

## Entzündliche Gelenkerkrankungen – Arthritiden

### Rheumatoide Arthritis (RA)

Die Rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Gelenkerkrankung, die etwa 1 % der Bevölkerung betrifft. Klassischer Weise liegt eine Polyarthritits vor (es sind mehr als 5 Gelenke betroffen), mit überwiegender Beteiligung kleiner Gelenke, insbesondere der Fingergrund- und Mittelgelenke, der Handwurzel und der Handgelenke. Die Wirbelsäule ist selten mit betroffen. Darüber hinaus können die Haut (leukozytoklastische Vaskulitis), die Augen (Hornhautulzera, Skleritis, Sicca-Syndrom/sekundäres Sjögren Syndrom) oder die Lunge (Alveolitis/Lungenfibrose) betroffen sein.

Es kommen auch die sogenannten „Rheumaknoten“ vor, hierbei handelt es sich um Granulome, die an den Streckseiten der Gelenke auftreten, aber auch in der Lunge vorkommen können. Bei der Rheumatoiden Arthritis werden in ca. 60% der Fälle Autoantikörper, sogenannte Rheumafaktoren, oder CCP-Antikörper (Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide) gefunden. 2012 erschienen neue Klassifikationskriterien für die RA:

Gelenkbeteiligung	
Mittlere bzw. große Gelenke	Punkte
1 Gelenk	0
>1 Gelenk nicht symmetrisch	1
>1 Gelenk symmetrisch	1
1-3 kleine Gelenke	2
4-10 kleine Gelenke	3
> 10 Gelenke	5
Serologie	
ACPA und RF negativ	0
Mindestens 1 niedrig-positiv	2
Mindestens 1 Test hoch positiv	3
Dauer der Synovitis	
<6 Wochen	0
>6 Wochen	1
Akutphaseproteine	
CRP und BSG normal	0
CRP oder BSG erhöht	1

## ACR/EULAR Klassifikation 2010

**>5: RA**

Die Rheumatoide Arthritis geht mit einer erhöhten Mortalität (Sterblichkeit) einher. Diese ist vor allem durch eine verfrühte Arteriosklerose (Arterienverkalkung) bedingt. Unbehandelt kommt es bei ungünstigen Verlaufsformen zu Erosionen und typischen Fehlstellungen und Deformitäten der Gelenke. In den letzten Jahrzehnten haben sich die therapeutischen Möglichkeiten dramatisch verbessert, so dass die Prognose der RA deutlich verbessert werden konnte (weniger Erosionen, weniger systemische

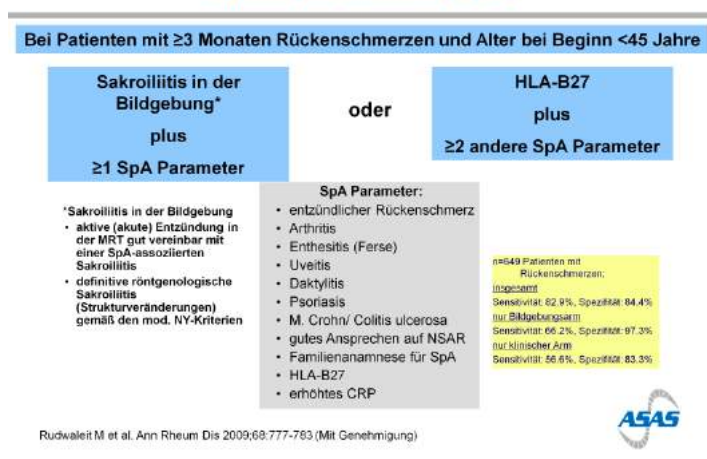
Manifestationen, weniger koronare Herzerkrankung/Herzinfarkte). Zum Einsatz kommen primär die sogenannten „krankheitsmodifizierenden Therapeutika“, auch „DMARD“ (aus dem Englischen „Disease Modifying Antirheumatic Drugs“) genannt, wie Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Methotrexat oder Leflunomid, bei Therapieresistenz gefolgt von Biologika (TNF Antagonisten, T-Zell-Kostimulationsblockern, Interleukin-6 Antagonisten oder B-Zell-Antikörpern, sowie Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK—Inhibitoren)).

## Spondyloarthritis

Dieser Begriff bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, deren häufigster Vertreter die Ankylosierende Spondylitis (AS), früher „Morbus Bechterew“, ist. Ihre Häufigkeit wird, zusammen genommen, ebenfalls auf 1 – 2 % der Bevölkerung geschätzt, wobei es vermutlich eine relativ hohe Dunkelziffer gibt. Diese Arthritiden betreffen vorwiegend das Achsenskelett und führen seltener zu einer peripheren Gelenkbeteiligung. Die gesamte Wirbelsäule kann von den entzündlichen Veränderungen betroffen sein, meist beginnt die Erkrankung an der unteren Lendenwirbelsäule und in den Iliosacralgelenken (Gelenke im Becken). Bei den peripheren Gelenken liegt meist eine asymmetrische Oligoarthritis (weniger als 5 betroffene Gelenke) vor, überwiegend sind größere Gelenke betroffen. Häufig kommen Enthesitiden (Entzündungen der Sehnenansätze) vor, am häufigsten betrifft dies die Achillessehne. Bei der AS steht die Spangenbildung zwischen den Wirbelkörpern mit letztendlicher Versteifung der Wirbelsäule ganz im Vordergrund, bei den anderen Erkrankungen aus dieser Gruppe (enteropathische Arthritiden, undifferenzierte Spondyloarthritis, Arthritis psoriatica) sind derart ausgeprägte knöcherne Versteifungen eher die Ausnahme. Als extraskelettales Vorkommen ist die Uveitis anterior (Iridozyklitis – Entzündung der Iris) am häufigsten. Man unterscheidet heute eine axiale und eine nicht axiale Spondyloarthritis, die Klassifikationskriterien sind im Folgenden dargestellt:

## DIAGNOSE

### ASAS Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)



# DIAGNOSE

## ASAS Klassifikationskriterien für Spondyloarthritis (SpA)

Bei Patienten mit ≥ 3 Monaten Rückenschmerzen und Alter bei Beginn < 45 Jahre	Bei Patienten mit NUR peripheren Symptomen
<b>Sakroilitis in der Bildgebung plus</b> ≥ 1 SpA-Parameter	<b>Arthritis oder Enthesitis oder Daktylitis</b> plus
ODER	≥ 1 SpA-Parameter
<b>HLA-B27 plus</b> ≥ 2 andere SpA- Parameter	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uveitis</li><li>• Psoriasis</li><li>• M. Crohn/ Colitis ulcerosa</li><li>• vorangegangene Infektion</li><li>• HLA-B27</li><li>• Sakroilitis in der Bildgebung</li></ul>
<b>SpA-Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• entzündlicher Rückenschmerz (ERS)</li><li>• Arthritis</li><li>• Enthesitis (Ferse)</li><li>• Uveitis</li><li>• Daktylitis</li><li>• Psoriasis</li><li>• M. Crohn /C. ulcerosa</li><li>• gutes Ansprechen auf NSAR</li><li>• pos. Familienanamnese für SpA</li><li>• HLA-B27</li><li>• erhöhtes CRP</li></ul>	ODER
<small>Sensitivität: 76.5%, Spezifität: 83.3%, n = 975</small>	≥ 2 andere SpA-Kriterien
<small>Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31 (mit Genehmigung)</small>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arthritis</li><li>• Enthesitis</li><li>• Daktylitis</li><li>• ERS jemals</li><li>• pos. Familienanamnese für SpA</li></ul>



Therapeutisch kommen neben nichtsteroidalen Antirheumatika (vorzugsweise Celecoxib, für das eine krankheitsmodifizierende Wirkung gezeigt wurde) und intensiver Physiotherapie auch die TNF Antagonisten, alternativ IL-17 Antagonisten zum Einsatz. Bei ausschließlich peripherer Gelenkbeteiligung ohne Achsenskelettbefall kann auch ein Therapieversuch mit Sulfasalazin unternommen werden.

### Arthritis psoriatica

Die Arthritis psoriatica wird zu den Spondyloarthritis gerechnet. Sie kommt bei Menschen mit einer Psoriasis der Haut („Schuppenflechte“) in ca. 30 % vor, wobei 5 – 15 % der Bevölkerung an einer Psoriasis der Haut leiden. Man unterscheidet verschiedene Verlaufsformen der Psoriasisarthritis (PsorA): die Spondyloarthritis, die Oligoarthritis und die Polyarthritis. Letztere kann durchaus schwer von der rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden sein, wegweisend ist hier der Befall von Endgelenken der Finger und Zehen, der bei der Rheumatoiden Arthritis praktisch nicht vorkommt, sowie die typischen radiologischen Veränderungen bei der PsorA, die jedoch erst in späteren Krankheitsstadien sichtbar werden und eigentlich durch eine frühzeitige Therapie verhindert werden sollen. Auch für die Psoriasisarthritis gibt es Klassifikationskriterien:

# CASPAR KLASSIFIKATIONSKRITERIEN

## Classification of Psoriasis Arthritis Study Group

- Spezifität: 98,7%; Sensitivität: 91,4%

Um PsA zu diagnostizieren, muss eine entzündliche Affektion der Gelenke, Wirbelsäule oder Sehnen vorliegen mit  $\geq 3$  Punkten aus folgenden Kategorien:

		Punkte
1	Bestehende Plaque-Psoriasis (psoriatische Veränderungen der Haut oder der Kopfhaut, diagnostiziert von einem Rheumatologen oder Dermatologen)	2
	Anamnestisch bekannte Psoriasis (Angaben des Patienten, des Hausarztes, eines Dermatologen oder Rheumatologen)	1
	Psoriasis in der Familienanamnese (anamnestisch bekannte Psoriasis bei Verwandten ersten/zweiten Grades nach Angaben des Patienten)	1
2	Psoriatische Nagelveränderungen (Onycholyse, Lochfraß und Hyperkeratose bei aktueller Untersuchung)	1
3	Rheumafaktor negativ (Vorzugsweise mittels ELISA oder Nephelometrie, entsprechend testspezifischer Grenzwerte)	1
4	Entweder bestehende Daktylitis (definiert als Schwellung eines gesamten Fingers) oder anamnestisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen)	1
5	Radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenneubildung (außer Osteophytenbildung) im Röntgenbild der Hände oder Füße	1

Taylor W. et al. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2665-2673

### Undifferenzierte Oligoarthritis/Spondyloarthritis

Die meisten Oligo- und Spondyloarthritis lassen sich leider keiner der oben genannten Erkrankungsbilder zuordnen und werden dann als „undifferenziert“ bezeichnet.

### Reaktive Arthritis

Es handelt sich um eine asymmetrische Oligoarthritis (zwei bis vier Gelenke sind betroffen) oder Spondyloarthritis, die 3-6 Wochen nach einem Infekt der oberen Luftwege, des Darmes oder der Harnwege auftritt, wobei sich viele Patienten an den Infekt nicht explizit erinnern. Typisch sind auch Hautveränderungen („Keratoderma“) und eine Konjunktivitis (Bindehautentzündung am Auge), sowie orale Aphthen (schmerzhafte Entzündung der Schleimhäute). Ein Großteil (ca. 70%) heilt nach 3-6 Wochen, spätestens nach 6 Monaten aus, die übrigen 30% chronifizieren und werden dann ähnlich behandelt, wie die anderen Spondyloarthritis.

### Enteropathische Arthritis

Bezeichnet Oligo- und Spondyloarthritis, die im Rahmen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auftreten. Ca. 5% der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen entwickeln eine enteropathische Arthritis. Die Therapie wird mit dem betreuenden Gastroenterologen gemeinsam durchgeführt.

## Lyme Arthritis/ Arthritis bei Morbus Whipple

Der Begriff Lyme Arthritis stammt vom Ort Lyme in Connecticut in den USA, wo erstmals eine Epidemie von Mon- und Oligoarthritis auftrat, die letztlich auf Zeckenstiche durch mit Borrelien infizierte Zecken verursacht worden war.

Der Morbus Whipple ist eine seltene Erkrankung des Dünndarms, verursacht durch das Bakterium *Trophoeryma whippelii*. Die Symptome treten in verschiedenster Form auf (Fieber, Diarrhoe etc.). Der Nachweis kann ausschließlich durch histologische Untersuchungen erfolgen.

## KRISTALLARTHROPATHIEN (GICHT, CHONDROKALZINOSE, HYDROXYAPATIT-ARTHROPATHIE)

Bei den sogenannten Kristallarthropathien handelt es sich um Mon- oder Oligoarthritis, die durch Kristallablagerungen in den Gelenken ausgelöst werden. Die bekannteste Form ist die Arthritis urica, oder auch Gicht-Arthritis, die durch Harnsäurekristalle ausgelöst wird. Sie werden heute zu den autoinflammatorischen Erkrankungen gerechnet.

## HÄMOCHROMATOSE-ARTHROPATHIE

Die Hämochromatose- Arthropathie (zu hoher Eisengehalt im Dünndarm) ähnelt einer Oligoarthritis (zwei bis vier Gelenke sind von der Arthritis betroffen) bzw. einer schweren erosiven Arthrose (Osteoarthritis).

## Kollagenosen (systemische Autoimmunerkrankungen)

Kollagenosen sind chronisch-entzündliche Bindegewebserkrankungen.

Die natürliche Toleranz des Immunsystems ist gegenüber körpereigenen Strukturen aufgehoben. Verschiedene Organe werden durch Kollagenosen stark beeinträchtigt. Die Symptome sind sehr verschieden. Es gibt verschiedene Formen der Kollagenosen, die wir in unserer Klinik behandeln.

### Sjögren Syndrom

Das Sjögren Syndrom ist die häufigste Kollagenose. Die Symptome sind Mund- und Augentrockenheit, Speicheldrüsenschwellungen kommen vor.

Beim Sjögren Syndrom ist die Häufigkeit von Non-Hodgkin Lymphomen (B-Zell Lymphome) erhöht. Das Sjögren Syndrom geht meist mit dem Vorhandensein von Autoantikörpern einher.

Wichtig für die Diagnose ist neben einer Objektivierung der Mund- und Augentrockenheit vor allem auch der Nachweis einer Sialadenitis (Speicheldrüsenentzündung) in der Bildgebung (zum Beispiel in der Sonografie, MRT oder Szintigraphie) oder mit funktionellen Messungen. Der histologische Nachweis wird aus einer Unterlippenspeicheldrüse geführt und mit dem sogenannten Focus Score quantifiziert.

### Klassifikationskriterien Sjögren Syndrom

## KLASSIFIKATIONSKRITERIEN

### Neue Klassifikationskriterien

#### ● aktuelle europäisch-amerikanische Konsensuskriterien zur Klassifikation des primären Sjögren-Syndroms

- unstimulierter Gesamtspeichel-Test\*1 pathologisch  $\leq 0,1$  mL/Minute (1 Punkt)
- Schirmer-Test pathologisch ( $< 5$  mm in 5 Minuten) (1 Punkt)
- pathologischer Befund in der Lissamingrün- oder Fluoresceinfärbung ( $\geq 5$  im Ocular Staining Score oder  $\geq 4$  im Van Bijsterveld Score) (1 Punkt)
- Autoantikörper-Nachweis: Anti-Ro/SSA (3 Punkte)
- Histologie\*2 – fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score  $\geq 1$  Fokus/4 mm<sup>2</sup>,  
1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm<sup>2</sup> (3 Punkte)

#### ● Diagnose gilt als gesichert bei $\geq 4$ Punkten, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien

- Einschlusskriterien:  
Augen- und/oder Mundtrockenheit seit mindestens 3 Monaten ohne andere Erklärung (z. B. Medikamente, Infektion)
- Ausschlusskriterien:  
Zustand nach Bestrahlung der Kopf-/Halsregion, HIV/Aids, Sarkoidose, aktive Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (PCR-Replikationsrate), Amyloidose, Graft-versus-host-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung

#### ● Bedingung für die Klassifikation als pSS ist das Fehlen jeder weiteren potenziell assoziierten Erkrankung.

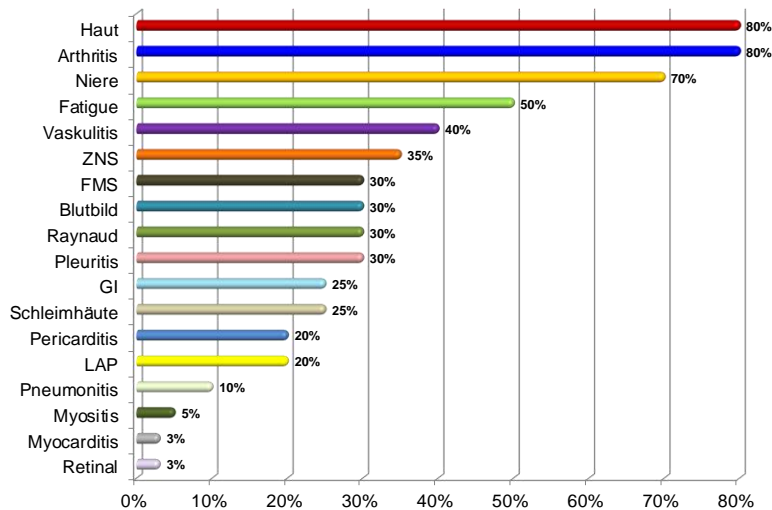
\*1 Der Patient wird gebeten, ruhig zu sitzen, nicht zu sprechen oder zu kauen über 5–15 Minuten; der während der Zeit entstandene Speichel wird in ein Röhrchen überführt und gewogen.

\*2 Biopsie: in Lokalanästhesie durchgeführte Entnahme von 3–5 kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe; Probe in Formalin fixiert und HE-gefärbt; cave: lokale Parästhesien nach Biopsie  
HE, Hämatoxylin-Eosin; PCR, „polymerase chain reaction“

## Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Der SLE ist durch eine Multiorganbeteiligung gekennzeichnet. Die Therapie des SLE richtet sich nach der Schwere der vorliegenden Organmanifestationen. Es gibt verschiedene Grade der Erkrankungen von einer leichten bis schweren Organmanifestation.

### SLE-ORGANBETEILIGUNG



Die Klassifikationskriterien sehen folgendermaßen aus:

## SLE-KLASSIFIKATION

### Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE

#### Voraussetzung:

- ANA (HEp2-IFT)  $\geq$  1:80

#### Außerdem prinzipiell:

- Ein Kriterium wird nicht gewertet, wenn eine andere, wahrscheinlichere Ursache vorliegt (wie z. B. Infektion, NPL, Medikamente, endokrine oder andere autoimmune Erkrankungen).
- Ein Kriterium ist erfüllt, wenn es vorgekommen ist (dokumentiert).
- Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen.
- Es muss mindestens ein Kriterium aktuell vorhanden sein.
- Innerhalb jeder Domäne geht nur der höchste Score in den Gesamtscore ein.

# SLE-KLASSIFIKATION

## Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE

klinische Domänen und Kriterien:		Wichtung	immunologische Domänen und Kriterien:		Wichtung
<b>konstitutionelle Symptome:</b> Fieber		2	<b>Antiphospholipid-Ak:</b>		
<b>Haut:</b>	nicht vernarbende Alopezie	2	aCL > 40 GPL oder	2	
	orale Ulzera	2	aβ2GPI > 40 GPL oder		
	subakut-kutaner oder discoider LE	4	LA +		
	akuter kutaner LE	6			
<b>Arthritis:</b>	Synovitis in ≥ 2 Gelenken oder	6	<b>Complement:</b>		
	Druckschmerz in ≥ 2 Gelenken mit Morgensteife ≥ 30 Minuten			C3 oder C4 vermindert	3
<b>Neurologie:</b>	Delirium	2	C3 und C4 vermindert	4	
	Psychose	3	<b>hochspezifische Auto-Ak:</b>		
	Anfälle	5	a-ds-DNS-Ak	6	
<b>Serositis:</b>	Pleur- oder Perikarderguss	5	a-Sm-Ak	6	
	akute Perikarditis	6	<b>Klassifikation als SLE ≥ 10 Punkte</b>		
<b>Hämatologie:</b>	Leukopenie	3			
	Thrombopenie	4			
	Autoimmunhämolyse	4			
<b>Nieren:</b>	Proteinurie > 0,5 g/24h	4			
	Lupusnephritis (histol.) Typ II, V	8			
	Lupusnephritis (histol.) Typ III, IV	10			

ACR 2017, 5T001 ACR: EULAR/ACR Classification Criteria Update for SLE:  
Martin Aringer, Dresden, Germany, Sindhu Johnson, Toronto, Canada, Karen Costenbader, Boston, USA

Die Therapie des SLE richtet sich nach der Schwere der vorliegenden Organmanifestationen. Bei leichteren Manifestationen oder als Zusatzmedikation bei allen Patienten kommt Hydroxychloroquin in Frage, bei schwereren Manifestationen Azathioprin, bei Nierenbeteiligung auch Mycophenolat zum Einsatz. Schwerste Manifestationen wie eine ZNS Vaskulitis oder auch eine schwere Nierenbeteiligung werden ggf. mit Cyclophosphamid nach dem EURO-Lupus Schema (intravenös) behandelt. In therapieresistenten milderen Fällen (zum Beispiel bei Hautveränderungen und Arthritiden) kann Belimumab, ein monoklonaler Antikörper gegen BAFF eingesetzt werden.



## Systemsklerose

Die Systemsklerose wurde früher auch als Sklerodermie bezeichnet. Die Bezeichnung rührt von der Mitbeteiligung der Haut (Hautfibrose).

Es sind die Organbeteiligungen wie Lungenfibrose, pulmonal-arterielle Hypertonie (erhöhter Blutdruck), Myocarditis (Erkrankung des Herzmuskels) oder Nierenbeteiligung (renale Krise), die das Gesamtüberleben beeinträchtigen. Auch eine Beteiligung des Verdauungstraktes ist nicht selten.

Symptome der Systemsklerose:

- „Trikolore-Phänomen“: blau-weiß-rot Werden der Finger und/oder Zehen
- Ulzerationen der Fingerkuppen (Geschwüre) oder Kalzifikationen (Einlagerung von Kalziumsalzen im Gewebe)
- Durch Hautfibrose treten Symptome, wie spitze Nase, dem so genannten „Tabaksbeutelmund“, einer Behinderung der Mundöffnung, Sklerose des Zungenbändchens sowie Versteifung der Gelenke auf.

Man unterscheidet bei der Systemsklerose je nach Hautbefallsmuster eine limitiert kutane und eine diffus kutane Verlaufsform. Bei der limitiert kutanen Verlaufsform ist die Haut des Gesichtes, der Hände und Unterarme und der Füße sowie Unterschenkel betroffen. Sobald auch der Körperstamm, Oberarme und Oberschenkel betroffen sind, spricht man von einer diffus kutanen Form.

Die limitiert kutane Form ist mit Antikörpern gegen Zentromere assoziiert, die diffus kutane mit Antikörpern gegen Topoisomerase I (SCL 70). Diese Unterscheidung ist von prognostischer Relevanz, denn die Häufigkeit bestimmter Organbeteiligungen ist, je nach Hautbefall, unterschiedlich. Letztlich führt die diffus kutane Verlaufsform schneller zur schwereren Organbeteiligungen wie der Lungenfibrose und ist deshalb etwas ungünstiger. Therapeutisch werden, je nach Schwere der Erkrankung und Manifestation ACE Hemmer, Methotrexat, Mycophenolat oder Cyclophosphamid eingesetzt, zu einigen Biologika laufen aktuell Studien (Tocilizumab, Rituximab). Bei pulmonal arterieller Hypertonie kommen Endothelin Antagonisten und Phosphodiesterase Hemmer (Sildenafil, Tadalafil) sowie Prostaglandine zum Einsatz, bei digitalen Ulzera Prostaglandine intravenös. Ultima ratio bei schweren, therapierefraktären Verläufen ist die Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport.

Bei einer diagnostizierten Systemsklerose ist es wichtig im weiteren Verlauf Kontrolluntersuchungen bzw. eine regelmäßige standardisierte „Ausbreitungsdiagnostik“ durchzuführen. Hier wird in halbjährlichen Abständen eine Lungenfunktion mit Diffusionskapazität, eine Echokardiographie, ein 6-Minuten-Gehtest empfohlen, ggf. je nach Befunden auch ein HR CT (high resolution computed tomography) der Lunge. Bei entsprechender Symptomatik ebenfalls Durchführung eines Ösophagusbreischlucks und einer Ösophagogastroduodenoskopie. Der Hautscore (modifizierter Rodnan Skinscore) sollte regelmäßig bestimmt werden, ebenso sollten regelmäßige Blutdruckmessungen erfolgen (Hypertonie als Frühzeichen einer renalen Krise) und der Urin bezüglich einer neu auftretenden Proteinurie untersucht werden. Bei Verdacht auf die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie in der Echokardiographie sollte eine weiterführende Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter erfolgen. Seit kurzem werden auch regelmäßige Elektrokardiografien und Langzeit-EKGs empfohlen, um frühzeitig eine kardiale Beteiligung (Blockbilder, Rhythmusstörungen) zu erfassen. Hier ist auch die laborchemische Bestimmung von NT-pro BNP und Troponin hilfreich. Die Kapillarmikroskopie ist sowohl für die Frühdiagnose, als auch für die Abschätzung der Prognose bzw. des Stadiums der Systemsklerose wichtig, hier wird ein frühes von einem

aktiven und einem späten Muster unterschieden. Die Systemsklerose ist gehäuft mit Malignomen wie Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen oder Plasmazytomen assoziiert. 2014 erschienen neue Klassifikationskriterien für die Systemsklerose:

## SSc - KLASSIFIKATION

Symptom	Subsymptom	Score
Hautverdickung der Finger beider Hände bis proximal der MCP Gelenke (suffizientes Kriterium)		9
Hautverdickung der Finger (es zählt nur der höhere Score)	"Puffy" Finger (Sklerödem der Finger)	2
	Sklerodaktylie der Finger (distal der MCP Gelenke aber proximal der IP Gelenke)	4
Fingerspitzenläsionen (nur den höheren Score zählen)	Digitale Kuppen-Ulzera	2
	Eingedellte Narben der Fingerkuppen	3
Teleangiektasien		2
Pathologische Nagelfalzkapillaren		2
PAH oder ILD (maximaler Score = 2)	PAH	2
	ILD	2
Raynaud Phänomen		3
SSc assoziierte Auto AK (antizentromer, anti-Topoisomerase I, anti-RNA-Polymerase III)		3

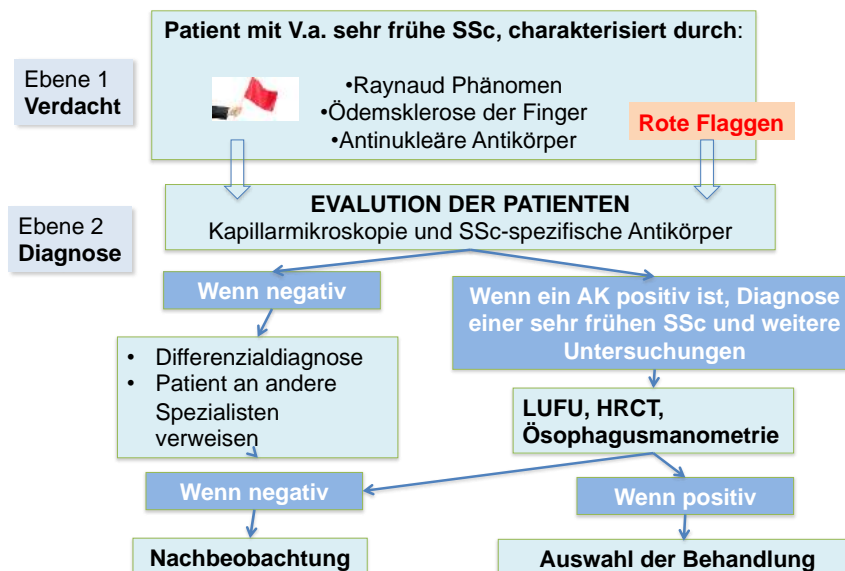
>=9 definitiv SSc

Van den Hoogen et al. 2013 Classification Criteria for SSc AR 2013; 65:2737-47

Für die frühe Diagnose der Systemsklerose wurden ebenfalls Kriterien aufgestellt:

(VEDOSS, Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis)

## SSc FRÜHDIAGNOSE



Avouac J et al., ARD 2011; 70:476-81

### Mischkollagenose (M. Sharp)

Bei der Mischkollagenose liegt ein klinisches Mischbild aus den Kollagenosen Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Systemsklerose (SSc) vor. Es wird abhängig von auftretenden Symptomen ein adäquates Behandlungsverfahren gewählt.

### Dermatomyositis, Polymyositis

Die Dermatomyositis ist durch typische Hautveränderungen („heliotropes Exanthem“, „Gottron'sche Papeln“) gekennzeichnet. Muskelschmerzen oder Muskelschwäche sind eher selten. Der Nachweis der Myositis erfolgt in der Bildgebung mittels MRT, neurophysiologisch können pathologische Potenziale in der Elektromyografie nachgewiesen werden. Die Biopsie zum histologischen Nachweis der Myositis sollte nach Möglichkeit dort erfolgen, wo in der Bildgebung oder in der Elektromyografie pathologische Befunde erhoben wurden.

Im Gegensatz zur Polymyositis gibt es bei der Dermatomyositis keine spezifischen Autoantikörper. Bei der Polymyositis fehlen die Hautveränderungen, ansonsten ist das Krankheitsbild der Dermatomyositis sehr ähnlich. Allerdings finden sich hier in ca. 60% der Fälle spezifische Autoantikörper, die auch mit bestimmten Organbeteiligungen assoziiert sind. So gibt es zum Beispiel die sogenannten Antisynthetase-Antikörper (Jo1, Mi2 etc.), bei deren Nachweis zum Beispiel häufig eine Lungenbeteiligung (Alveolitis, Fibrose) oder eine kardiale Beteiligung vorkommen. Histologisch kann man in manchen Fällen die Dermatomyositis von der Polymyositis unterscheiden, bei der Dermatomyositis befindet sich das entzündliche Infiltrat hauptsächlich im Gefäß-Nervenbündel, bei der Polymyositis zwischen den Muskelfibrillen. Die wesentlichste Differenzialdiagnose zu diesen entzündlichen Myopathien ist die Einschlusskörperchenmyositis. Diese befällt primär distale Muskelgruppen, beginnt eher schleichend und zeigt histologisch bzw. elektronenmikroskopisch typische Veränderungen.

Die Dermatomyositis ist in bis zu 30% der Fälle mit Malignomen assoziiert, die Polymyositis in bis zu 15%. Am häufigsten sind hier gynäkologische Tumore oder Bronchialkarzinome.

Die Therapie der Poly- oder Dermatomyositis besteht aus Glukokortikosteroiden, kombiniert mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat. In therapierefraktären oder Fällen mit schwerer Lungen- oder kardialer Beteiligung werden auch Immunglobuline oder Cyclophosphamid eingesetzt, zu therapierefraktären Einzelfällen liegen auch positive Erfahrungen mit Rituximab vor.

Für die inflammatorische Myopathien gelten folgende diagnostische Kriterien:

<https://www.dgn.org/leitlinien/3011-ll-69-ll-myositissyndrome>

**Tabelle 2: Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, NM, DM und IBM (Teil 1)**

Merkmale	PM	DM	IBM	NM
Frauen : Männer	2:1	2:1	1:3	1:1
Erkrankungsalter	> 18 Jahre	5–15 und 45 bis 65 Jahre	> 45 Jahre	> 18 Jahre
Verlauf	akut – subakut	akut – subakut	chronisch > 12 Monate	akut – subakut
Hautveränderungen	nein	ja	nein	nein
Paresen	proximal > distal symmetrisch	proximal > distal symmetrisch	proximal = distal asymmetrisch, Prädilektion: Kniestrecker ≥ Hüftbeuger und/oder Fingerbeuger ≥ Schulterabduktoren	proximal > distal symmetrisch
Muskelschmerzen	(+)	+	(+)	+
Muskelatrophien	+	(+)	++	+
EMG	Myopathisch	myopathisch	myopathisch und neurogen	myopathisch
CK	bis 50x	normal bis 50x	normal bis < 15x	bis 50x
Muskelbiopsie	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Nekrosen in einzelnen Fasern <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> perimysiale und perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus vorwiegend Lymphozyten <u>Gefäße:</u> Komplementablagerung um Kapillaren <u>Muskelfasern:</u> perifaszikuläre Atrophie, Nekrosen betreffen kleine Fasergruppen <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> endomysiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Myodegeneration mit Faseratrophien, geränderten Vakuolen („rimmed vacuols“) und eosinophilen Einschlüssen <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> sekundäre Makrophageninfiltration, keine wesentliche T-Zell-Infiltration <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> ausgedehnte Nekrosen <u>Bindegewebe:</u> -

**Tabelle 2: Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, NM, DM und IBM (Teil 2)**

Merkmale	PM	DM	IBM	NM
Immunhistologie	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4 T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8 T-Zellen in MHC-I exprimierende intakte Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> MHC-I ubiquitär <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> CD20 B-Zellen, Makrophagen, CD4 T-Zellen <u>Gefäße:</u> Komplementablagerungen <u>Muskelfasern:</u> MHC-I perifaszikulär <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> CD8 > CD4 T-Zellen, Makrophagen, Assoziation und Invasion von CD8 T-Zellen in MHC-I exprimierende intakte Muskelfasern <u>Gefäße:</u> - <u>Muskelfasern:</u> MHC-I ubiquitär, Amyloid-β und andere Neurodegenerations-assoziierte Proteine <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> Makrophagen <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -
Elektronenmikroskopie	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> tubulovesikuläre Einschlüsse im Gefäßendothel <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> Tubulofilamente (15–18 nm)/Fibrillen im Sarkoplasma und in Kernen, autophagische Vakuolen <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -	<u>Infiltrate:</u> - <u>Muskelfasern:</u> - <u>Gefäße:</u> - <u>Bindegewebe:</u> -
Assoziierte Probleme	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, (Malignom selten), andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Myokarditis, interstitielle Lungenerkrankung, Malignom, Vaskulitis, andere Systemerkrankung (Kollagenose)	Neuropathie (mild, sensibel)	Myositis kann Statin-induziert sein; Malignom, andere Systemerkrankung (Kollagenose), SRP- und HMGR Antikörper oft positiv
Ansprechen auf Immuntherapie	ja	ja	nicht oder minimal bzw. nur zeitweise	meistens ja

## Überlappungssyndrome („Overlap“)

Von Überlappungssyndromen spricht man, wenn Symptome von zwei oder mehr entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen bei Ihnen diagnostiziert werden.

Die für die Mischkollagenose spezifischen U1RNP Antikörper fehlen. Am häufigsten ist die Überlappung zwischen Rheumatoider Arthritis und SLE sowie die zwischen Sjögren Syndrom und Rheumatoider Arthritis bzw. anderen Kollagenosen.

## Vaskulitiden

Eine Vaskulitis (Mehrzahl: Vaskulitiden) ist eine Entzündung der Blutgefäße.

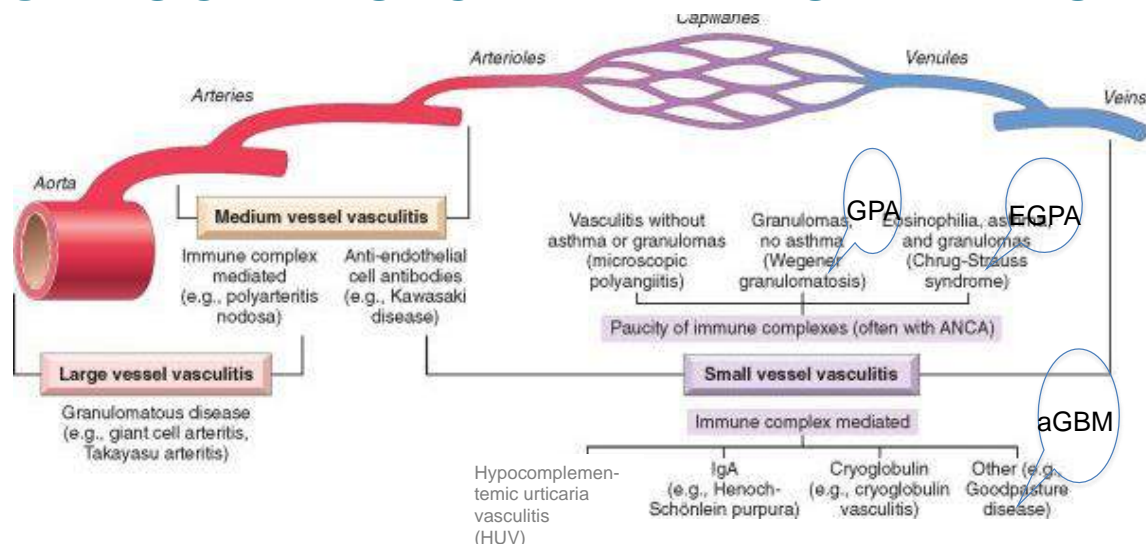
Je nachdem, welche Blutgefäße in welchem Organ von der Krankheit befallen sind, ist das Beschwerdebild ganz unterschiedlich. Manchmal sind nur die großen Blutgefäße betroffen, manchmal nur die ganz kleinen. Bei manchen schwillt die Gefäßinnenhaut an, so dass ein vollständiger Verschluss droht.

Man unterscheidet primäre Vaskulitisformen, die allein auftreten, und sekundäre, die nur im Gefolge einer anderen Krankheit zu beobachten sind.

Vaskulitiden treten bei Menschen aller Altersgruppen auf. Auf Grund der vielfältigen Organbeteiligungen sind auch die Zeichen einer Vaskulitis vielfältig.

2012 erschien die neue Chapel Hill Konsensus Nomenklatur für die Vaskulitiden, die einigen neue Krankheitsbezeichnungen und Entitäten beinhaltet:

## ÜBERSICHT NEUE CHAPEL HILL NOMENKLATUR



**Vaskulitis variabler Gefäße (VAV):** M. Behcet, Cogan Syndrom

**Einzelorganvaskulitis (SOV):** Kutane leukozytoklastische Angiitis, kutane Arteriitis, primäre ZNS Vaskulitis, isolierte Aortitis

**Vaskulitis assoziiert mit Systemerkrankungen:** Lupus Vaskulitis, Rheumatoide Vaskulitis, Vaskulitis bei Sarkoidose

**Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie:** Hepatitis C assoziierte CV, Hepatitis B assoziierte Vaskulitis, Syphilis-assozierte Aortitis, Serumkrankheits-assozierte Immunkomplexvaskulitis, Medikamentenassozierte IC Vaskulitis und ANCA-Vaskulitis, Malignom-assozierte Vaskulitis

## VASKULITDEN DER GROSSEN GEFÄSSE

### POLYMYALGIA RHEUMATICA

Für die Polymyalgia rheumatica wurden 2012 neue Klassifikationskriterien erstellt, die auch die sonographischen Befunde mit beinhalten:

## PMR - ACR KRITERIEN (2012)

Conditio sine qua non: > 50 Jahre, bilaterale  
Schulterschmerzen, erhöhtes CRP oder BSG

**Table 6** PMR classification criteria scoring algorithm—required criteria: age 50 years or older, bilateral shoulder aching and abnormal CRP and/or ESR\*

	Points without US (0–6)	Points with US† (0–8)
Morning stiffness duration >45 min	2	2
Hip pain or limited range of motion	1	1
Absence of RF or ACPA	2	2
Absence of other joint involvement	1	1
At least one shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and at least one hip with synovitis and/or trochanteric bursitis	Not applicable	1
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis or glenohumeral synovitis	Not applicable	1

\*A score of 4 or more is categorised as PMR in the algorithm without US and a score of 5 or more is categorised as PMR in the algorithm with US.

†Optional ultrasound criteria.

ACPA, anticitrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; PMR, polymyalgia rheumatica; RF, rheumatoid factor; US, ultrasound.

**Score von 4 oder höher ohne, 5 oder höher mit US = PMR**

*Ann Rheum Dis* 2012;71:484–492. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200329

Betroffen sind von der Erkrankung Menschen oberhalb des 50. Lebensjahres, typischer Weise bestehen neben den Schulter- und/oder Beinschmerzen auch eine Allgemeinsymptomatik mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust. Fieber kommt ebenso bei dem Krankheitsbild vor, wie hohe serologische Entzündungszeichen.

In ca. 30%-50% besteht eine Überlappung mit der sogenannten Vaskulitis der großen Gefäße/Riesenzellarteriitis. Es gibt eine saisonale Häufung in Erkältungszeiten (Frühjahr und Herbst), sodass eine Beteiligung verschiedener Erreger (Bakterien und Viren) in der Entstehung der Erkrankung diskutiert wird.

Die Therapie besteht in erster Linie aus Glukokortikosteroiden, die ggf. mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat kombiniert werden. Eine Therapierefraktärität, das heißt, ein Wiederanstieg der serologischen Entzündungsparameter während der Steroidreduktion, oder das Wiederauftreten klinischer Symptome, bevor die angestrebte Erhaltungsdosis von 5 mg Prednisolonäquivalent erreicht ist, sollte an das Vorliegen einer zusätzlichen Großgefäßvaskulitis denken lassen, und Grund für weitere diagnostische Maßnahmen (Sonografie, MRT-Angio, ggf- PET-CT) sein, da die Therapie dann aggressiver gestaltet werden muss.

### VASKULITIS DER GROSSEN GEFÄSSE/RIESENZELLARTERIITIS

Diese betrifft die großen und mittleren Arterien, gerade im Fall des gleichzeitigen Vorhandenseins einer Polymyalgia rheumatica ist oft die Aorta (Hauptschlagader) mit oder ohne ihre direkt abgehenden Gefäße betroffen. Häufigstes Symptom hierbei ist der Schläfenkopfschmerz, gefolgt von Schmerzen beim Kauen („Kauschmerz“) Schmerzen in anderen Bereichen der Kopfgefäße („Schwartenkopfschmerz“). Gefürchtetste Komplikation ist die Erblindung durch Befall der Arteria ophthalmica, die den Sehnerv

versorgt. Warnsignale hierfür sind neben dem Schläfenkopfschmerz und der Amaurosis fugax (, d.h. vorübergehende völlige Erblindung) auch der Kauschmerz.

Die Ausbreitungsdiagnostik kann mittels Ultraschall, Angio-MRT oder PET-CT erfolgen. Im Bereich der Temporalarterie kann ein sogenanntes „Halo-Zeichen“ im Ultraschall gesehen werden. Eine Biopsie ist nach wie vor der Goldstandard, um die Riesenzellerarteriitis in diesem Bereich histopathologisch nachzuweisen, man kann den Biopsieort mit den sonografischen Befunden gut steuern. Typische laborchemische Befunde wie Autoantikörper gibt es nicht, meist (in 95%) sind erhöhte serologische Entzündungsparameter (BSG, CRP) vorhanden, ein erhöhtes Fibrinogen gilt als sensitivster Marker einer Entzündungsaktivität bei der Großgefäßvaskulitis. Therapeutisch wird hier häufig neben den Glukokortikosteroiden (in höheren Dosierungen) auch gleich ein steroidsparendes Immunsuppressivum wie Methotrexat oder Azathioprin eingesetzt, bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen kommen Cyclophosphamid, oder (außerhalb der aktuellen Zulassung) Tocilizumab oder Rituximab zum Einsatz.

Vorläufige neue Klassifikationskriterien der RZA

## RZA-KLASSIFIKATION



<b>Draft Giant Cell Arteritis Classification Criteria</b>																															
<b>Inclusion Criteria: The following must be met to be considered for classification</b>																															
<input type="checkbox"/> Diagnosis of vasculitis <input type="checkbox"/> ≥ 40 years of age at time of diagnosis																															
<b>Criteria: ≥ 6 points meets threshold for classification</b>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Clinical Features</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Morning stiffness in shoulders or neck</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>Sudden visual loss</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>Jaw or tongue claudication</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>New temporal headache</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <td>Scalp tenderness</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table>	Clinical Features		Morning stiffness in shoulders or neck	+2	Sudden visual loss	+2	Jaw or tongue claudication	+2	New temporal headache	+2	Scalp tenderness	+2	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Findings</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ESR ≥ 50mm/hour or CRP ≥10mg/L</td> <td>+3</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Temporal Artery Biopsy (select one)</th> </tr> <tr> <td>Definite vasculitis</td> <td>+5</td> </tr> <tr> <td>Possible vasculitis</td> <td>+2</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Imaging Findings</th> </tr> <tr> <td>Temporal artery halo sign (US)</td> <td>+5</td> </tr> <tr> <td>Bilateral axillary involvement</td> <td>+3</td> </tr> <tr> <td>FDG-PET activity throughout aorta</td> <td>+3</td> </tr> </tbody> </table>	Laboratory Findings		ESR ≥ 50mm/hour or CRP ≥10mg/L	+3	Temporal Artery Biopsy (select one)		Definite vasculitis	+5	Possible vasculitis	+2	Imaging Findings		Temporal artery halo sign (US)	+5	Bilateral axillary involvement	+3	FDG-PET activity throughout aorta	+3
Clinical Features																															
Morning stiffness in shoulders or neck	+2																														
Sudden visual loss	+2																														
Jaw or tongue claudication	+2																														
New temporal headache	+2																														
Scalp tenderness	+2																														
Laboratory Findings																															
ESR ≥ 50mm/hour or CRP ≥10mg/L	+3																														
Temporal Artery Biopsy (select one)																															
Definite vasculitis	+5																														
Possible vasculitis	+2																														
Imaging Findings																															
Temporal artery halo sign (US)	+5																														
Bilateral axillary involvement	+3																														
FDG-PET activity throughout aorta	+3																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Temporal Artery Exam Findings</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Reduced pulse, 'cord-like', or tenderness</td> <td>+1</td> </tr> </tbody> </table>	Temporal Artery Exam Findings		Reduced pulse, 'cord-like', or tenderness	+1																											
Temporal Artery Exam Findings																															
Reduced pulse, 'cord-like', or tenderness	+1																														

ACR Meeting 2018: 5T116Suppiah R, Ponte C, Grayson P C Updated Classification Criteria for the Large Vessel Vasculitis: Draft Giant Cell Arteritis Classification Criteria

## TAKAYASU ARTERIITIS

Die Takayasu Arteriitis, benannt nach dem Japanischer Ophthalmologen Takayasu, ist der Vaskulitis der großen Gefäße des älteren Patienten sehr ähnlich, weist allerdings bei gleichen histopathologischen Befunden ein etwas anderes Befallsmuster auf, mit Betonung der Aorta und der von ihr abgehenden Gefäße und im Vordergrund stehenden Stenosierungen (Symptom: „Schaufensterkrankheit, Claudicatio“). Definitionsgemäß bezeichnet man die Großgefäßvaskulitis bei Patienten unterhalb des 50. Lebensjahres als Takayasu Arteriitis.

## Vorläufige neue Klassifikationskriterien der TA

### TA-KLASSIFIKATION



Draft Takayasu's Arteritis Classification Criteria	
Inclusion Criteria: The following must be met to be considered for classification	
<input type="checkbox"/> Diagnosis of vasculitis <input type="checkbox"/> ≤ 50 years of age at diagnosis <input type="checkbox"/> Evidence of vasculitis on imaging	
Criteria: ≥ 5 points meets threshold for classification	
<b>Clinical Features</b>	<b>Angiographic and Ultrasound Findings</b>
Female sex	Number of affected arteries (select one):
Angina or ischemic cardiac pain attributable to vasculitis	One artery +1
Arm or leg claudication	Two arteries +2
	Three or more arteries +3
<b>Vascular Exam Findings</b>	Vasculitis affecting paired branch arteries +1
Arterial bruit	Abdominal aorta involvement with renal or mesenteric involvement +3
Reduced pulse in upper extremity	
Carotid – reduced pulse or tenderness	
SBP difference in arms ≥ 20mmHg	

ACR 2018: 5T116 Suppiah R, Ponte C, Grayson PC. Updated Classification Criteria for the Large Vessel Vasculitis: Draft Takayasu Arteritis Classification Criteria

### VASKULITIDEN DER MITTLEREN GEFÄSSE

Hier ist vor allem die Polyarteriitis nodosa (PAN) zu nennen, bei der multiple Aneurysmata und Stenosen vor allem der mesenterialen Arterien auftreten und bei angiographischer Darstellung wegweisend für die Diagnose sind. Klinisch kann das Bild mannigfaltig sein, am häufigsten kommen Polyneuropathien und Neuritiden, Hautveränderungen (kutane PAN), Arthralgien und Arthritiden vor.

Die PAN ist relativ selten. Es besteht in 15% bis 30% der Fälle eine Assoziation mit einer chronischen Hepatitis B Infektion im Sinne einer immunkomplexvermittelten Vaskulitis.



## ANCA ASSOZIIERTE VASKULITIDEN DER KLEINEN GEFÄSSE (AAV)

Neue, noch vorläufige Klassifikationskriterien der AAV

### AAV neue Klassifikationskriterien

Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	Microscopic polyangiitis (MPA)	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)
Blood nasal discharge, ulcers, crusting, congestion or blockage, or septal defect/perforation+3 Cartilagenous involvement*+2	Pauci-immune glomerulonephritis+3	Obstructive airways diseases+3  Nasal polyps+3
Conductive or sensorineural hearing loss+1 Pauci-immune glomerulonephritis+1 cANCA or PR3-antibody+5	Bloody nasal discharge, ulcers, crusting, congestion or blockage, septal defect/perforation -3 pANCA or MPO-antibody positive+6 Fibrosis or ILD on chest imaging+3 cANCA or PR3-antibody -1	Mononeuritis multiplex or motor neuropathy+1 Eosinophil count $\geq 1 \times 10^9/L$ +5 Extravascular eosinophilic predominant inflammation/ eosinophils in bone marrow +2
pANCA or MPO-antibody -1  Eosinophil count $\geq 1 \times 10^9/L$ -4 Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy+2 Nodules, mass, cavitation on chest imaging+2 Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/ paranasal sinuses on imaging +1	Eosinophil count $\geq 1 \times 10^9/L$ -4	cANCA or PR3-antibody -3 Microscopic haematuria -1
<b>Total score of <math>\geq 5</math> is needed for classification</b> Sensitivity 93%, Specificity 94%	<b>Total score of <math>\geq 6</math> is needed for classification</b> Sensitivity 87%, Specificity 96%)	<b>Total score of <math>\geq 5</math> is needed for classification</b> Sensitivity 88%, Specificity 98%

### GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS (nach Friedrich Wegener, kurz GPA)

Diese Erkrankung wurde nach dem deutschen Pathologen Friedrich Wegener benannt (1907 bis 1990, Lübeck). Seit einigen Jahren wird die Erkrankung als Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener), Abkürzung: GPA- bezeichnet.

Die diversen Organmanifestationen kommen in unterschiedlicher Häufigkeit vor, es ist der HNO-Trakt betroffen.

Die diversen Organmanifestationen kommen in unterschiedlicher Häufigkeit vor, am häufigsten ist die sogenannte „Kopfklinik“, also eine blutig-borkige Rhinitis mit Sinusitis, ggf. auch Mastoiditis mit Hypakusis, gefolgt von der pulmonalen Beteiligung mit Granulomen oder Hämorrhagien. Gefürchtet ist die in etwa der Hälfte der Fälle auftretende rapid progressive Glomerulonephritis, die unbehandelt zur terminalen

(dialysepflichtigen) Niereninsuffizienz führt. Arthritiden und neurologische Manifestationen kommen ebenfalls bei mehr als der Hälfte der Patienten vor.

Man unterscheidet, je nach vorhandener klinischer Symptomatik, 3 Untergruppen respektive Schweregrade der GPA mit unterschiedlichen prognostischen Aussichten und therapeutischen Konsequenzen:

## ORGANMANIFESTATIONEN

**Tab. 2** Häufigkeit der Organbeteiligungen bei GPA. (Nach [16])

Organbeteiligung	Häufigkeit (%)
HNO-Trakt (Rhinitis, (granulomatöse) Sinusitis, auch mit Perforation (z. B. in die Orbita), subglottische Stenose)	91
Lunge (pulmonale Granulome, Infiltrate, alveoläre Hämorrhagie, Alveolitiden (neutrophil/lymphozytär), Tracheobronchitis)	62
Niere (nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis)	50
Herz (Perikarderguss, Myokarditis)	5
Haut (Purpura, Ulzera, akrale Nekrosen)	20
Peripheres Nervensystem (periphere sensomotorische Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex, Hirnnervenparesen Nn. III–XII)	40
Auge (Konjunktivitis, Episkleritis, Keratitis)	28
Gelenke (Arthralgien, Arthritiden)	62
Hirn [zerebrale Kleingefäßvaskulitis, (Pachy-)Meningitis, entzündliches Liquorsyndrom, Neuritis N. optici]	10
Gastrointestinaltrakt (intestinale Vaskulitis mit Ulzera, Blutungen, Perforationen, Milzinfarkte, Vaskulitis der Gallenblase)	2

Reinhold-Keller Z Rheumatol 9 2012

## KRANKHEITSTADIEN

**Tab. 1** Krankheitsstadien der GPA. (Nach EULAR [12])

Klinische Subgruppe	Systemische Vasculitis außerhalb von HNO-Trakt und Lunge	Bedrohte Organfunktion	Weitere Charakteristika	Serumkreatinin (µmol/l)
Lokalisiert	Nein	Nein	Keine B-Symptome, ANCA in der Regel negativ <sup>a</sup>	Normal
Frühsystemisch	Ja	Nein	B-Symptome, ANCA negativ oder positiv	<120
Generalisiert	Ja	Ja	ANCA positiv	<500
Schwer	Ja	Organversagen	ANCA positiv	>500
Refraktär	Ja	Ja	Standardtherapie nicht erfolgreich	Jedes

Dies ist die Definition der EULAR. Nach neuen Kohortenstudien sind ca. 50% der lokalisierten Patienten ANCA-positiv [15].

Reinhold-Keller Z Rheumatol 9 2012

Therapeutisch würde man im lokalisierten Stadium Cotrimoxazol, niedrig dosierte Steroide und Methotrexat einsetzen, im frühsystemischen Stadium Steroide und Methotrexat oder Leflunomid, im generalisierten Stadium Cyclophosphamid und Steroide, alternativ Rituximab. Im schweren Stadium kommt zusätzlich eine Plasmapherese in Betracht. Die refraktären Verläufe werden ebenfalls einer aggressiveren Therapie zugeführt.

Das Therapieansprechen wird dann unter anderem anhand der unten aufgeführten Aktivitätsstadien beurteilt, und je nach Symptomatik und Vortherapie wieder wie oben angeführt behandelt.

## Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Die MPA ist in 80% der Fälle mit Antikörpern gegen Myeloperoxidase (MPO-ANCA, in der Immunfluoreszenz p-ANCA) assoziiert. Die MPA ist klassischer Weise eine Kombination aus pulmonaler Beteiligung (Alveolitis) und Nierenbeteiligung (rapid progressive Glomerulonephritis). Die Therapie entspricht derjenigen der GPA.

## Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) – früher: Churg-Strauss Syndrom

Im Gegensatz zu den anderen ANCA assoziierten Vaskulitiden lassen sich die ANCA hier nur in einer Minderheit der Patienten nachweisen. Letztlich sind die klinischen Kriterien (siehe Anfang des Kapitels) für die Diagnose entscheidend. Von Seiten der Organmanifestationen ist hier häufig auch das Herz und das periphere Nervensystem betroffen. Leitsymptom ist die pulmonale, fluktoierende Infiltration und das Asthma bzw. rez. Sinusitiden in der Vorgeschichte. Therapeutisch gibt es einen wesentlichen Unterschied zu den anderen AAV: neben den konventionellen Immunsuppressiva MTX, Azathioprin, MMF und Leflunomid sowie Prednisolon und bei aggressiverem Verlauf Cyclophosphamid kommen hier auch IL-5 Antikörper wie Mepolizumab therapeutisch in Frage.

## VASKULITIDEN VARIABLER GEFÄSSE

### Behçet-Syndrom

Die Erkrankung ist nach dem türkischen Dermatologen Hulusi Behçet benannt. Die genaue Krankheitsbeschreibung finden Sie auf unserer Behçet-Homepage [www.behcet-zentrum.de](http://www.behcet-zentrum.de)

### IgA Vaskulitis (früher: Purpura Schönlein-Henoch)

Die IgA Vaskulitis ist eigentlich eine Erkrankung im Kindesalter. Für Erwachsene sind keine genauen Daten vorhanden, die Erkrankung scheint hier aber etwas schwerer zu verlaufen, als im Allgemeinen bei Kindern. Es wird ein gehäuftes Auftreten in den Erkältungszeiten berichtet, sowie nach Atemwegsinfekten. Das offensichtlichste Symptom ist die palpable (tastbare) Purpura der Haut.

Es wird ein gehäuftes Auftreten in den Erkältungszeiten berichtet, sowie nach respiratorischen Infekten. Das Serum-IgA ist häufig erhöht, im Falle einer gastrointestinalen Beteiligung kann es zu Blutungen kommen, bei der Nierenbeteiligung steht die Proteinurie im Vordergrund. Histopathologisch finden sich IgA dominierte Immunkomplexe.

## IGA-VASKULITIS KLINIK

Symptom	% zu Beginn	% im Verlauf
Purpura (palpabel)	50	100
Subkutanes Ödem	10-20	20-46
Arthritis (große Gelenke)	25	60-84
Gastrointestinal	30	85
Niere	?	10-50
Urogenital (Skrotalschwellungen, Hodentorsionen)	?	2-35
Pulmonal (TLCO)	?	95
Pulmonale Hämorrhagie	?	selten, evtl fatal
ZNS	?	selten, evtl fatal

Assoziation GI- Niere (Hämocult pos.)

Therapeutisch wird bei alleiniger Hautbeteiligung eine Monotherapie mit Glukokortikosteroiden bevorzugt, bei schwereren Organmanifestationen kommen in erster Linie Azathioprin oder Cyclophosphamid in Betracht.

### Thrombangiitis obliterans (früher: M. Winniwarter-Buerger)

Hierbei handelt es sich um eine nichtatherosklerotische, segmentale Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße der Extremitäten. Histologisch findet sich ein okklusiver inflammatorischer Thrombus mit relativer Aussparung der Gefäßwand. Bei den betroffenen Patienten handelt es sich meist um junge Raucher, die sich mit einer Ischämie distaler Extremitätenarterien bis hin zu Nekrosen vorstellen. Es besteht eine klare Verbindung zu Tabakprodukten und ein Nikotinverzicht ist für die Vermeidung von Amputationen unerlässlich.

### Kryoglobulinämische Vaskulitis

Kryoglobuline sind entweder Immunglobuline oder eine Mischung aus Immunglobulinen und Komplement. Bei Temperaturen unter 37 Grad Celsius fallen die Kryoglobuline aus.

Kryoglobuline im Serum sind weitaus häufiger nachweisbar, zum Beispiel bei Hepatitis C infizierten in bis zu 65%, bei Kollagenosen in 15-25%.

Für die CV gibt es provisorische Klassifikationskriterien (De Vita et al., Ann Rheum Dis 2011;70:1183-90):

Mindestens 2 der folgenden Fragen positiv beantwortet:

- Hatten Sie eine oder mehr Episoden kleiner roter Punkte auf der Haut, insbesondere an den unteren Extremitäten
- Hatten Sie jemals rote Punkte an den unteren Extremitäten, die nach dem Verschwinden einen bräunlichen Fleck hinterließen
- Hat ein Arzt Ihnen jemals gesagt, dass Sie eine Virushepatitis haben

Mindestens drei der folgenden 4 klinischen Symptome aktuell oder in der Vergangenheit vorhanden:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konstitutionelle Symptome:</li> <li>• Gelenksymptome</li> <li>• Gefäßbeteiligung</li> <li>• Neurologische Beteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erschöpfung (Fatigue)</li> <li>Fieber</li> <li>Fibromyalgie</li> <li>Arthralgien</li> <li>Arthritis</li> <li>Purpura</li> <li>Hautulzera</li> <li>Nekrotisierende Vaskulitis</li> <li>Hyperviskositätssyndrom</li> <li>Raynaud Phänomen</li> <li>Periphere Neuropathie</li> <li>Hirnnervenbeteiligung</li> <li>Vaskulitische ZNS Manifestation</li> </ul>
Labor: mindestens 2 der folgenden 3 aktuell vorhanden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erniedrigtes Serum C4</li> <li>• Positiver Rheumafaktor im Serum</li> <li>• Positive M Komponente im Serum</li> </ul>	

Klinisch am häufigsten ist die palpable Purpura der Haut gefolgt von Arthralgien und Myalgien, der peripheren Neuropathie, der Bronchiolitis obliterans und der kryoglobulinämischen Glomerulonephritis.

Therapeutisch wird bei zugrundeliegender Virusinfektion primär diese behandelt, bei zugrundeliegender hämatologischer Erkrankung primär letztere. Ansonsten ist eine Immunsuppression mit Glukokortikosteroiden, kombiniert mit zum Beispiel Azathioprin Mittel der Wahl, bei Ineffektivität kommt (off label) Rituximab in Frage.

## Autoinflammatorische Erkrankungen

Die autoinflammatorischen Erkrankungen haben die Gemeinsamkeit, dass Fieberschübe in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten, meist in Verbindung mit Hautveränderungen und Gelenkentzündungen. Die Erstmanifestation kann sowohl im Kindesalter, als auch im Erwachsenenalter erfolgen.

Ursächlich bestehen meist eine genetisch bedingte Störung im sogenannten „Inflammasom“, die eine vermehrte Produktion des Zytokins (Botenstoffs) IL-1 $\beta$  zur Folge haben

# ALLGEMEINE ÜBERSICHT AINFKH

MONOGENETISCH		MULTIFAKTORIELL
Familiäres Mittelmeerfieber FMF (MEFV)	Acardi-Goutière-Syndrom <b>TREX1</b>	Morbus Still (AOSD und SjiA)
Cryopyrin ass. Erkrankungen CAPS ( <b>NLRP3</b> ) (MWS, CINCA/NOMID, FCAS)	Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature CANDLE (PRAAS, <b>Proteasommutationen</b> )	Schnitzler-Syndrom
TNF-Rezeptor ass. periodisches Syndrom, TRAPS ( <b>sTNFR</b> )	STING-associated vasculopathy associated with onset in infancy SAVI ( <b>TMEM173</b> )	Chronisch rekurrende multifocale Osteomyelitis CRMO
Mevalonatkinase-Defizienz Hyper IgD Syndrom ( <b>MVK</b> )	Familiärer Chilblain Lupus ( <b>STING</b> )	Synovitis, Akne Osteitis, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis SAPHO
Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne PAPA ( <b>PSTPIP1</b> )	IL-36-Rezeptor-Antagonisten- Defizienz DITRA, <b>IL36RN</b>	Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Lymphadenopathie (PFAPA)- <b>CARD-8?</b>
Defizienz des IL-1 Antagonisten DIRA ( <b>IL1RN</b> )	Makrophagenaktivierungssyndro- m (MAS) <b>NLRP4</b>	Rekurrende Pericarditis
Blau-Syndrom (infantile Sarkoidose) ( <b>NOD2/CARD15</b> )	Majeed Syndrom <b>LPIN2</b>	Gicht
	Adenosin Deaminase 2 Defizienz (DADA2), <b>CECR1</b>	Diabetes
		Alzheimer
		Atherosklerose

Pathak et al., J Clin Pathol 2017; 70:1-8

### Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

Kommt am häufigsten bei Menschen aus dem Mittelmeerraum vor, in Deutschland also bei Mitbürgern türkischer Herkunft. Ursache ist die Mutation eines Gens. Deutlich wird die Krankheit häufig vor dem 20. Lebensjahr. Die Symptome treten in Schüben auf (ein Schub dauert maximal zwei Tage).

# FMF-KLASSIFIKATIONSKRITERIEN

Hauptkriterien
1.-4. Typische Schübe
1. Peritonitis
2. Pleuritis (unilateral) oder Pericarditis
3. Monarthritis (Hüfte, Knie, OSG)
4. Fieber alleine
5. Inkompletter abdomineller Schub
Minorkriterien
1-2. Inkomplette Schübe die eine oder mehrere der folgenden Lokalisationen betreffen:
1. Brust
2. Gelenk
3. Gelenkschmerzen bei Belastung
4. Gutes Ansprechen auf Colchicin

Kriterien nach Livneh

Unten: neue Euroever Kriterien

## NEUES ZUM FMF

**Table 1.** The Eurofever clinical diagnostic/classification criteria<sup>a</sup>

Presence	Score
Duration of episodes <2 days	9
Chest pain	13
Abdominal pain	9
Eastern Mediterranean <sup>b</sup> ethnicity	22
North Mediterranean <sup>b</sup> ethnicity	7
Absence of	
aphthous stomatitis	9
Urticarial rash	15
Enlarged cervical lymph nodes	10
Duration of episodes >6 days	13
Cutoff	≥60

<sup>a</sup>The clinical features should be related to the typical fever episodes (i.e. exclusion of intercurrent infection or other comorbidities).  
<sup>b</sup>Eastern Mediterranean: Turkish, Armenian and non-Ashkenazi Jewish, Arab.  
 North Mediterranean: Italian, Spanish and Greek.  
 Taken from Federici et al. [9<sup>¶</sup>]

Padeh et al., Curr Opin Rheumatol 2016;28:523-529

## NEUES ZUM FMF

**Table 2.** The international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF)

Criteria	Points	
1	Chronic sequela (including amyloidosis, growth retardation, anemia and splenomegaly)	1
2	Organ dysfunction (nephrotic range proteinuria, FMF related)	1
3	Organ failure (heart, renal and so on, FMF related)	1
4a <sup>a</sup>	Frequency of attacks (average number of attacks between 1 and 2 per month)	1
4b <sup>a</sup>	Frequency of attacks (average number of attacks >2 per month)	2
5	Increased acute-phase reactants (any of C-reactive protein, serum amyloid A, erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen) during the attack-free period, ≥2 weeks after the last attack (at least two times 1 month apart)	1
6	Involvement of more than two sites during an individual acute attack (pericarditis, pleuritis, peritonitis, synovitis, ELE, testis involvement, myalgia and so on)	1
7	More than two different types of attack during the course of the disease (isolated fever, pericarditis, pleuritis, peritonitis, synovitis, ELE, testis involvement, myalgia and so on)	1
8	Duration of attacks (more than 72 h in at least three attacks in 1 year)	1
9	Exertional leg pain (pain following prolonged standings and/or exercising, excluding other causes)	1
	Total score	10

Severe disease ≥6, intermediate disease 3–5 and mild disease ≤2.

<sup>a</sup>Criterion 4a/4b can give 0 or 1 or 2 points altogether according to the definition. ELE, erysipelas-like erythema; FMF, familial Mediterranean fever.

Taken from Demirkaya et al. [34<sup>¶</sup>]

Padeh et al., Curr Opin Rheumatol 2016;28:523-529

### Hyper-IgD-Syndrom

Hier liegt eine Mutation im MVK (Mevalonatkinase) Gen zugrunde - der Erkrankungsbeginn liegt vor dem 1. Lebensjahr. Die Patienten haben Arthralgien oder eine Oligoarthritis, einen Hautausschlag im Schub, eine zervikale Lymphadenopathie und Fieber. Die Schubdauer liegt bei 4 - 6 Tagen.



## Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome CAPS (Muckle Wells Syndrom, Familiäre Kälteurtikaria (FCAS), CINCA (Chronisch-infantile neuro-kutaneo-artikuläre)/NOMID- (Neonatal-Onset-Multisystem Disease )

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine (jeweils andere) Mutation im NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3) Gen vorliegt. Während das Alter bei Symptombeginn bei CINCA/NOMID bei unter einem Jahr liegt, können sich die Symptome beim Muckle-Wells Syndrom auch bis zum 20. Lebensjahr oder sogar später eindeutig zeigen.

Allen diesen Krankheitsbildern ist eine generelle Erschöpfbarkeit und ein quaddelförmiger Hautausschlag im Schub sowie eine Bindehautentzündung bzw. bei CINCA/NOMID eine Panuveitis (Augenentzündung) gemein. Die Besonderheit bei der familiären Kälteurtikaria ist eine Auslösung von Schüben durch Kälte. Beim MWS besteht eine auffällige Innenohrschwerhörigkeit, ähnlich in Kombination mit einer aseptischen Meningitis auch bei NOMID.

Die Dauer der Schübe liegt bei 1 - 2 Tagen (bei NOMID gibt es keine Angaben zur Schubdauer).

## CAPS Diagnosekriterien

<b>Raised inflammatory markers</b> (CRP/SAA) (mandatory criteria) <b>plus</b> ≥ 2 of 6 <b>CAPS typical signs/symptoms:</b> Urticaria-like rash Cold/stress triggered episodes Sensorineural hearing loss Musculoskeletal symptoms (arthralgia/arthritis/myalgia) Chronic aseptic meningitis Skeletal abnormalities (epiphyseal overgrowth/frontal bossing)
---

**Figure 3** A model for the diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). The proposed model for diagnosing CAPS including one mandatory criterion, namely raised inflammatory markers, plus at least two of six CAPS-typical symptoms, had a sensitivity of 81% and a specificity of 94%.

Kuemmerle-Deschner et al., Ann Rheum Dis 2017;76:942-947

## Tumornekrosefaktor Rezeptor assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Auch das TRAPS kann sich im Erwachsenenalter manifestieren, meist vor dem 20. Lebensjahr. Hier dauern die Schübe deutlich länger als bei den vorgenannten Erkrankungen und äußern sich meist in Form von Myalgien, Oligoarthritiden, Exanthenen, die morphologisch sehr unterschiedlich aussehen können, oft aber wie eine Pannikulitis imponieren, einer Konjunktivitis (Bindehautentzündung) und häufig, aber nicht immer, Fieber. Die Schubdauer liegt bei ca. 14 Tagen. Hier liegt die Mutation im TNFRSF1A (Tumornekrosefaktor-Rezeptor) Gen, therapeutisch kommen zur Schubvermeidung

Etanercept, der lösliche Tumornekrosefaktor-Rezeptor (Fusionsprotein), oder der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra in Frage.

Morbus Still des Erwachsenen (Adult Onset Still's Disease, AOSD)

Diese Erkrankung gibt es in ähnlicher Form auch im Kindesalter, bei Kindern ist dies die systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Beim Erwachsenen ist sie,

	Yamaguchi et al. [39]	Fautrel et al. [13]
<i>Major-Kriterien</i>	Fieber $\geq 39^{\circ}\text{C}$ mit einer Dauer von mindestens einer Woche Arthralgien über mindestens 2 Wochen Dauer typisches Exanthem Leukozytose von $\geq 10000/\mu\text{l}$ , davon $\geq 80\%$ Granulozyten	Fieberspitzen $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Arthralgien transientes Erythem Pharyngitis polymorphonukleäre Zellen $\geq 80\%$ glykosiliertes Ferritin $\leq 20\%$
<i>Minor-Kriterien</i>	Halsschmerzen Lymphadenopathie und / oder Splenomegalie Leberfunktionsstörung (Erhöhung der Transaminasen und / oder LDH nach Ausschluss hepatotoxischer Noxen, einschließlich Medikamente) negative Rheumafaktoren und negative antinukleäre Antikörper	makulopapulöser Ausschlag Leukozytose von $\geq 10000/\text{mm}^3$
<i>Ausschlusskriterien</i>	Infektionen Malignome entzündliche rheumatische Erkrankungen	keine
<i>Diagnose</i>	Die Diagnose ist hoch wahrscheinlich, wenn $\geq 5$ Kriterien und mind. 2 aus der Major-Gruppe vorliegen.	Die Diagnose ist zu erwägen, wenn $\geq 4$ Major-Kriterien oder 3 Major- und 2 Minor-Kriterien erfüllt sind.

ähnlich wie die vorgenannten monogenen autoinflammatorischen Erkrankungen relativ selten. Sie äußert sich mit Fieberschüben bis 40 Grad Celsius, Arthritiden und einem im Fieberschub auftretenden, flüchtigen lachsfarbenen Exanthem. Im Labor findet sich meist eine Leukozytose und eine deutliche LDH und Ferritinerhöhung.

## Andere systemische Autoimmunerkrankungen

### IgG4-assoziierte Erkrankung, Hyper-IgG4 Syndrom

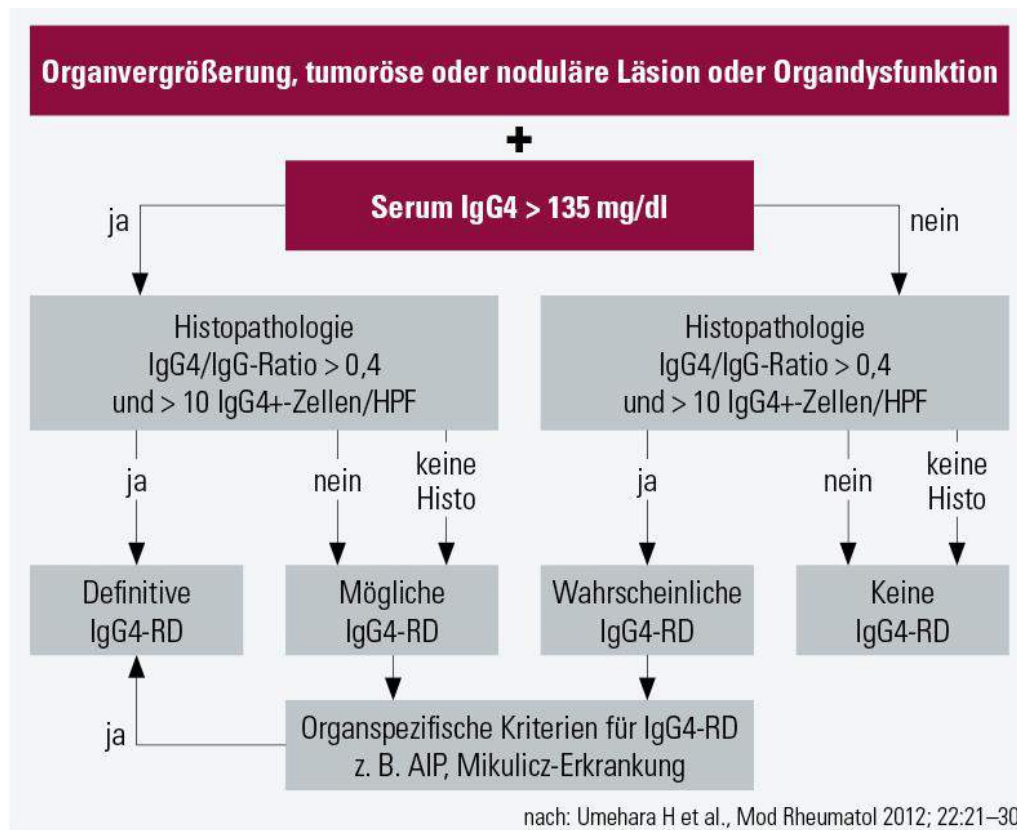
Die igG4-assoziierte Erkrankung ist ein facettenreiches Krankheitsbild, dessen Entstehung noch nicht geklärt ist. Allen Manifestationsformen gemeinsam ist eine zunächst auf einzelne Körperregionen begrenzt erscheinende Entzündung mit konsekutiver Fibrosierung und häufig begleitender Lymphadenopathie.

Folgende Manifestationsformen bzw. Organmanifestationen sind bekannt:

Mikuliczkrankung (Speichel und Tränendrüsen)
Küttner Tumor (Glandulae submandibulares)
Riedel'sche Struma
Multifokale Fibrosklerose
Idiopathische tubulointerstitielle Nephritis
Idiopathische hypokomplementämische tubulointerstitielle Nephritis mit extensiven tubulointerstitiellen Ablagerungen
Idiopathische zervikale Fibrose
Lymphoplasmazelluläre sklerosierende Pankreatitis- autoimmune Pankreatitis
Sklerosierende Cholangitis
Eosinophile angiozentrische Fibrose (Sinus und Nasenhöhlen)
Inflammatorischer Pseudotumor
Sklerosierende Mediastinitis
Sklerosierende Mesenteritis
Periaortitis/Periarteriitis
Inflammatorisches Aortenaneurysma
Retroperitoneale Fibrose
Kutanes Pseudolymphom
Idiopathische hypertrophische Pachymeningitis

IgG4 ist im Serum oft nicht erhöht, die Diagnose wird mittels typischer histopathologischer Befunde (Vermehrung IgG4 positiver Plasmazellen) gestellt.

Klassifikationskriterien:



Therapeutisch kommen vor allem systemische Glukokortikosteroide, ggf. auch Azathioprin oder Rituximab in Frage.

Andere systemische Autoimmunerkrankungen: Sarkoidose

Bei der Sarkoidose handelt es sich ebenfalls um eine entzündliche Systemerkrankung letztlich noch unklarer Pathogenese (Krankheitsentstehung). Es wird vermutet, dass es bei entsprechender genetischer Veranlagung nach infektiösem Auslöser zu einer überschießenden Reaktion (Epitheloidzellgranulome) kommt. Letztlich kann jedes Organ von einer Sarkoidose betroffen sein, allerdings sind die Häufigkeiten der Organmanifestationen unterschiedlich:

**TABELLE**

**Unterschiedliche Manifestationsformen nach Organ geordnet**

Organe*	Befunde
Lunge (> 90 %)	mediastinale Lymphadenopathie parenchymaler Befall (Alveolen/Interstitium), Lungenfibrose bronchialer Befall (etwa 10 %, dann häufig obstruktiv) pleuraler Befall (selten) pulmonale Hypertonie (bei Kaukasiern selten)
Leber (etwa 15–20 %)	Leberparenchyembefall nodulär, Zirrhose Gallengangsbefall, Cholestase, biliäre Zirrhose selten Gefäßbefall/Stenosierung durch Lymphknoten portale Hypertonie
Haut (etwa 15 %)	lokalisierter Hautbefall, meist papulös Lupus pernio (Gesichtshautbefall) Narbensarkoidose, zum Beispiel durch Tattoos Erythema nodosum (histologisch kein Granulom, unspezifisch) Erythema anulare
Herz (etwa 2–5 %)	Reizleitungssystem (häufig, Rechts-/Linksschenkelblock, AV-Blockierungen) Myokardbefall (Cave: ventrikuläre Tachykardien) Perikardbefall (selten)
Niere (etwa 5 %)	Nierensteine, postrenales Nierenversagen (Hyperkalzämie) interstitielle Nephritis
zentrales Nerven- system (etwa 5 %)	noduläre Läsionen Befall der Hypophyse (häufig mit Diabetes insipidus) Enzephalopathie Befall der Meningen
peripheres Nervensystem (etwa 5 %)	Facialisparese, anderweitige Hirnnervenausfälle Mononeuritis multiplex Polyradikulitis Polyneuropathien
Auge (etwa 15–20 %)	Tränendrüsenbefall granulomatöse Konjunktivitis anteriore Uveitis (Iridozyklitis, Trabekulitis mit Glaukom) intermediäre Uveitis posteriore Uveitis (Chorioiditis, Periphlebitis retinae) Optikusneuritis Orbitagranulome
Knochen (etwa 1 %)	noduläre Läsionen zystische Läsionen mit Gelenkbeteiligung (M. Jüngling) zentral nekrotisierende Herde in der Schädelkalotte (bei Kaukasiern sehr selten) Knochenmarkbefall

\* Die angegebenen Prozentangaben für die Organbeteiligungen sind einer Fallkontrollstudie aus den USA entnommen (26).

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 113 | Heft 33–34 | 22. August 2016

Bei der pulmonalen Sarkoidose werden verschiedene radiologische Stadien unterschieden:

- Stadium 0: unauffälliger Thorax bei extrapulmonalem Befall
- Stadium 1: biläre Lymphadenopathie ohne sichtbare Lungenbeteiligung, Hilusvergrößerung in der Regel beidseits
- Stadium 2: biläre Lymphadenopathie mit Lungenbeteiligung, die Lunge zeigt eine retikulonoduläre Zeichnung
- Stadium 3: Lungenbefall ohne sichtbare Lymphadenopathie
- Stadium 4: Lungenfibrose mit Funktionsverlust der Lunge

Eine Sonderform ist das Löfgren Syndrom mit einem entzündlichen Ödem unter der Haut eines oder beider Unterschenkel und Knöchel, manchmal auch Arthritis und/oder Tenosynovitis der oberen Sprunggelenke, einem Erythema nodosum („Knochenrose“) in

diesem Bereich und einer bilären Lymphadenopathie (beidseitiger Befall der Lymphknoten in der Lunge).

### Differenzialdiagnostische Abklärung bei Fieber bzw. Entzündungsparametern unklarer Ursache

Hier werden zunächst häufigere Ursachen wie Infektionen abgeklärt, und dann, je nach Alter und einem Algorithmus folgend, andere Ursachen wie Malignome, Vaskulitiden, Kollagenosen ausgeschlossen. Die Aufklärung der Ursache gelingt nach neuerer Literatur nur in ca. 70 % der Fälle, am häufigsten werden hämatologische Grunderkrankungen oder Infektionen gefunden, gefolgt von entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen.

### Raynaud Syndrom

Hierbei handelt es sich um Durchblutungsstörungen an Händen und Füßen, die sich als sogenanntes „Tricolore-Phänomen“ äußern. Dies bedeutet, dass die betroffenen Finger oder Zehen erst bei Kälteeinfluss blau werden, dann weiß, dann bei Wiedererwärmung rot.

Das Raynaud Phänomen kommt sowohl primär, das heißt ohne zugrunde liegende Erkrankung, als auch sekundär, vor allem bei Kollagenosen, vor. Auf ein sekundäres Raynaud Syndrom weisen folgende Symptome hin:

- Beginn nach der Pubertät
- Betroffenheit einzelner, nicht aller Finger oder Zehen
- Bildung von Ulzera oder Nekrosen
- Weitere, für die zugrunde liegende Kollagenose typische Symptome wie Lichtempfindlichkeit, Haarausfall, Hautausschläge, Arthralgien (SLE) oder eine Hautfibrose und Schluckstörungen (Systemsklerose)
- Pathologische Befunde bei der → Kapillarmikroskopie
- Pathologische Autoimmunserologie (Nachweis von Antinukleären Antikörpern mit weiterer Subspezifizierung)

### OSTEOPOROSE

Hierbei handelt es sich um eine Verminderung der Knochenmasse, die, wenn sie ein bestimmtes Ausmaß überschreitet, zu gehäuften Frakturen (Knochenbrüchen), insbesondere der Wirbelkörper führt. Die Erkrankung tritt häufiger bei Frauen in der Menopause, bei Immobilität, geringer Sonnenexposition (Stichwort Vitamin D Mangel), oder bei längerdauernder höherdosierter Therapie mit Glukokortikosteroiden auf.

Bei entsprechenden Risikofaktoren wird eine Knochendichtemessung mittels dualer Photonenabsorptionsspektrometrie (DXA) empfohlen, um das Risiko für Frakturen abschätzen zu können und gegebenenfalls rechtzeitig eine Therapie zum Beispiel mit Bisphosphonaten einzuleiten.

Die DVO (Dachverband der Osteologen) hat Diagnose- und Therapieleitlinien zur Osteoporose veröffentlicht: [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/dvo-leitlinie-2009](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009)

## Weichteilrheumatische Erkrankungen (z. B. Fibromyalgie)

Weichteilrheumatische Erkrankungen wie die Fibromyalgie werden von uns nur in Ausnahmefällen betreut (differenzialdiagnostische Erwägungen). Die 3 folgenden Punkte sollten erfüllt sein:

1. Index für generalisierten Schmerz größer oder gleich 7 und Score auf der Skala für Symptomschwere größer oder gleich 5 oder Index für generalisierten Schmerz 3-6 und SS Score größer oder gleich 9
2. Vorhandensein der Symptome auf gleichem Niveau für mindestens 3 Monate
3. Der Patient hat keine Erkrankung, die die Schmerzen anderweitig erklärt

Für jedes der 3 Symptome wird die Schwere evaluiert: 0 = kein Problem, 1 = geringes Problem und meist intermittierend, 2 =mäßiges Problem, oft vorhanden, 3 = schwer, kontinuierlich, die Lebensqualität beeinträchtigend. Bei Betrachtung somatischer Symptome generell hat der Patient: 0 = keine Symptome, 1 = wenige Symptome, 2 = eine mäßige Anzahl Symptome, 3 = eine große Anzahl Symptome. Als somatische Symptome gelten: Muskelschmerzen, Colon irritabile, Erschöpfbarkeit, Gedächtnisprobleme, Muskelschwäche, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen. Taubheit, Schwindel, Schlafstörungen, Obstipation, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Nervosität, Thoraxschmerzen, Sehstörungen, Fieber, Diarrhoen, Mundtrockenheit, Juckreiz, Niesen, Raynaud, Ohrgeräusche, Erbrechen, Sodbrennen, orale Ulzera, Geschmacksstörungen, Krampfanfälle, Augentrockenheit, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit, Ausschläge, Lichtempfindlichkeit, Hörprobleme, leichte Verletzlichkeit der Haut, Haarausfall, häufiger Harndrang, Dysurie, Blasenspasmen.

Der SS Skala Score ist die Summe der Schwere der 3 Symptome plus das Ausmaß der somatischen Symptome generell. Es ergibt sich ein Score von 0 - 12.

Von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) gibt es eine Leitlinie zur Therapie der Fibromyalgie:

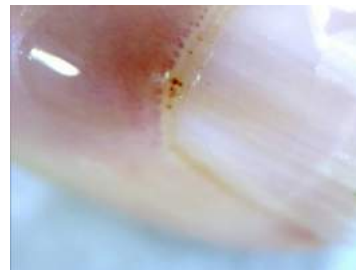
1. Ausdauertraining geringer bis mittlerer Intensität
2. Funktionstraining (Trocken- und Wassergymnastik) 2x /Woche mindestens 30 Minuten
3. Entspannungsverfahren in Kombination mit aerobem Training (multimodale Therapie)
4. Kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit aerobem Training
5. Meditative Bewegungstherapien (Thai-Chi, Qi-Gong, Yoga)
6. Amitriptylin (10-50 mg/die) sollte zeitlich befristet eingesetzt werden
7. Bei Patienten mit komorbiden depressiven Störungen und/oder generalisierter Angststörung sollte eine zeitlich befristete Therapie mit Duloxetin 60 mg/die durchgeführt werden
8. Nichtsteroidale Antirheumatika sollten NICHT eingesetzt werden
9. Starke Opiode sollten NICHT eingesetzt werden
10. Massage soll NICHT eingesetzt werden

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-004.html>

## BESONDERE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN IN DER RHEUMATOLOGIE:

### Kapillarmikroskopie

Hier wird mit einem Mikroskop das Nagelhäutchen angeschaut, in dem kleine Blutgefäße (Kapillaren) verlaufen. Diese zeigen bei bestimmten Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Systemsklerose, typische Veränderungen, die sowohl diagnostische, als auch prognostische Bedeutung haben.



Kapillarrarefizierung, Megakapillaren und Einblutungen bei Systemsklerose

### Gelenksonografie

Bei der Gelenksonografie werden mittels Ultraschall die Gelenke untersucht, im bewegten Bild kann dann eine Entzündung und eine Ergußbildung gesehen werden, auch knöcherne Veränderungen sind darstellbar.



### Farbkodierte Duplexsonografie der Arterien

Bei Verdacht auf Vaskulitis wird eine farbkodierte Duplexsonografie der erreichbaren arteriellen Gefäße mit der Frage nach Stenosen oder Wandverdickungen („Halo-Zeichen“) durchgeführt. Bei Arteriitis temporalis kann im Anschluss dann durch die Ophthalmologen gezielt biopsiert werden.



