnahme von Medikamenten sind andere Prozesse primär ursächlich. So findet man bei Patienten mit entzündlichen Systemerkrankungen eine Imbalance zwischen „günstigen“ und „ungünstigen“ Zytokinen: Entzündungsfördernde Zytokine (Interleukin-1, -6, -17 und TNF α) fördern die Osteoklasten-Differenzierung und -Aktivität durch Aktivierung von NF κ B und verhindern den programmierten Zelltod. Bei der Steroid-induzierten Osteoporose ist in den ersten Monaten der Steroidtherapie der High-turnover mit gesteigerter Knochenresorption im Vordergrund stehend, im weiteren Verlauf ist die Knochenformation reduziert (low-turnover) durch verringerte Osteoblastenbildung und verstärkten Zelltod von Osteoblasten/-zyten.

Wichtige Anamnesedetails: Solange keine Frakturen aufgetreten sind, ist die Osteoporose asymptomatisch. Darüber hinaus sind auch bis zu zwei Drittel der Wirbelkörperfrakturen asymptomatisch und letztlich Zufallsbefunde der Bildgebung. Typische Schmerzcharakteristika von Wirbelkörper-

frakturen sind ein relativ akutes Auftreten, sowie eine Lage- und Bewegungsabhängigkeit der Schmerzen. Ernährung (auch Kalziumzufuhr), Durchfälle, Gewichtsabnahme, Medikamente, Familienanamnese zur Einschätzung des Risikos.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose:

Untergewicht (Body-mass-Index [BMI] < 20 kg/m²), Anorexie

Immobilität

Frühere Frakturen nach dem 50. Lj.

Frakturen bei Mutter und / oder Vater

Nikotinkonsum

Alkoholabusus (Männer ≥ 30 g/Tag, Frauen ≥ 20 g/Tag) und alkoholische Lebererkrankungen

Komorbiditäten:

Primärer Hyperparathyreoidismus, Hypophyseninsuffizienz, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, Hypogonadismus, Diabetes mellitus, rheumatische Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, systemischer Lupus erythematoses), chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Zöliakie, Magen(teil)resektion, COPD, Epilepsie, M. Parkinson, M. Alzheimer, Schizophrenie.

Medikamente:

Steroide, Aromatase-Hemmer, Antiandrogene, Antiepileptika, Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Opiate, Protonenpumpeninhibitoren.

Wichtige Details der körperlichen Untersuchung: Abnahme der Körpergröße (→ Regelmäßiges Messen), Rundrücken, Tanenbaumphänomen (typische Hautfalten am Rücken durch Abnahme der Körpergröße).

BSG / CRP, Serumeiweißelektrophorese (DD Myelom), TSH (DD Hyperthyreose), evtl. 25-Hydroxy-Vitamin D3, Testosteron (Männer).

Labor und Bildgebung: Zur differenzialdiagnostischen Abklärung der Osteoporose Kalzium (DD Hyperparathyreoidismus), Phosphat, Kreatinin-Clearance (GFR), alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Blutbild,

Zur Knochendichtemessung Osteodensitometrie (Dual-X-Ray-Absorptiometrie, kurz DXA) an LWS (LWK 1–4) und Femurhals/ Gesamtfemur. Die Knochendichte wird als T-Wert angegeben, der die mittlere Standardabweichung von der maximalen Knochen-

dicke eines gesunden 30-jährigen Menschen aussagt. Andere Verfahren wie die quantitative Ultraschall- oder CT-Messung sind nicht ausreichend standardisiert (Ultraschall), gehen mit einer erhöhten Strahlenexposition (CT) einher und sind Ausnahmefällen vorbehalten. Röntgenaufnahmen bei klinischen Hinweisen auf Frakturen, wobei frische Wirbelkörperfrakturen in der Frühphase oft nicht eindeutig röntgenologisch nachweisbar sind. Zeichen einer stattgefundenen Fraktur sind Fischwirbel, Keilwirbel und Plattwirbel. Ergänzend evtl. MRT-Untersuchung nötig.

Diagnose: Nach Definition der WHO (1994) Osteoporose ab einem T-Score von $-2,5$ (DXA LWS oder proximaler Femur). Liegen bereits Frakturen als Folge der Osteoporose vor, so spricht man von einer manifesten Osteoporose.

Therapiestrategie:

Basismaßnahmen (körperliche Aktivität (Mobilisation, Krankengymnastik, Muskelstärkung), Sturzgefahr reduzieren (Absetzen sedierender Medikamente, Einsatz apparativer Hilfen wie Gehhilfe, Rollator), Brille optimieren), ausreichende Zufuhr von Kalzium (tgl. 1000 bis 1500 mg) und Vitamin D, ggf. Supplementierung, Verzicht auf Alkohol und Nikotin, BMI möglichst $> 20 \text{ kg/m}^2$ (aber keine Adipositas).

Einleitung einer **medikamentösen**

Therapie (→ Kapitel 43, Osteoporosemedikamente), meist mit antiresorptiven Medikamenten nach DVO-Leitlinie:

- Niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder proximale Femurfraktur
- Glukokortikoid-Therapie mit $\geq 7,5 \text{ mg}$ Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn T-Score $\leq -1,5$ oder niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen.
- Sonst Einleitung einer antiresorptiven oder osteoproliferativen Therapie abhängig vom Frakturrisiko (≥ 3 , 5 oder 10% innerhalb drei Jahren), abhängig von Alter, Geschlecht, T-Score und Komorbiditäten / Begleittherapien. Berechnung individuelles Risiko z.B. mithilfe des FRAX-Rechners.

34. Fibromyalgie Syndrom (FMS)

Lernziel: Fibromyalgiesyndrom VI.02-01.10.4

Englisch: Fibromyalgia

Charakterisierung: Das Fibromyalgie Syndrom (FMS) ist eine nicht entzündliche chronische Erkrankung mit allgemeinen (weitverbreiteten) Muskel- und Bindegewebsschmerzen und einer Vielzahl weiterer körperlicher und psychischer Krankheitszeichen.

Prävalenz: etwa 1% in Deutschland

Altersverteilung: in der Literatur bis zu 80% der Patient*innen Frauen im Alter von 40 bis 60 Jahren, in der repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung hingegen Männer:Frauen 1:1.

Organbeteiligung: Teilweise Veränderungen in schmerzverarbeitenden Zentren im Gehirn (Thalamus, Caput nuclei caudati), aber keine beobachtbaren Veränderungen an den betroffenen Gelenken, Muskeln und Sehnen.

Natürlicher Verlauf: Die Erkrankung kann bei den meisten Patienten zwar nicht geheilt, aber doch gelindert werden. Die Schmerzen lassen sich durch eine Langzeitbetreuung durch Ärzte, Physio- und Psychotherapeuten spürbar verringern und in wenigen Einzelfällen sogar völlig beseitigen. Je früher ein FMS erkannt und mit der Behandlung begonnen wird, desto größer ist der Behandlungserfolg.

Pathophysiologie: Die genauen Ursachen für das Entstehen eines FMS wurden bisher noch nicht gefunden. Das FMS kann mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, Hypermobilität, Genpolymorphismen, Lebensstilfaktoren (Rauchen, Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität), körperlicher Misshandlung und sexuellem Missbrauch in Kindheit und Erwachsenenalter

und depressiven Störungen assoziiert sein. Das FMS ist wahrscheinlich die Endstrecke verschiedener ätiopathogenetischer Faktoren und pathophysiologischer Mechanismen. Eine gestörte Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung im ZNS und bei manchen Patienten auch eine periphere Neuropathie deuten auf die Beteiligung des schmerzverarbeitenden Systems hin.

Wichtige Anamnesedetails: Kernsymptome des FMS sind chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nichterholsamer Schlaf und körperliche und / oder geistige Müdigkeit bzw. Erschöpfungsneigung.

Wichtige Details körperliche Untersuchung: Ausfüllen einer Schmerzskizze und des Fibromyalgie-Symptomfragebogens. Dabei gezielte Exploration weiterer Kernsymptome (Müdigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen). Eventuell Prüfen der Druckschmerzhaftigkeit (bei leichtem Druck) der paarweisen 9 FMS-Punkte (Muskelsätze). Vollständige medizinische Anamnese inkl. Medikamentenanamnese; vollständige körperliche Untersuchung (inkl. Haut, neurologischer und orthopädischer Befund).

Labor und Bildgebung: Nur bei Erstevaluation werden folgende Untersuchungen zur Differentialdiagnose empfohlen: Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, kleines Blutbild (z. B. Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis), Kreatinkinase (Muskelerkrankungen), Kalzium (Hyperkalzämie), TSH basal (Hypothyreose), 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Vitamin-D-Mangel). Bei Hinweisen auf somatische (Mit-)Ursachen der Symptomatik: weitere Diagnostik in Abhängigkeit von den Verdachtsdiagnosen. Im Falle der Erstevaluation eines chronischen Schmerzes in mehreren Körperregionen wird ein Screening auf vermehrte seelische Symptombelastung (Angst und Depression) empfohlen.

Bei **typischem** Beschwerdekomples und **fehlendem** klinischem Hinweis auf internistische, orthopädische oder neurologische Erkrankungen (Anamnese und klinische Untersuchung ohne Hinweis auf andere Erkrankungen als Ursachen von Schmerzen und Müdigkeit, unauffälliges Basislabor) **keine weitere** technische Diagnostik (weiterführendes Labor, Neurophysiologie, Bildgebung).

Diagnose: Die klinische Diagnose beruht auf der Anamnese eines typischen Symptomkomplexes, klinischer Untersuchung und dem Ausschluss körperlicher Erkrankungen, welche diesen Symptomkomplex ausreichend erklären können. Die klinische Diagnose des FMS kann durch die ACR-1990-Klassifikationskriterien (mindestens 11/18 Fribromyalgiepunkten druckschmerzhaft) oder die vorläufigen modifizierten ACR-2010-Kriterien (über widespread pain index (WPI) und symptom severity score (SSS)) unterstützt werden.

Therapiestrategie: Die Diagnose eines FMS soll dem Betroffenen explizit mitgeteilt werden. Gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Betroffenen über Therapieoptionen auf Basis ihrer Präferenzen und Begleiterkrankungen sowie des Ansprechens auf bisherige Therapien. Erarbeiten realistischer und individueller Therapieziele mit den Patient*innen. Bei leichter Ausprägung des FMS reicht oft eine angemessene körperliche und psychosoziale Aktivierung, insbesondere aerogenes Ausdauertraining mit geringer bis mittlerer Intensität 2–3 mal/Woche über mindestens 30 Minuten (z. B. schnelles Spazierengehen, Walking, Fahrradfahren bzw. Ergometertraining, Tanzen, Aquajogging). Empfohlen werden auch Gymnastikformen und Krafttraining. Bei schwerer Ausprägung des FMS kognitive Verhaltenstherapie und eventuell Psychotherapie. In Deutschland kein explizit für das FMS zugelassenes Me-

dikament. Möglich wären: Amitriptylin im Rahmen eines Gesamttherapiekonzepts bei chronischen Schmerzen, Duloxetin bei Depression und Pregabalin bei generalisierter Angststörung. Regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolgs, um eine Therapie auch wieder zu beenden. Eine stufenweise Behandlung in Abhängigkeit von Schweregrad des FMS und Ansprechen auf Therapiemaßnahmen wird empfohlen. In schweren Fällen multimodale Komplextherapie in einem (teil) stationären Setting.

IMMUNMODULIERENDE UND IMMUNSUPPRESSIVE MEDIKAMENTE

Systemische Autoimmunerkrankungen können nicht lokal oder durch symptomatische Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) unter Kontrolle gebracht werden, sondern nur durch Substanzen, die als immunmodulierende Basistherapeutika (englisch disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) oder als Immunsuppressiva oder Glukokortikoide die Aktivität des Immunsystem reduzieren.

Medikamentengruppen:

Konventionelle, biologische und gezielte synthetische Basistherapeutika, Immunsuppressiva, Glukokortikoide.

Merke:

Glukokortikoide, Immunsuppressiva sowie besser definiert auch biologische und gezielte synthetische Basistherapeutika erhöhen auch das Risiko schwerer Infektionen.

35. Anti-Malaria-Mittel

Englisch: anti-malarials

Allgemeines: Als Mittel gegen die Malaria entwickelt, wo es die Hämoglobinbildung verhindert, wegen Resistenzen aber in den Hintergrund geraten ist, wurden Chloroquin und wegen seiner geringeren Retinopathierate zunehmend Hydroxychloroquin seit Mitte des letzten Jahrhunderts bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen verwendet. Beim SLE stellt Hydroxychloroquin die Standard-Basistherapie dar. Bei der RA reicht die Substanz in Monotherapie in der Regel nicht aus, hilft aber gegen Rheumaknoten und in Kombinationen (MTX, Sulfasalazin).

**a) Hydroxychloroquin (HCQ) (und Chloroquin),
englisch hydroxychloroquine (chloroquine)**

Arzneistoffliste: Hydroxychloroquin
A-16.20.2

Indikationen: SLE, off label auch andere Kollagenosen, RA (meist in Kombinationen)

Wichtige Kontraindikationen: bekannter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH)-Mangel, retinale Erkrankungen. Schwangerschaft möglich (und bei SLE HCQ während Schwangerschaft empfohlen!).

Wichtiges zur Pharmakologie: Oral resorbiert verhindern Hydroxychloroquin und Chloroquin die Absenkung des Phagolysosomen-pH und dadurch die Aktivierung der Toll-like-Rezeptoren TLR3, TLR7, TLR8 und TLR9 durch Immunkomplexe. Langsamer Wirkeintritt innerhalb von 3 Monaten.

Anwendung: 1–2 x täglich 200 mg (aber nicht mehr als 5 mg/kg KG täglich) HCQ (oder 250 mg (nicht mehr als 3,5 mg/kg) Chloroquin)

Unerwünschte Wirkungen: Unter HCQ in Dosen ≤ 5 mg/kg sehr selten, unter Chloroquin häufiger Retinopathie (ab dem 5. Jahr jährlich augenärztliches Screening inklusive optische Kohärenztomographie (OCT)!), Myopathie, sehr selten Kardiomyopathie, Neuropathie, Juckreiz.

36. Konventionelle immunmodulierende Basistherapeutika

Englisch:

conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARDs)

Allgemeines:

Da man seit den 1950er Jahren überzeugt war, dass man mit diesen Substanzen nicht nur symptomlindernd behandelte, sondern auch die Krankheitsaktivität beeinflusste, nannte man diese Substanzgruppe „Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs“ (DMARDs). DMARDs sind entscheidend für die Therapie der RA, werden aber auch bei vielen anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Die noch beste deutsche Entsprechung ist „immunmodulierende (anti-rheumatische) Basistherapie“. Erst mit neueren Substanzgruppen kam die Spezifikation „conventional synthetic“ dazu. Alle diese Substanzen brauchen 6 bis 8 Wochen bis zum Wirkeintritt und werden anfangs daher meist mit Glukokortikoiden kombiniert. csDMARD-Kombinationen sind möglich.

a) Methotrexat (MTX) (Lernziel A-18.1.1), englisch methotrexate

Arzneistoffliste: Methotrexat A-18.1.1

Indikationen:

RA, PsA, Psoriasis, off label auch Vaskulitiden, Kollagenosen, Sarkoidose, andere Autoimmunerkrankungen. NICHT wirksam bei Morbus Bechterew/ axialer Spondyloarthritis.

Wichtige Kontraindikationen:

Schwangerschaft und Stillzeit, Niereninsuffizienz (Akkumulation toxischer Metabolite).

Wichtiges zur Pharmakologie:

Wirkmechanismus unklar, am ehesten über Hemmung des Adenosinstoffwechsels. (In viel (bis 1000x) höheren Dosierungen Folsäureantagonist und dadurch Chemotherapie). Metabolisierung und renale Ausscheidung.

Anwendung:

10 mg–25 mg einmal wöchentlich p.o. oder s.c., Folsäure 5 mg 24h (und 48h) nach Einnahme! Kombinationen mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Biologika, Jak-Inhibitoren.

Unerwünschte Wirkungen:

Sehr selten Agranulozytose oder MTX-Pneumonitis, häufiger erhöhte Transaminasen, Übelkeit. Bei Patienten über 80 Jahre ist die Kombination von MTX mit Metamizol mit einer deutlich erhöhten Knochenmarkstoxizität (OR 8,1) verbunden und daher zu vermeiden.

b) Leflunomid
(Lernziel: A-16.7.1),
englisch leflunomide

Arzneistoffliste: Leflunomid A-16.7.1

Indikationen:

RA, PsA, off label auch
Vaskulitiden, SLE.

Wichtige Kontraindikationen:

Schwangerschaft und Stillzeit.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Wirkmechanismus Hemmung der Thymidinsynthese (Pyrimidinsynthese) durch Hemmung der mitochondrialen Dihydroorotatdehydrogenase, dadurch Proliferationshemmung vor allem aktivierter T-Lymphozyten. Hohe Plasmaeiweißbindung, enterohepatischer Kreislauf, lange resultierende Halbwertszeiten (etwa 14 Tage, Einflüsse bis 2 Jahre nach Gabe), daher bei Nw oder vor Schwangerschaften (und ggf. Operationen) Elimination durch Colestyramin oder Aktivkohle (Blockade enterohepatischer Kreislauf).

Anwendung:

20 mg p.o./Tag

Unerwünschte Wirkungen:

Sehr selten Agranulozytose oder akutes Leberversagen, selten periphere Neuropathie, häufiger Diarrhoen, Hypertonie, Alopezie, Juckreiz.

c) Sulfasalazin
(Lernziel: A-16.20.4),
sulfasalazine

Arzneistoffliste: Sulfasalazin A-16.19.5

Indikationen:

RA, PsA, andere SpA, chronisch
entzündliche Darmerkrankungen.

Wichtige Kontraindikationen:

Sulfonamidallergie. Schwangerschaft
möglich (Folsäuregabe!)

Wichtiges zur Pharmakologie:

Wirkmechanismus letztlich unklar – Hemmung der T-Zell-Proliferation, Radikalfänger. Leichter Folsäureantagonist. Sulfonamid-Komponente, daher sehr sicher bzgl. Infektionen.

Anwendung:

Aufdosierung bis 2 (-3) g/Tag (in 500 mg-Tabletten), Kombination mit MTX, Hydroxychloroquin.

Unerwünschte Wirkungen:

Sehr selten Agranulozytose oder akutes Leberversagen, häufiger Diarrhoen, Hypertonie, Alopezie, Juckreiz.

37. Biologika, biologische Basistherapeutika

Englisch:

biological DMARDs (bDMARDs)

Allgemeines:

Ursprünglich „biological response modifiers“ genannt, wurden die gentechnologisch hergestellten, nur parenteral verabreichbaren Eiweißmedikamente zu „Biologika“ und dann zu „biological DMARDs“. Sie beinhalten monoklonale Antikörper (Endsilbe -mab), Rezeptorkonstrukte (Endsilbe -cept) und einen Rezeptor-Antagonisten (Endsilbe -ra). Ende der 1990er Jahre wurden die ersten bDMARD zugelassen und haben in den folgenden Jahrzehnten die Rheumatologie drastisch verändert. Zu den Originalpräparaten kommen mit Patentablauf sukzessive Nachahmerpräparate auf den Markt, die als Biosimilars (bsDMARDs) dem Original sehr ähnlich aber nicht identisch sind. Obwohl sich die Daten dazu vor allem auf Anti-TNF-Antikörper beziehen, muss vor dem Einsatz von bDMARDs (außer Rituximab) eine (latente) Tuberkulose und immer eine Hepatitis B (vor allem bei Rituximab) ausgeschlossen werden. Ebenso gelten Lebendimpfungen unter bDMARDs als kontraindiziert. In der Regel werden bDMARDs in der Behandlung der RA mit MTX kombiniert.

a) TNF-Inhibitoren (TNF-Blocker) (Lernziel: A-16.23), englisch TNF inhibitors

Arzneistoffliste: TNF-Inhibitoren A-16.22

Substanzen: Adalimumab, Certolizumab-pegol (an Polyethylenglycol gekoppeltes (PEGyliertes) f(ab)²-Antikörperfragment), Golimumab, Infliximab (monoklonale Antikörper) Etanercept (TNF-Rezeptor2-Immunglobulin-Hybridmolekül)

Indikationen: RA, PsA, AS, Sarkoidose (off label – und nicht Etanercept), Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (nicht Etanercept)

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen, unbehandelte latente Tbc, MS. Schwangerschaft möglich.

Wichtiges zur Pharmakologie: Eiweißmoleküle mit etwa 14 Tagen (Antikörper) bzw. etwa 3 Tagen (Etanercept) Halbwertszeit, die als Infusion (Infliximab) oder s.c. verabreicht werden und TNF mit hoher Affinität binden und so bis zum Abbau blockieren. Antikörperbildung gegen die Medikamente (sekundärer Wirkverlust, Infusionsreaktionen) möglich. Rascher Wirkeintritt (Tage bis Wochen).

Anwendung: Wöchentlich (Etanercept) bis monatlich (Golimumab) s.c., Infliximab in der Regel als Infusion. Für RA Kombinationen mit MTX deutlich wirksamer, aber Etanercept, Adalimumab und Certolizumab auch in Monotherapie zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen: Sehr selten Agranulozytose; Reaktivierung von latenter Tbc, Infektionen (vor allem (fakultativ) intrazelluläre Keime), Infusionsreaktionen, MS-Schübe, TNF-Blocker-induzierter SLE.

CAVE: Tbc-Screening
vor Therapiebeginn!

b) BLyS / BAFF-Inhibitoren

Substanzen: Belimumab

Indikationen: SLE

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie: Rekombinanter monoklonaler Antikörper (etwa 14 Tage Halbwertszeit) gegen B-Lymphozyten-Stimulator / B-Zellen-aktivierender Faktor, ein B-Zell-Zytokin aus der TNF-Familie. Damit Unterbrechen einer Feedback-Schleife (Immunkomplexe – Monozyten – BLyS – B-Zellen – Autoantikörper). Sehr langsamer Wirkeintritt (bis 6 Monate).

Anwendung: Wöchentlich s.c. oder monatlich als Infusion.

Unerwünschte Wirkungen: Sehr selten schwere späte Infusionsreaktionen bei Infusion.

c) Interferon-Rezeptor-Inhibitoren

Substanzen: Anifrolumab

Indikationen: SLE

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit, aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie: Rekombinanter monoklonaler Antikörper (etwa 14 Tage Halbwertszeit) gegen den gemeinsamen Rezeptor aller Typ-I-Interferone (α , β , κ , ω), die beim SLE eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen.

Anwendung: monatliche Infusion.

Unerwünschte Wirkungen: Infusionsreaktionen, Reaktivierung Herpes zoster, Infektionen.

d) Interleukin-1-(Rezeptor)-Inhibitoren (Lernziel: A-16.10, A-16.12), englisch interleukin-1-inhibitors

Substanzen: Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist), Canakinumab (monoklonaler Antikörper)

Indikationen: M. Still, Fiebersyndrome (CAPS, FCAS, TRAPS, FMF), Gicht, formal RA (dort kaum wirksam)

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie: Eiweißmoleküle mit etwa 14 Tagen (Canakinumab) bzw. nur etwa 6h (Anakinra = rekombinanter humaner Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist) Halbwertszeit, die s.c. verabreicht werden und IL-1 bzw. den IL-1-Rezeptor 1 mit hoher Affinität binden und so blockieren. Sehr rascher Wirkeintritt (Tage).

Anwendung: Täglich (Anakinra) bzw. ein- bis dreimonatlich (Canakinumab) s.c.

Unerwünschte Wirkungen: Infektionen, bei Anakinra regelhaft zeitlich begrenzt Hautreaktionen um Einstichstelle.

e) Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitoren (Lernziel: A-16.14)

Substanzen: Tocilizumab, Sarilumab

Indikationen: RA, Riesenzellarteritis, JIA

Wichtige Kontraindikationen: Aktive Infektionen, Zustand nach Divertikulitis

Wichtiges zur Pharmakologie: Eiweißmoleküle mit etwa 14 Tagen Halbwertszeit, die s.c. verabreicht werden und den IL-6-Rezeptor (CD126) mit hoher Affinität binden und blockieren. Antikörperbildung gegen die Medikamente (sekundärer Wirkverlust, Infusionsreaktionen) möglich. Rascher Wirkeintritt (Tage bis Wochen). Ergebnisse in Monotherapie nicht wesentlich schlechter als in MTX-Kombination.

Anwendung: s.c. (wöchentlich / 2 wöchentlich), Tocilizumab alternativ i.v. (4-wöchentlich)

Unerwünschte Wirkungen: Sehr selten Agranulozytose; Infektionen, Infusionsreaktionen, Divertikelperforationen, Erhöhung von Cholesterin (aber nicht kardiovaskulärer Ereignisse).

f) Interleukin-17-Inhibitoren

Substanzen: Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab

Indikationen: PsA, AS, Psoriasis

Wichtige Kontraindikationen: Aktive Infektionen, Morbus Crohn

Wichtiges zur Pharmakologie: Monoklonale Antikörper mit etwa 14 Tagen Halbwertszeit, die s.c. verabreicht werden und IL-17A (Bimekizumab IL-17A und IL-17F) mit hoher Affinität binden und blockieren. Antikörperbildung gegen die Medikamente (sekundärer Wirkverlust) möglich. Rascher Wirkeintritt (Tage bis Wochen).

Anwendung: monatlich s.c. (nach Aufsättigung)

Unerwünschte Wirkungen:

Infektionen (bakterielle und Mykosen), Morbus Crohn-Schübe, eventuell erhöhte Suizidalität.

g) Interleukin-23 und Interleukin-12/23-Inhibitoren (Lernziel: A-16.11)

Arzneistoffliste: IL-12/23-Inhibitoren A-16.11

Substanzen: Guselkumab; Ustekinumab

Indikationen: PsA, Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Wichtige Kontraindikationen: Aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie: Monoklonale Antikörper mit etwa 14 Tagen Halbwertszeit, die s.c. verabreicht werden und die p19-Untereinheit von IL-23 bzw. die gemeinsame p40-Untereinheit von IL-23 und IL-12 mit hoher Affinität binden und so IL-23 oder beide Zytokine blockieren. Rascher Wirkeintritt (Tage bis Wochen).

Anwendung: alle 8 Wochen (nach Aufsättigung) bzw. dreimonatlich s.c. (nach Aufsättigung)

Unerwünschte Wirkungen: Infektionen.

h) Kostimulationsblocker (Lernziel: A-16.6)

Arzneistoffliste: CD80/86-CD28-Interaktions-Inhibitoren A-16.6

Substanzen: Abatacept

Indikationen:

RA, PsA, JIA, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie:

Hybridmolekül aus CTLA-4 und Immunglobulin, das mit hoher Affinität die kostimulatorischen CD80/CD86-Moleküle auf Antigen-präsentierende Zellen blockiert und so durch Hemmung der Kostimulation die volle T-Zell-Aktivierung verhindert. Bei RA nur in Kombination mit MTX zugelassen. Rascher Wirkeintritt (Tage bis Wochen).

Anwendung:

s.c. (wöchentlich) oder i.v. (4wöchentlich)

Unerwünschte Wirkungen:

Infektionen. Trotz des Mechanismus (faktisch Gegenteil der gegen CTLA-4 gerichteten Checkpoint-Inhibitoren) kein Hinweis auf erhöhte Malignomrate.

i) B-Zell-depletierende bDMARDs (Lernziel: A-16.2)

Arzneistoffliste: CD20-Inhibitoren A-16.2

Substanzen:

Rituximab (Anti-CD20), Obinutuzumab (Anti-CD20), Inebilizumab (Anti-CD19)

Indikationen:

Rituximab: RA, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, off label Kryoglobulinämie, Kollagenosen, IgG4-assoziierte Erkrankungen; Obinutuzumab (stärkere B-Zell-Depletion im Gewebe) proliferative Lupusnephritis (Add-on zu Mycophenolat) und SLE; Inebilizumab IgG4-assoziierte Erkrankungen; alle B-Zell-Lymphome

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen, St.p. Hepatitis B (ohne Prophylaxe)

Wichtiges zur Pharmakologie:

Chimärische (-xi-mab, mit erkennbarem Mausanteil) bzw. humanisierte -zu-mab-monoklonale Antikörper mit etwa 14 Tagen Halbwertszeit, die das auf B-Zellen (aber nicht Plasmazellen oder frühen B-Zell-Vorstufen) exprimierte CD20-Antigen (Rituximab, Obinutuzumab) bzw. das auf B-Zelle, Plasmablasten und kurzlebigen Plasmazellen exprimierte CD19-Antigen binden, worauf die gebundenen B-Zellen abgeräumt werden. Das führt in der Regel zu einer (fast) vollständigen B-Zell-Depletion, die wesentlich länger anhält (meist etwa ein Jahr) als Rituximab nachweisbar wäre. Die Wirkung ist vermutlich Folge der Blockade der hoch effizienten Kostimulation durch spezifische B-Zellen. Wirkeintritt abhängig von Erkrankung (Vaskulitiden schnell, RA etwa 6–12 Wochen). Bei RA ist Rituximab nur in MTX-Kombination zugelassen.

Anwendung:

Rituximab (RA) und Obinutuzumab (SLE) 1g i.v. 2x im Abstand von 2 Wochen, dann alle 6 Monate ; Rituximab (GPA, MPA) 2x1g oder 4x wöchentlich 375mg/m², dann alle 6 Monate 500 mg; Inebilizumab (IgG4RD) 2x 300 mg, dann alle 6 Monate 300 mg.

Unerwünschte Wirkungen:

Infusionsreaktionen, Infektionen, (fulminante) Hepatitis-B-Reaktivierung, Immunglobulinmangel, möglicherweise Rituximab-induzierte Einzelfälle von PML (polymorphe multifokale Leukenzephalopathie)

38. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)

Allgemeines:

Neueste Wirkstoffgruppe in der Rheumatologie. Kleine synthetische Moleküle (small molecules), die oral aufgenommen werden und durch gezielte (targeted) Hemmung von Enzymen den Entzündungsprozess auf intrazellulärer Ebene hemmen. Unter den tsDMARDs sind zumindest die Januskinaseinhibitoren in Wirksamkeit und wesentlichen Nebenwirkungen den bDMARDs vergleichbar. Daher gelten auch die gleichen Vorschriften in Bezug auf Screening und Lebendimpfungen. Obwohl Leflunomid historisch den csDMARDs zugeordnet wird, wäre auch eine Zuordnung zu den tsDMARDs argumentierbar.

a) Januskinaseinhibitoren (Jak-Inhibitoren)

Substanzen:

Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib

Indikationen:

RA, PsA, AS, chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen, (unbehandelte) latente Tbc, Schwangerschaft und Stillzeit. Nach EMA-Vorgaben seit 2023 eingeschränkte Verwendung ≥ 65 Jahre und bei erhöhtem vaskulären oder Malignom-Risiko.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Small molecules, die oral aufgenommen werden und intrazellulär die ATP-Bindungstasche von Tyrosinkinasen aus der Januskinase (Jak)-Familie und damit die Kinasefunktion (Anhängen einer Phosphatgruppe an ein Tyrosin) blockieren. Dadurch (inkomplette und reversible) Inhibition der Jak-STAT-Signaltransduktion vieler Zytokine (z.B. Interferone, viele Interleukine (aber nicht IL-1, IL-17), G-CSF, GM-CSF, Erythropoietin). Wichtig für therapeutischen Effekt vor allem Jak1-Inhibition. Je nach Substanz unterschiedlich wichtige hepatische und renale Abbauewege. Wirkeintritt rasch (Tage bis Wochen), Kombination mit MTX oder Monotherapie.

Anwendung:

1–2 x täglich p.o.

Unerwünschte Wirkungen:

Infektionen, Herpes zoster, Tbc-Reaktivierung, Cholesterinanstieg, venöse Thrombosen. Risikoerhöhung für erneute Gefäßereignisse nach Herzinfarkten und Thrombosen, erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Rauchern.

b) Phosphodiesterase-4-Inhibitoren

Arzneistoffliste: PDE4-Inhibitoren A-35.2

Substanzen:

Apremilast

Indikationen:

PsA, Morbus Behçet, Psoriasis

Wichtige Kontraindikationen:

Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtiges zur Pharmakologie:

Small molecules, die oral aufgenommen werden und intrazellulär die Phosphodiesterase-4 (PDE4) blockieren. Dadurch Hemmung des Abbaus von cAMP und verminderte T-Zell-Aktivierung. Fast vollständige hepatische Metabolisierung, Halbwertszeit etwa 9 Stunden. Wirkeintritt Wochen bis Monate, in der Wirkung eher csDMARDs als bDMARDs vergleichbar.

Anwendung:

2 x täglich 30 mg p.o. nach anfänglich schrittweiser Steigerung

Unerwünschte Wirkungen:

Fraglich erhöhte Suizidalität, Diarrhoen, Übelkeit

39. Immunsuppressiva

Allgemeines: Im Gegensatz zu RA und SpA, bei denen die DMARDs deutlich besser und verträglicher sind, spielen in der Behandlung von Kollagenosen und Vaskulitiden klassische Immunsuppressiva weiterhin eine relevante Rolle. Diese Medikamente führen zu einer breiteren Abwehrschwächung als die DMARDs und erhöhen das Risiko auch für opportunistische Infektionen und potenziell für Malignome.

a) Cyclophosphamid, englisch cyclophosphamide

Arzneistoffliste: Cyclophosphamid A-18.2.1

Indikationen:

Lebens- und organbedrohende Manifestationen von Kollagenosen und Vaskulitiden, sonstige schwerste Autoimmunerkrankungen, Chemotherapie von Malignomen

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen, Schwangerschaft, Stillzeit

Wichtiges zur Pharmakologie:

Alkylierendes Zytostatikum und über die Apoptose sich teilender Immunzellen potentes Immunsuppressivum, das oral aufgenommen oder intravenös verabreicht, hepatal (zu 4-Hydroxy-Cyclophosphamid und Aldophosphamid) aktiviert und renal ausgeschieden wird. Leukozytennadir und Wirkeintritt nach 10 bis 14 Tagen.

Anwendung:

früher oral, heute (wegen der geringeren kumulativen Dosen und verringerter Toxizität) fast immer als Kurzinfusion, MESNA zum Zeitpunkt der Gabe und nach 4h und 8h (Schutz der ableitenden Harnwege vor hämorrhagischer Zystitis und Malignomen), Flüssigkeit (ebenso Blasenschutz), Antimetika, eventuell Gonadenprotektion (GnRH-Agonisten). Typische Schemata Eurolympus (500 mg 14-tägig, insgesamt 6x), EUVAS täglich (0,75 mg/m² 3x mit 14 Tagen, dann mit jeweils 21 Tagen Abstand).

Unerwünschte Wirkungen:

Infektionen (auch Opportunisten), irreversible Ovarialschädigung, Malignome (besonders ableitende Harnwege (MESNA-Prophylaxe!), bei Kumulativdosen > 30 g akute Leukämien), fast regelhaft Leukopenie nach 10–14 Tagen (Leukozytennadir), Hypogammaglobulinämie.

b) Azathioprin (Lernziel A-18.6.2), englisch azathioprine

Arzneistoffliste: Azathioprin A-18.6.2

Indikationen:

Kollagenosen, Vaskulitiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, diverse Autoimmunerkrankungen

Wichtige Kontraindikationen:

Aktive Infektionen, gleichzeitige Gabe von Xanthinoxidase-Inhibitoren (Allopurinol, Febuxostat), Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)-Defizienz. Stillzeit. Schwangerschaft möglich.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Oral aufgenommen wird Azathioprin zu 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit), das die Purinsynthese hemmt. Dadurch Hemmung der Proliferation v.a. von T- und B-Lymphozyten. Lebensgefährliche Wechselwirkung (gleicher Syntheseweg) mit Xanthinoxidase-Hemmern. Wirkeintritt nach 6 bis 12 Wochen.

Anwendung:

täglich 2 (1–3) mg/kg KG p.o., nach anfänglich schrittweiser Steigerung

Unerwünschte Wirkungen:

Anämie, Agranulozytose, Leukopenie, Hepatitis, Pankreatitis, Hautreaktionen, Infektionen (auch opportunistische), vor allem in Kombination mit Calcineurininhibitoren auch Malignome.

c) Mycophenolat (Lernziel: A-16.15.1), englisch mycophenolate

Arzneistoffliste: Mycophenolatmofetil A-16.15.1

Substanzen:

Mycophenolat-Mofetil (MMF), Mycophenolat-Natrium (mycophenolic acid, MPA)

Indikationen:

Lupusnephritis, off label Kollagenosen, Vaskulitiden; Z.n. Transplantation

Wichtige Kontraindikationen:

Schwangerschaft (teratogen!), Stillzeit, aktive Infektionen

Wichtiges zur Pharmakologie:

Mycophenolsäure hemmt als aktiver Metabolit die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und damit die Purinsynthese. Dadurch Hemmung der DNA-Synthese und Proliferation v.a. von T- und B-Lymphozyten. Halbwertszeit etwa 16 Stunden, Wirkeintritt Wochen.

Anwendung:

tgl. 1–3 g (bzw. 720–2160 mg für MPA) p.o.

Unerwünschte Wirkungen:

Durchfälle (weniger unter MPA), Infektionen (auch opportunistische), Leukopenie, Hypogammaglobulinämie

40. Glukokortikoide

Arzneistoffliste: GCR-Agonisten A-16.8

Englisch:

glucocorticoids (GC)

Allgemeines:

Glukokortikoide, chemische Tochtersubstanzen des Nebennierenrindenhormons Cortisol, sind seit 1948 aus der Medizin, insbesondere aus der Rheumatologie, nicht wegzudenken. Mit innerhalb von 12 Stunden eintretenden Effekten gehören systemisch (oral, parenteral) verabreichte GC zu den am raschesten wirkenden immunmodulierenden Substanzen. Die längerfristige Verwendung von höheren Dosen führt leider zu schweren unerwünschten Wirkungen (iatrogenes Cushing-Syndroms, Infektionen) und sollte daher vermieden werden.

Substanzen: Prednisolon als Leitsubstanz, Prednison (äquipotent mit Prednisolon), Methylprednisolon (4 mg $\approx$ 5 mg Prednisolon), Triamcinolon (4 mg $\approx$ 5 mg Prednisolon), Dexamethason (1 mg $\approx$ 10 mg Prednisolon, halogeniert), u.a.m. Hydrocortison (20 mg $\approx$ 5 mg Prednisolon) als Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz.

Indikationen: Vielzahl verschiedener entzündlicher, allergischer und Autoimmun-Erkrankungen, unter anderem: rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Asthma bronchiale, Ekzem, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Autoimmunhepatitis.

Wichtige Kontraindikationen: Bei vitaler Indikation keine absolute Kontraindikation. Relative Kontraindikationen: Systemische Sklerose (Gefahr der SSc-Nierenkrise bei Dosen > 15 mg Prednisolon/Tag), aktive systemische Infektionen (insbesondere systemische Mykosen), Immunisierung mit Lebendimpfstoffen, Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff, Diabetes mellitus, schwere Hypertonie, Magen- und Darmgeschwüre, schwere Osteoporose, Cor-

tisonpsychose (und andere psychiatrische Krankheiten) in der Patientengeschichte. Schwangerschaft für halogenierte Glukokortikoide (Dexamethason, Betamethason), es sei denn, Mitbehandlung des Kindes gewollt.

Wichtiges zur Pharmakologie: durch Einführung von Brücken und Methylgruppen bzw. Halogenmolekülen (wie Fluor) verschiedene Modifikationen von Cortisol (Nebennierenhormon) mit erhöhter glukokortikoider und verringerter mineralokortikoider Potenz. Direkte membranstabilisierende Eigenschaften, Hemmung der Phospholipase A2 (Generierung von Arachidonsäure aus Phospholipiden), Bindung an intrazelluläre Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma der Zellen, Hemmung des intrazellulären NF- κ B, Interaktion mit DNA im Zellkern. Dadurch Hemmung multipler Entzündungs- und Immunmediatoren, Reduktion von zellulärer und humoraler Immunantwort, entzündungshemmende, immunsuppressive, antiallergische, gefäßverengende und antiproliferative Eigenschaften.

Anwendung: normalerweise 1 x täglich 1 mg bis 1000 mg Prednisolonäquivalent p.o., i.v., bevorzugt morgens. Zudem intra-artikuläre (u.a. Triamcinolon-Kristalle) und topische Anwendungsmöglichkeiten.

Unerwünschte Wirkungen: kurzfristige Gabe in der Regel nicht problematisch. Längere Therapie in jeder Dosis Osteoporose, über Cushing-Schwelle (etwa 7,5 mg Prednisolon täglich) u.a. Hyperglykämie, Immunsuppression, Blutdruckanstieg, Muskelatrophie, Hautatrophie, Vollmondgesicht, Striae rubrae, Katarakt, Glaukom, Wachstumsstörungen, psychische Veränderungen. Im Hochdosisbereich zudem Risiko der avaskulären Knochennekrose (AVN).

41. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Coxibe

Arzneistoffliste: COX-Inhibitoren A-10.2

Allgemeines:

NSAR sind Hemmer der Cyclooxygenase und als solche hochpotente Mittel gegen Entzündungen und Schmerzen. Sie haben aber (vielleicht mit Ausnahme der axialen Spondyloarthritis) keinen Einfluss auf das eigentliche Krankheitsgeschehen und die krankheitsbedingte Zerstörung von Gelenken (und Organen).

a) Konventionelle NSAR, englisch nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Substanzen: u.a. Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen.

Indikationen: akute und chronischen Schmerzen im Rahmen entzündlicher und degenerativer Gelenkerkrankungen, schmerzhafter Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen sowie Tumorschmerzen. Einzelne Wirkstoffe haben eine Indikation bei Fieber und Akutschmerzen wie z. B. einer Dysmenorrhoe.

Wichtige Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, 3. Trimenon der Schwangerschaft, gastro-duodenale Ulkuskrankheit, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min), schwere Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, KHK.

Wichtiges zur Pharmakologie: NSAR hemmen die beiden Isoenzyme Cyclooxygenase-1 (COX-1) und COX-2, meist mit stärkerer Affinität gegenüber einer der Formen; die Hemmung kann dauerhaft erfolgen oder reversibel sein. Das Enzym ist in den Syntheseweg von Prostaglandinen und Thromboxanen eingeschaltet; durch seine Hemmung werden diese für den Ablauf einer Entzündungsreaktion benötigten Signalmoleküle nicht mehr gebildet, die durch Prostaglandine vermittelten Schmerzen und Entzündungszeichen gehen zurück. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich in Anflutungsverhalten und Halbwertszeit, aber auch in ihrem Metabolismus.

Anwendung: 1–3 x täglich p.o., abhängig von Präparat und Halbwertszeit.

Unerwünschte Wirkungen: gastroduodenale Ulzera, Blutungen und Perforationen, akutes Nierenversagen, zum Teil akute Hepatitis, Diarrhoen, Nausea, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Flüssigkeitsretention, Ödeme, Arzneimittalexanthem. Das Risiko für gastrointestinale Ulzera ist unter NSAR 4 bis 5-fach erhöht. Deshalb werden konventionelle NSAR bei Risikopatienten (>60 Jahre, Z.n. Ulcus, Antikoagulation, gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden) mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) kombiniert. NSAR erhöhen bei Patienten ohne Schmerzen das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, bei Patienten mit schmerzhaften rheumatischen Erkrankungen wurde das aber nicht gefunden.

b) Coxibe, englisch coxibs

Arzneistoffliste: COX-2-Inhibitoren A-10.1

Substanzen: Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib.

Indikationen: wie konventionelle NSAR. Teurer, daher Einsatz vor allem bei Risikopatienten für konventionelle NSAR oder gastrointestinaler Unverträglichkeit konventioneller NSAR.

Wichtige Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, Sulfonamidallergie (Celecoxib), Schwangerschaft, eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min), schwere Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III oder IV, KHK.

Wichtiges zur Pharmakologie: Coxibe hemmen spezifisch die bei Entzündungsreaktionen hochregulierte COX2 und nicht die für die Magenschutzmechanismen (Durchblutung, Säureschutzmantel) wichtige konstitutive COX1. Sie verursachen daher keine gastrointestinalen Ulzera, Perforationen und Blutungen und benötigen in der Regel auch bei Risikopatienten keinen begleitenden PPI. Sie unterscheiden sich aber nicht von konventionellen NSAR bzgl. subjektiver gastrointestinaler Nebenwirkungen, oder des Risikos für akutes Nierenversagen, Ödeme, Blutdruckerhöhung oder KHK (sind dort entgegen früherer Hypothesen aber auch nicht gefährlicher). Coxibe sollten nicht bei Patienten verwendet werden, die eine Indikation für niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) haben, weil ASS irreversibel COX1 bindet und so die Selektivität aufhebt, das Beenden (oder Nicht-Ansetzen) von ASS aber das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Anwendung: 1–2 x täglich p.o., abhängig von Präparat und Halbwertszeit, Parecoxib i.v.

42. Colchicin und Harnsäuresenker

Allgemeines:

Die Behandlung der Gicht-Arthritis ruht auf zwei Säulen: Der Behandlung des akuten Gichtanfalls und dem Management der Hyperurikämie. Bei der Therapie des akuten Gichtanfalls sind Begleiterkrankungen wie Diabetes und Hypertonus sowie eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu beachten. Neben NSAR / Coxiben und Glukokortikoiden (initial meist 30 mg Prednisolonäquivalent täglich) kommt dafür Colchicin in Frage, bei schwierigen Situationen auch Interleukin-1-(Rezeptor)-Inhibitoren. Die Akutbehandlung dauert in der Regel 5–7 Tage. Die immer dauerhafte Behandlung der Hyperurikämie (s.u.) ist gemäß aktueller Leitlinie der DGRh nach dem ersten eindeutig nachgewiesenen Gichtanfall indiziert und muss einen Zielwert $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) Harnsäure halten. Harnsäuresenkung führt aber nicht zur symptomatischen Linderung eines akuten Gichtanfalls. Die harnsäuresenkende Therapie erhöht in der Anfangsphase die Wahrscheinlichkeit weiterer Gichtanfälle sogar. Zu deren Verhinderung erfolgt in der Regel eine Prophylaxe mit Colchizin (1 mg/Tag) oder Prednisolon (5 mg/Tag) oder NSAR für 3–6 Monate.

a) Colchizin, englisch colchicine

Arzneistoffliste: Colchicin A-18.4.1

Indikationen: Akuter Gichtanfall oder Pseudogicht-Anfall (CPPD-Erkrankung), v.a. im frühen Stadium, Anfallsprophylaxe bei Gicht (Beginn der Harnsäuresenkung) und CPPD-Erkrankung, familiäres Mittelmeerfieber (FMF), M. Behçet, rezidivierende Perikarditis.

Wichtige Kontraindikationen: Schwere Nieren-, Leber-, Knochenmarkinsuffizienz, schwere Beeinträchtigungen der Knochenmarkfunktion Anwendung bei Kindern und Jugendlichen und in der Schwangerschaft (ausgenommen FMF).

Wichtiges zur Pharmakologie: Das pflanzliche Alkaloid Colchicin entstammt der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und wird als Trockenextrakt aus deren Samen verwendet. Es hemmt als Spindelgift Zellteilung und Phagozytose, wirkt antientzündlich und schmerzlindernd, beeinflusst die Serumharnsäure jedoch nicht. Verstoffwechselung über Cytochrom P3A4, daher Arzneimittelinteraktionen beachten, v.a. mit Makrolid-Antibiotika, Cyclosporin, einigen Statinen.

Anwendung: Anfallstherapie heute niedrig dosiert, beginnend mit 1 mg, danach 0,5 mg im Abstand von zwei Stunden und ggf. nach weiteren 2 Stunden erneut 0,5 mg. 1–1,5 mg einmalig Tag 2 und 3, Tag 4 maximal 1 mg. (0,5 mg Tabletten oder Ysat (alkoholischer Auszug) mit 0,5 mg Colchizin in 25 Tropfen). Zur Anfallsprophylaxe 0,5 bis 1 mg für 6 Monate. FMF 2 mg täglich (wenn nach Einschleichen vertragen).

Unerwünschte Wirkungen: Sehr geringe therapeutische Breite, oft Leibschmerzen und Diarrhoen, zusätzlich Muskelschwäche, Pruritus, Haarausfall. Bei Überdosierung oder Niereninsuffizienz Myelosuppression, Apoptose Darmepithelzellen, tödliche Verläufe.

b) Allopurinol, englisch allopurinol

Arzneistoffliste: Allopurinol A-26.2.1

Indikationen:

Harnsäuresenkende Therapie nach dem ersten Gichtanfall, bei rezidivierenden Gichtanfällen, chronischer Gicht-Arthritis, Tophusgicht, Urat-Nierensteinen und akuter Uratnephropathie. Keine Indikation bei asymptomatischer Hyperurikämie.

Wichtige Kontraindikationen:

gleichzeitige Gabe von Azathioprin. Bekannte Hypersensitivität gegen Allopurinol.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Als Analogon der Purinbase Hypoxanthin wie sein Metabolit Oxypurinol Xanthin-Oxidase-Hemmstoff. Daher keine Umwandlung von Xanthin in Harnsäure – Urikostatikum. Allopurinol und Febuxostat (s.u.) dürfen nicht gemeinsam mit Azathioprin verwendet werden, da der aktive Metabolit von Azathioprin, 6-Mercaptopurin, über die Xanthinoxidase inaktiviert wird. Eine Hemmung der

Xanthinoxidase erhöht die Bioverfügbarkeit von 6-Mercaptopurin um ein Mehrfaches, so dass schwere Knochenmarksuppressionen die Folge sein können. Gemeinsame Gabe von Allopurinol mit Amoxycillin erhöht Wahrscheinlichkeit allergischer Hautausschläge.

Anwendung:

Einschleichender Therapiestart mit 100 mg/Tag, Steigerung im Intervall von 2–4 Wochen um 100–200 mg/Tag bis der Zielharnsäurewert erreicht ist (s.o.), maximal 600 mg täglich bei Nierengesunden.

Unerwünschte Wirkungen:

Nicht selten Übelkeit und Erbrechen, Allergien. In der Einleitungsphase vermehrte Gichtanfälle möglich. Einzelfälle von Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie. Wichtigste UAW: Allopurinol-Hypersensitivitäts-Syndrom (selten): Beginn Wochen bis Monate nach Therapiestart mit Exanthem, Juckreiz und Eosinophilie, später Lippenschwellung und Konjunktivitis. Dabei Hautausschläge bis zum seltenen Stevens-Johnson-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse), zusätzlich interstitielle Nephritis und toxische Hepatitis möglich.

c) Febuxostat

Indikationen:

Wie bei Allopurinol, besonders bei Patienten mit Allergie auf Allopurinol oder Niereninsuffizienz (und nicht ausreichender Harnsäuresenkung durch 300 mg Allopurinol).

Wichtige Kontraindikationen:

gleichzeitige Gabe von Azathioprin (wie für Allopurinol).

Wichtiges zur Pharmakologie:

Xanthinoxidase-Hemmer (Urikostatikum) wie Allopurinol, aber andere Molekülstruktur (keine Allergie-Kreuzreaktivität), Elimination vorwiegend hepatisch, Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz nur bei GFR < 30 ml/min notwendig. 120 mg effektiver als 300 mg Allopurinol.

Anwendung:

Start meist 80 mg (optimal wären 20 bis 40 mg) täglich, Steigerung auf 120 mg nach Harnsäure-Zielwert.

d) Benzbromaron

Arzneistoffliste: Benzbromaron A-26.1.1

Indikationen:

Wie bei Allopurinol, wenn Xanthinoxidasehemmer kontraindiziert oder nicht ausreichend effizient.

Wichtige Kontraindikationen:

Erhöhte Harnsäureausscheidung im 24h-Urin, Nephrolithiasis (Harnsäuresteine) oder Kreatinin-Clearance < 50 ml/min.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Benzbromaron fördert die renale Harnsäureausscheidung (Urikosurikum) durch Hemmung rückresorbierender Harnsäuretransporter im Tubulus. Kombination mit Allopurinol möglich. Urikosurika müssen mit ausreichend Flüssigkeit gegeben werden, um der Entstehung von Uratsteinen in der Niere vorzubeugen.

Anwendung:

Meist 20 mg täglich. Fixe Kombinationen mit Allopurinol (100 mg Allopurinol und 20 mg Benzbromaron) im Handel.

43. Osteoporosemedikamente

Allgemeines:

Alle Patienten mit Osteoporose benötigen eine Vitamin-D-Substitution (800–1000 IU täglich oder 20.000 IU wöchentlich bis zweiwöchentlich) und bei nicht ausreichender Zufuhr mit der Nahrung (Milchprodukte Gemüse) eine Kalziumsubstitution. Darüber hinaus gehende Therapien werden nach der DVO-Leitlinie vom Frakturrisiko abhängig gemacht. Unterschieden wird zwischen antiresorptiven (z.B. Bisphosphonate) und osteoanabolen (z.B. Teriparatid) Substanzen. Eine Therapieumstellung sollte in Erwägung gezogen werden bei einerseits einem signifikanten Abfall (5%) der DXA-Knochendichte oder bei zwei oder mehr osteoporotischen Frakturen innerhalb von 3 Jahren unter der Behandlung.

a) Bisphosphonate, englisch bisphosphonates

Arzneistoffliste: Bisphosphonate A-07.2

Substanzen:

Alendronat (Alendronsäure), Ibandronat, Risedronat, Zoledronat

Indikationen:

Postmenopausale und sekundäre Osteoporose; Prophylaxe von Knochenmetastasen

Wichtige Kontraindikationen:

Unbehandelte Hypokalzämie, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Niereninsuffizienz, Ösophagitis bei den oralen Formen

Wichtiges zur Pharmakologie:

Oral nur mäßig resorbiert (chemisch Maschinenwaschmitteln verwandt, daher Gabe nüchtern nur mit Wasser!) oder intravenös verabreicht lagern sich die Substanzen langfristig in den Knochen ein und bringen die aus Monozyten / Makrophagen entstehenden Osteoklasten zum Absterben (Apoptose). Daher kein Rebound-Phänomen nach Absetzen. Knochenzuwachs, Reduktion von Frakturen.

Anwendung:

Orale Bisphosphonate wöchentlich (Alendronat 70 mg, Risedronat 35 mg) bzw. 14-tägig (Risedronat 75 mg), theoretisch auch täglich (Alendronat 10 mg). Parenterale Bisphosphonate jährlich (Zoledronat 4 mg) oder 3-monatlich (Ibandronat 3 mg).

Unerwünschte Wirkungen:

Ösophagitis (→ Einnahme morgens, 30 min. vor Nahrungsaufnahme in aufrechter Körperhaltung), Hypokalzämie, sehr selten Kiefernekrosen (1:100.000), atypische Frakturen bei Langzeitanwendung

b) Denosumab

Arzneistoffliste: Denosumab A-07.4.1

Indikationen:

Postmenopausale und sekundäre Osteoporose

Wichtige Kontraindikationen:

Unbehandelte schwere Hypokalzämie, Wunden im Kieferbereich

Wichtiges zur Pharmakologie:

humaner monoklonaler Antikörper gegen RANK-Liganden (RANKL) der RANK (Rezeptoraktivator des nuclear factor kappa-B) auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen bindet. Durch RANKL-Bindung Hemmung der Formation und Aktivität von Osteoklasten, Knochenzuwachs, Reduktion von Frakturen. Ausgeprägtes Rebound-Phänomen nach Absetzen.

Anwendung:

60 mg alle 6 Monate s.c.

Unerwünschte Wirkungen:

Gliederschmerzen, Hypokalzämie, Kiefernekrosen

c) Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs)

Arzneistoffliste: Raloxifen A-30.9.1

Substanzen: Raloxifen

Indikationen:

Postmenopausale Osteoporose bei Frauen

Wichtige Kontraindikationen:

Prämenopausale Frauen, erhöhtes (unbehandeltes) Thromboserisiko

Wichtiges zur Pharmakologie:

oral aufgenommen stimuliert Raloxifen den Östrogenrezeptor- β (ER β) auf Knochenzellen, blockiert aber gleichzeitig den ER α in Uterus, Mamma und der Hypothalamus-Hypophysenachse. Dadurch Knochenzuwachs, Reduktion von Wirbelkörperfrakturen, Reduktion des Mammakarzinomrisikos.

Anwendung:

60 mg täglich p.o.

Unerwünschte Wirkungen:

thrombembolische Ereignisse, Hitzewallungen, Wadenkrämpfe

d) Östrogene

Arzneistoffliste: ER-Agonisten A-30.5

Substanzen:

Estradiol

Indikationen:

postmenopausale Frauen mit anderen Indikationen für eine Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) mit Östrogenen

Wichtige Kontraindikationen:

Prämenopausale Frauen, erhöhtes (unbehandeltes) Thromboserisiko, erhöhtes Mammakarzinomrisiko

Wichtiges zur Pharmakologie:

Neben den typischen gynäkologischen Effekten haben Östrogene (oral oder transdermal aufgenommen und bei Frauen mit intakter Gebärmutter in der Regel zyklisch mit Progesteron kombiniert) über den Östrogenrezeptor- β (ER β) direkte hemmende Effekte auf Osteoklasten und fördernde Effekte auf Osteoblasten mit nachweisbarer Erhöhung der Knochendichte und Verringerung von Frakturen. Auf Grund der Erhöhung des kardiovaskulären und Mammakarzinom-Risikos wird die HRT heute aber kritisch gesehen.

Anwendung:

0,76–2 mg täglich (zyklisch über 3 Wochen, 1 Woche Pause oder) 25–50 mcg/h TTS

Unerwünschte Wirkungen:

thrombembolische Ereignisse, erhöhtes KHK-Risiko, erhöhtes Mammakarzinomrisiko, Blutungen

e) Teriparatid

Arzneistoffliste: Teriparatid A-24.10.1

Indikationen:

manifeste Osteoporose

Wichtige Kontraindikationen:

Schwere Niereninsuffizienz, Hyperparathyroidismus, Hyperkalzämie, Malignom, Zustand nach Bestrahlung (auch) des Knochens, Schwangerschaft und Stillzeit.

Wichtiges zur Pharmakologie:

Teriparatid ist das wirksame 1-34-Peptid des Parathormons (PTH). Pulsweise (täglich s.c.) verabreicht fördert es die Osteoblasten, im Gegensatz zu den längerfristig erhöhten PTH-Spiegeln beim Hyperparathyroidismus aber wesentlich weniger die Osteoklasten. Wirksamkeit vor Osteoklastenhemmung am besten, aber aus Kostengründen zum Teil erst nach Versagen antiresorptiver Medikamente zugelassen. Deutlicher Knochenzuwachs, Reduktion von Frakturen. Aufgrund von Osteosarkomen im Tiermodell keine Anwendung nach Knochenbestrahlung und zeitliche Begrenzung auf 24 Monate.

Anwendung:

täglich 20 μ g s.c. (nur für 24 Monate zugelassen).

Unerwünschte Wirkungen:

Hyperkalzämie, allergische Reaktionen, Gliederschmerzen.

f) Romosozumab

Indikationen:

manifeste Osteoporose

Wichtige Kontraindikationen:

Z.n. Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Hypokalzämie, Schwangerschaft, Stillzeit

Wichtiges zur Pharmakologie:

humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), gegen Sklerostin. Stärkung des Knochenaufbaus durch gesteigerte Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung ihrer Vorläuferzellen. Zudem Hemmung des Knochenabbaus durch verminderte Expression von RANKL.

Anwendung:

einmal monatlich 210 mg s.c. über einen Zeitraum von 12 Monaten (danach antiresorptive Therapie indiziert).

Unerwünschte Wirkungen:

Nasopharyngitis, Arthralgien, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypokalzämie.

AUTOREN

Bimba Hoyer, Prof. Dr. med.,

Rheumatologie / klinische Immunologie
und Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin,
Klinik für Innere Medizin I, UKSH
Campus Kiel.

→ Kapitel 9.

Christina Gebhardt, Dr. med.,

Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig Maximilians-
Universität München.

→ Kapitel 33, 43.

Christoph Baerwald, Prof. Dr. med.,

Bereich Rheumatologie, Department für
Innere Medizin, Neurologie und
Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig.

→ Kapitel 31, 34, 40, 41.

Gerd Horneff, CA Prof. Dr. med.,

Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios
Kinderklinik Sankt Augustin, Sankt Augustin.

→ Kapitel 10.

Gernot Keyßer, Prof. Dr. med.,

Rheumatologie, Universitätsklinik
und Poliklinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Halle (Saale).

→ Kapitel 2, 13, 14, 42.

Martin Aringer, Prof. Dr. med. univ.,

Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III,
und UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische
Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und Medizinische
Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden.

→ Kapitel 3, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 27, 28, 29, 32, 35.

Martin Feuchtenberger, PD Dr. med.,
InnKlinikum Altötting und Mühldorf,
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München,
und MVZ am InnKlinikum Altötting und Mühldorf
→ Kapitel 4, 5, 6, 7.

Martin Krusche, Dr. med.,
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Rheumatologie und Klinische Immunologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin.
→ Kapitel 19, 22.

Melanie Hagen, Dr. med., BSc,
Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie,
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät der Friedrich
Alexander-Universität Erlangen.
→ Kapitel 1, 36, 37, 38, 39.

Peter Korsten, Dr. med.,
WASOG Sarcoidosis Clinic, Klinik
für Nephrologie und Rheumatologie,
Universitätsmedizin Göttingen, Georg-
August Universität Göttingen.
→ Kapitel 8, 11.

Raoul Bergner, CA Prof. Dr. med.,
Medizinische Klinik A, Klinikum der
Stadt Ludwigshafen.
→ Kapitel 16, 17, 18, 21, 23, 24.

Torsten Witte, Prof. Dr. med.,
Klinik für Immunologie und Rheumatologie der
Medizinischen Hochschule Hannover.
→ Kapitel 26, 30.

INDEX

A

Abatacept

27, 107

Adalimumab

39, 104

Akute Arthritis

48, 55

Alendronat

118

Alendronsäure

118

Allopurinol

51

ANA (Anti-nukleäre Antikörper)

20, 22, 23, 34, 39, 40, 44, 45, 72, 74,
75, 76, 77, 79, 81, 82, 85, 87, 89

Anakinra

43, 45, 46, 105

ANCA

3, 36, 45, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 73, 107

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

3, 56, 64

Anifrolumab

77, 105

Ankylosierende Spondylitis

25

Anti-nukleäre Antikörper (ANA)

20, 22, 23, 34, 39, 40, 44, 45, 72, 74,
75, 76, 77, 79, 81, 82, 85, 87, 89

Anti-Phospholipid-Antikörper

75

Anti-Phospholipid-Syndrom

75, 88

Anti-Synthetase-Syndrom

83, 85

Apremilast

27, 28, 70, 109

Arthritis

3, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29,
30, 31, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48,
49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 62, 65, 66, 68,
71, 72, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 86, 87, 96,
98, 112, 115, 116

Autoantikörper

22, 28, 31, 37, 61, 70, 75, 76, 77, 78,
81, 82, 83, 85, 86, 105

Autoinflammatorische Syndrome

3, 41, 42

axiale Spondyloarthritis

24, 25, 29, 113

Azathioprin

20, 34, 37, 61, 63, 66, 67, 69, 70, 77,
79, 85, 87, 111, 116, 117

B

Baricitinib

108

Bechterew

24, 41, 102

Behçet

3, 42, 56, 70, 109, 115

Belimumab

105

Benzbromaron

117

Biologische DMARDs

104

Bisphosphonate

118

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
19, 20, 22, 23, 26, 28, 29, 31, 39, 40,
52, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 72,
73, 76, 77, 79, 81, 85, 87, 96

Borreliose
54

C

Campylobacter
30

CAPS
42, 45, 105

CED
24, 27, 29, 66, 70, 113

Celecoxib
114

Certolizumab-pegol
104

Chlamydien
30

chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
22, 52, 113

Churg-Strauss
67

Colchicin
3, 42, 43, 51, 53, 70, 115

Colitis ulcerosa
25, 29, 36

Coxibe
3, 29, 92, 113, 114

CPPD
3, 48, 52, 53, 115

CRP
19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 39, 40,
43, 51, 52, 53, 55, 57, 58, 60, 61, 63, 65,
67, 69, 70, 72, 73, 76, 77, 81, 85, 87, 96

Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
45

CT
34, 37, 49, 55, 60, 61, 65, 67, 70, 73, 82, 85,
97

Cyclische citrulierte Peptid (CCP)-Antikörper
19, 20

Cyclophosphamid
20, 34, 63, 66, 67, 69, 70, 73, 77,
79, 80, 82, 85, 110

D

Denosumab
119

Dermatomyositis
3, 74, 83

Dexamethason
112

Diclofenac
113

DMARDs
3, 20, 23, 27, 100, 102, 104, 108, 110

E

Echokardiographie
47, 55, 77, 82, 87, 89

Enteropathische Arthritis
48

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
64, 67

Etanercept
29, 45, 104

Etoricoxib
114

F

Febuxostat

51, 111, 116, 117

Fibromyalgie

3, 48, 71, 98

Filgotinib

108

G

GBM-Vaskulitis

3, 56, 73

Gicht

3, 21, 22, 48, 49, 50, 51, 53, 105, 115, 116

Glomerulonephritis

62, 63, 64, 67, 68, 71, 75, 76

Glukokortikoide

3, 20, 23, 31, 36, 37, 39, 40, 43, 45,
47, 53, 54, 59, 65, 66, 67, 69, 76, 82,
85, 87, 92, 95, 100, 112

Golimumab

104

Granulomatose mit Polyangiitis

64, 67

H

Harnsäure

49, 50, 51, 52, 115, 116, 117

Harnsäuresenker

3, 115

Hautbeteiligung

62, 80, 82, 83

Histologie

34, 35, 36, 37, 64, 66, 67, 69, 88

HLA-B27

25, 26, 28, 29, 30, 31

Hydroxychloroquin

20, 77, 79, 87, 101, 102, 103

I

Ibandronat

118

Ibuprofen

113

IgA-Vaskulitis

3, 56, 68

IgG4-assoziierte Erkrankungen

107

immunmodulierende Basistherapeutika
(DMARDs)

3, 20, 23, 27, 100, 102, 104, 108, 110

Immunsuppression

54, 55, 65, 68, 73, 76, 112

Infliximab

104

Interstitielle Lungenbeteiligung (ILD)

33, 34, 35, 64, 65, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 86

Ixekizumab

106

J

Jak-Inhibitoren

28, 29, 102, 108

Januskinase-Inhibitoren

20

Juvenile idiopathische Arthritiden

3, 39

K

Kalzium

34, 96, 97, 98

Kalzium-Pyrophosphat-Ablagerung (CPPD)

3, 48, 52, 53, 115

Klassifikationskriterien

19, 21, 25, 27, 29, 36, 43, 44, 49, 57,
62, 68, 71, 75, 78, 81, 84, 88, 99

Kollagenosen

3, 23, 74, 78, 79, 80, 83, 101, 102,
107, 110, 111, 112

Komplement

36, 75, 76

Konventionelle DMARDs

102

Kryoglobulinämie

56, 107

L

Leflunomid

20, 27, 28, 34, 66, 103, 108

Leukopenie

36, 75, 110, 111, 116

Lungenbeteiligung

65, 66

Lungenfunktion

82, 87

M

Magnetresonanztomographie (MRT)

20, 21, 22, 25, 26, 28, 31, 37, 60, 61,
65, 67, 85, 89, 94, 97

Methotrexat

20, 23, 27, 28, 34, 37, 66, 77, 79,
80, 82, 85, 87, 102

Methylprednisolon

112

Mikroskopische Polyangiitis

64

Mischkollagenose

3, 74, 86

MMF

77, 82, 85, 111

Monarthritis

29, 54

Mononeuritis multiplex

62, 63, 64

Morbus Bechterew

3, 24, 25, 41, 102

Morbus Behçet

42, 109

Morbus Crohn

25, 29, 36, 42, 106, 112

Morbus Still

39, 41, 42, 43

MPA

56, 64, 65, 111

Mycophenolat-Mofetil

77, 82, 85, 111

Mycophenolensäure

113

N

Naproxen

113

Nephritis

35, 68, 69, 75, 76, 77, 78, 79, 116

NSAR

3, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 34, 39, 51,
53, 69, 92, 100, 113, 114, 115

O

Oligoarthritis

30, 39, 41, 42, 64, 70

Osteoarthritis

3, 91, 93

Osteoporose

3, 95, 96, 97, 112, 118, 119, 120, 121

Osteoporosemedikamente

3, 97, 118

P

PAN

3, 56, 62

Parecoxib

114

Polyarteritis nodosa

56, 62

Polyarthritits

18, 19, 20, 23, 39, 40, 44, 50, 51, 54, 76, 77, 79, 80, 86

Polymyalgia rheumatica

3, 21, 22, 56, 57, 98

Polymyositis

3, 58, 83

Prednisolon

51, 58, 60, 61, 63, 66, 70, 77, 79, 82, 112, 115

Psoriasis

22, 24, 25, 27, 28, 40, 50, 102, 104, 106, 109

Psoriasisarthritis

3, 24, 27, 28, 39, 40

R

Raloxifen

119

Raynaud-Symptomatik

76, 80, 81, 83, 86

Reaktive Arthritis

3, 24, 30

Rheumafaktor

19, 27, 34, 72

Rheumatisches Fieber

3, 47

rheumatoide Arthritis

3, 19, 21, 57, 72, 96, 98, 112

Riesenzellarteritis

56, 58, 61, 105

Risedronat

118

Rituximab

37, 66, 72, 73, 79, 82, 85, 87, 104, 107

Röntgenaufnahme

34

S

Sakroilitis

25, 26, 30, 33

Salmonellen

30, 31

Sarilumab

105

Sarkoidose

3, 33, 34, 102, 104

Schleimhautulzera

64, 75, 76

Schönlein-Henoch

68

Secukinumab

106

septische Arthritis

29, 53, 55

Seronegative rheumatoide Arthritis

3, 21

Seropositive Rheumatoide Arthritis

3, 19

Serositis

42, 43, 45, 46, 75, 76, 77

Sicca-Symptomatik

22, 37

Sjögren-Syndrom

3, 72, 74, 78

Sklerodermie

3, 74, 80, 81, 112

SLE

3, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 86, 87,
88, 89, 101, 103, 104, 105

Sonographie

20, 31, 34, 37, 43, 61, 63

Spondyloarthritiden

3, 24

Spondylitis

26

Spondylitis ankylosans

25, 96

Spondylose und Spondylarthrose

3, 93

Staphylokokken

54

Streptokokken

30, 31, 47, 54

Sulfasalazin

20, 31, 76, 102, 103

Synovitis

20, 39, 40, 57, 86, 87

Systemischer Lupus erythematoses

3, 74, 75

Systemische Sklerose

3, 74, 80, 81, 112

T

Takayasu-Arteritis

56

Targeted synthetic DMARDs

3, 108

Teriparatid

118, 120

TNF-Rezeptor-Assoziiertes Periodisches Syndrom

42

Tocilizumab

60, 61, 82, 105, 106

Tofacitinib

108

TRAPS

42, 45, 105

Triamcinolon

39, 112

Tuberkulose

104

U

Ulzera

62, 63, 75, 76, 80, 81, 82, 114

Upadacitinib

108

Ustekinumab

106

Uveitis

22, 24, 25, 27, 33, 39, 40, 41, 70

V

Vaskulitiden

3, 21, 42, 56, 64, 70, 102, 103, 107, 110, 111,
112

Virusarthritiden

3, 23

Vitamin D

34, 95, 97, 98

X

Xanthinoxidase-Hemmer

117

Y

Yersinien

30

Z

Zoledronat

118



Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)
Wilhelmine-Gernberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

Telefon: +49 30 240 484-70

Telefax: +49 30 240 484-79

E-mail: info@dgrh.de

Web: www.dgrh.de