

Z Rheumatol 2019 · 78:915–924  
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-00696-z>  
 Online publiziert: 11. Oktober 2019  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2019

Redaktion  
 M. Fleck, Bad Abbach



In der Regel werden therapeutische Entscheidungen in der Rheumatologie erst nach ausgiebiger Diagnostik und differenzialdiagnostischen Überlegungen gefällt. Dennoch gibt es bei rheumatischen Erkrankungen akute Situationen, die einer sofortigen Intervention bedürfen, also als Notfall angesehen werden müssen.

Zum einen können diese Notfälle durch

- die Erkrankung selbst,
- die medikamentöse Intervention (▣ Tab. 1 und 2),
- Infektionskomplikationen unter Immunsuppression (▣ Tab. 3)

hervorgerufen werden.

Entsprechend dem klinischen Ausprägungsgrad der akuten Problematik kann die Diagnostik und Behandlung im ambulanten Bereich möglicherweise nicht ausreichend rasch oder nicht umfangreich genug durchgeführt werden. Zeitnah muss die Situation im ambulanten Bereich evaluiert werden und über eine Krankenhausbehandlung auf einer peripheren Station, ggf. aber auch auf der Intensivstation bei Organkompromittierung entschieden werden.

Über Infektionen unter einer immunmodulierenden Therapie wird in einem gesonderten Beitrag in diesem Heft detailliert eingegangen.

## Übersicht über medikamentös verursachte Notfälle

Einen Überblick über eine Auswahl medikamentös verursachter Notfälle gibt ▣ Tab. 1.

Peter Härle

Klinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Physikalische Therapie, Zentrum für Rheumatologische Akutdiagnostik, Katholisches Klinikum Mainz, Mainz, Deutschland

# Rheumatologische Notfälle an der Grenze zur Intensivmedizin

## Akute Nebennierenrindeninsuffizienz

Im Rahmen einer chronischen Glukokortikoid(GK)-Therapie kann eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz (NRI) auftreten ([10]; ▣ Tab. 2). Auslösefaktoren können die rasche Reduktion der bestehenden Dosierung oder besondere Stresssituationen wie ein akuter Infekt, physische oder psychische Belastung, z. B. im Rahmen von Prüfungen, Traumata oder Operationen darstellen. Der resultierende relative GK-Mangel kann unterschiedliche Symptome in Qualität und Intensität hervorrufen. Individuell ist es nicht vorhersagbar, ab welcher Dosis und Einnahmedauer einer GK-Therapie eine relative Nebenniereninsuffizienz auftreten wird. Generell steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer NRI mit zunehmendem Alter des Patienten, der Dosishöhe über der Cushingschwelle (>7,5 mg Prednisolon pro Tag) und der Einnahmedauer von wenigen Tagen bis Wochen oder Monaten.

## Klinisches Erscheinungsbild

Initial stehen eine allgemeine Schwäche und Müdigkeit, Schwindel aber auch Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Diese Symptomatik ist relativ unspezifisch und kann als Krankheitsaktivität einer rheumatischen Erkrankung missinterpretiert werden. Dies gilt insbesondere im Rahmen der Dosisreduktion von Prednisolon bei der Polymyalgia rheumatica. Wird das frühe Stadium einer NRI nicht erkannt, kann sich bei weiterer Prednisolon-Dosisreduktion und ggf. zusätzlich auftre-

tender Infektsymptomatik eine schwere NRI-Symptomatik ausbilden mit Hypotension, Pseudoperitonitis, Hypoglykämie, Fieber, Elektrolytentgleisungen und schließlich Delir und Schocksymptomatik (s. ▣ Tab. 2). *Im frühen Stadium kann die akute NRI als depressive Symptomatik fehlgedeutet werden.*

## Diagnostisches Vorgehen

An erster Stelle muss bei Patienten unter GK-Therapie an die Möglichkeit einer latenten NRI gedacht werden. Hilfreich ist immer die Kenntnis des GK-Reduktionsschemas mit Initialdosis und Geschwindigkeit sowie Intervallgröße der Dosisreduktion. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer relativen NRI-Symptomatik sollte zunächst die Prednisolon-Dosis erhöht und ein ACTH(adrenokortikotropes Hormon)-Kurztest durchgeführt werden. *Anamnestisch sollte nach externen Stressoren psychischer, physischer und infektiöser Natur gefragt werden.* Da die Symptomatik einer NRI vielgestaltig sein kann, sind eine gezielte Untersuchung und Infektionsdiagnostik anzuschließen (Urinstatus, Labor mit Blutbild [BB] und CRP[C-reaktives Protein]/BSG [Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit], Thoraxröntgenaufnahme). Differenzialdiagnostisch wäre auch an andere Differenzialdiagnosen im Rahmen der unspezifischen Symptomatik zu denken.

## Therapie

Die Therapie wird durch die auslösende Ursache und die klinische Symptomatik bestimmt. Generell sollte bei Verdacht auf eine akute NRI eine stationäre Behandlung stark in Erwägung gezogen werden.

**Tab. 1** Tabellarische Übersicht von häufig in der Rheumatologie eingesetzten Medikamenten mit möglichen Komplikationen, akuter Diagnostik und Indikationen zur Überwachung und Therapie auf der Intensivstation

Medikament	Komplikation → Akute Diagnostik	Grenze zur Intensivmedizin
NSAR – Nichtselektive – Selektive COX-II-Hemmer	Blutung und Perforation im oberen und unteren GI-Trakt → Notfallendoskopie bei Blutung → CT-Abdomen bei akutem Abdomen  Akutes Nierenversagen, DD renal/prärenal/postrenal: → SPOT-Urin auf Eiweiß-/Albumin pro g Kreatinin, Sediment, Harnstoff, Kreatinin-Clearance, Elektrolyte, fraktionierte Harnstoffexkretion, Ultraschall der Nieren u. a.	Akutes Abdomen Hb-wirksame Blutungen Kardiovaskuläre Instabilität
Immunsuppressiva und DMARDs	Knochenmarktoxizität, Fieber, Agranulozytose, Lyell-Syndrom (Beispiel: Azathioprin plus/minus Allopurinol, Metamizol, Sulfasalazin) → Differenzialblutbild → Blutkulturen (Tab. 2)	SIRS → Sepsiskriterien (Tab. 3) Lyell-Syndrom → Verbrennungsklinik
Glukokortikoide	Funktionelle Anergie von Immunzellen, insbesondere T-Zellen im Sinne eines funktionellen „Aids-Syndroms“ → D. h. Infektionen mit opportunistischen Erregern (Tab. 2)	Tab. 2
	Osteoporose mit Frakturen und neurologischer Symptomatik → Röntgen, CT, MRT	Unfallchirurgische/orthopädisch-chirurgische operative Maßnahmen
	Psychose (bei höherer Steroiddosis)	Akute psychiatrische Überwachung und Therapie
	Akute Nebenniereninsuffizienz → Klinik, ACTH-Test	Elektrolytentgleisung, Vigilanzstörung
Methotrexat	Hypersensitivitätspneumonitis → CT-Thorax, Bodyplethysmographie mit Diffusionsmessung (DLCO, FVC)	Respiratorische Insuffizienz

NSAR nichtsteroidale Antirheumatika, COX Cyclooxygenase, GI-Trakt Gastrointestinaltrakt, CT Computertomographie, DD Differenzialdiagnose, SPOT Spontanurin, DMARDs „disease modifying antirheumatic drugs“, SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, Aids „acquired immunodeficiency syndrome“, ACTH adrenokortikotropes Hormon, DLCO Diffusionslungenkoeffizient für Kohlenmonoxid, FVC forcierte Vitalkapazität, MRT Magnetresonanztomographie

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes kann rasch die differenzialdiagnostische Abklärung sowie ggf. rasch auch die entsprechende Therapie eingeleitet werden. Im Vordergrund der Therapie stehen die Substitution von Glukokortikoiden, Flüssigkeit sowie der gezielte Elektrolyt- und Azidoseausgleich.

### Prophylaxe

Wichtig ist das Ausstellen eines „Kortisonausweises“ für Patienten mit längerfristig angelegter GK-Therapie sowie die eingehende Aufklärung des Patienten über die Verhaltensweise bei „banalen“ Infektionen oder außerordentlichem Stress.

Als Faustregel oder 3 × 3-Regel kann gelten: *Über mindestens 3 Tage mindestens das 3-fache der regulären GK-Tagesdosis einnehmen.*

## „Drug-induced“ interstitielle Lungenerkrankungen

### Epidemiologie

In der Literatur sind mehr als 400 Medikamente bekannt, die eine entzündliche, interstitielle Lungenerkrankung induzieren sollen ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)). Im Fokus auf die Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen können insbesondere m-TOR-Inhibitoren (Sirolimus), Anti-TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- $\alpha$ -Inhibitoren, Cyclophosphamid, Gold, Allopurinol, NSAR(nichtsteroidale Antirheumatika)/Coxibe, Antiepileptika, Antibiotika und Methotrexat (MTX) genannt werden. Bei zahlreichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder Erkrankungen des systemischen Sklerose- oder Myositisformenkreises besteht per se ein Risiko für eine pulmonale Manifestation. Die Prävalenz einer chronischen interstiti-

ellen Lungenerkrankungen (ILD) bei der rheumatoiden Arthritis (RA) wird mit 3–10 % angegeben und scheint nach Adjustierung für MTX im Patientenkollektiv mit der RA-Krankheitsaktivität zu korrelieren [11]. Somit erscheint häufig bei zufällig entdeckter interstitieller Lungenproblematik eine Komorbidität im Rahmen der rheumatischen Grunderkrankung oder eine schlechende Toxizität durch die Basistherapie schwierig zu differenzieren. Die Methotrexat-induzierte Pneumonitis gilt als seltene, aber schwerwiegende Komplikation der MTX-Therapie [1]. MTX wird exemplarisch besprochen, da MTX in der Rheumatologie das sicherlich am häufigsten eingesetzte Immuntherapeutikum nach den Glukokortikoiden darstellt. Die Mortalität der MTX-Pneumonitis wird in der Literatur mit 10–20 % angegeben. Bei raschem Erkennen des Krankheitsbildes und Therapieeinleitung mit Glukokortikoiden sowie Pausieren des Medikaments, heilt die Pneumoni-

Hier steht eine Anzeige.



tis ohne Residualsymptomatik aus. *Die klinische Symptomatik kann unabhängig von der Therapiedauer oder MTX-Dosis auftreten.* Nikotinabusus und eine vorgeschädigte Lunge können als Risikofaktoren angesehen werden. Der Pathomechanismus der MTX-Pneumonitis ist bislang unklar.

### » Die Mortalität der MTX-Pneumonitis wird in der Literatur mit 10–20 % angegeben

Im Gegensatz hierzu kann potenziell jedes Medikament eine akute Toxizität am Lungengewebe verursachen im Sinne eines Lungenödems, fibrosierender Prozesse, diffuser Hämorrhagien, Vaskulopathie bis zum akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) oder auch ein medikamenteninduziertes Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)/medikamenteninduziertes Hypersensitivitätssyndrom (DIHS) [6].

### Klinisches Erscheinungsbild

Die MTX-Pneumonitis kann sich sowohl akut innerhalb weniger Tage bis schleichend innerhalb von Monaten entwickeln. *Als hervorstechendes klinisches Symptom gilt die zunehmende Belastungsdyspnoe mit trockenem Husten.* Begleitend können Fieber und Schüttelfrost auftreten. Teilweise bestehen auch thorakale Schmerzen und auskultatorisch trockene Rasselgeräusche. Differenzialdiagnostisch sollte dann unter anderem auch an eine pulmonale Infektion (■ Tab. 3), obstruktive/restriktive Ventilationsstörung oder eine instabile koronare Herzkrankheit (KHK) gedacht werden. Ein DRESS/DIHS kann mit flüchtigen und klinisch nicht apparenten Manifestationen bis zur schweren Beteiligung der inneren Organe (Lunge, Leber, Niere, Herz), zu Blutbildveränderungen, Pseudolymphomen, Fieber und exfoliativen Exanthemen und zum Tod führen [6].

### Diagnostisches Vorgehen

An erster Stelle muss bei oben genannter Symptomatik eine medikamenteninduzierte Pneumonitis als diagnostische Option in Betracht gezogen werden. Dies geschieht in erster Linie durch das klinische Erscheinungsbild, ggf. auch Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung in der Pulsoxymetrie und die bestehende Medikation mit, z. B. MTX. An zweiter Stelle steht die bildgebende Diagnostik durch eine hochauflösende Computertomographie (HR-CT). Der Ausschluss differenzialdiagnostischer Erwägungen wie pulmonaler Infekt oder KHK muss ebenfalls zeitgleich erfolgen (EKG [Elektrokardiogramm], laborchemische Marker mit Differenzialblutbild, CRP, CK [Kreatinkinase], GOT [Glutamat-Oxalacetat-Transaminase], LDH [Laktatdehydrogenase], Kreatinin).

### » Primär ist eine medikamenteninduzierte Pneumonitis als diagnostische Option in Betracht zuziehen

Die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung ist für die Diagnosestellung entbehrlich, jedoch zur Quantifizierung der pulmonalen Einschränkung und zur Verlaufskontrolle eine sinnvolle Ergänzung. Als Verlaufsparemeter gelten die periphere O<sub>2</sub>-Sättigung, CO-Diffusionskapazität, FVC (forcierte Vitalkapazität) unter Berücksichtigung einer möglicherweise zusätzlich vorliegenden obstruktiven Lungenerkrankung und ein 6-min-Gehtest mit Dokumentation der Gehstrecke und Blutgasanalyse vor und nach der Belastung. Im Rahmen einer differenzialdiagnostischen Abklärung infektiöser oder einer exogen allergischen Genese ist die Durchführung einer Bronchoskopie mit diagnostischer bronchoalveolärer Lavage (BAL) auf Bakterien, Pilze, Pneumocystis und ggf. CMV(Zytomegalievirus)-PCR (Polymerasekettenreaktion) (■ Tab. 3) sinnvoll. Bei klinisch evidenter Dyspnoesymptomatik oder reduzierter peripherer O<sub>2</sub>-Sättigung sollte eine dringende stationäre Aufnahme zur differenzialdia-

Z Rheumatol 2019 · 78:915–924  
<https://doi.org/10.1007/s00393-019-00696-z>  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

P. Härle

### Rheumatologische Notfälle an der Grenze zur Intensivmedizin

#### Zusammenfassung

In der rheumatologischen Praxis treten immer wieder Situationen auf, die eine umgehende Entscheidung des Rheumatologen erfordern, um bleibende Schäden vom Patienten abzuwenden. Insbesondere handelt es sich um fulminant verlaufende entzündliche Erkrankungen, schwere Nebenwirkungen durch zahlreiche Medikamente oder auch Infektionskomplikationen unter einer immunsuppressiven Therapie.

#### Schlüsselwörter

Nebenniereninsuffizienz · Medikamenteninduzierte Hypersensitivitätssyndrome · Vaskulitis · Infektionskomplikationen · Immunsuppressive Therapie

### Rheumatological emergency on the edge of intensive care medicine

#### Abstract

In rheumatological practice situations repeatedly occur where critical problems which need to be quickly addressed in order to prevent permanent damage to the patient. The focus of this article is on rapidly progressive inflammatory diseases, severe side effects of many medications and complications of infections during immunosuppressive treatment.

#### Keywords

Adrenal insufficiency · Drug-induced hypersensitivity syndrome · Vasculitis · Infection complications · Immunosuppressive treatment

gnostischen Evaluation und Therapie erwogen werden.

### Therapie

Die vermutete medikamentöse Therapie, z. B. MTX, muss sofort abgesetzt werden. Begleitend wird zunächst eine i.v.-Prednisolon-Therapie empfohlen. Dies

**Tab. 2** Übersicht zur Klinik einer Nebennierenrindeninsuffizienz auf dem Boden einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie mit möglichen klinischen Befunden, Differenzialdiagnosen und akuter Diagnostik sowie Indikation zur Überwachung und Therapie auf der Intensivstation

Klinik bei Nebennierenrindeninsuffizienz	Differenzialdiagnosen → Akute Diagnostik	Grenze zur Intensivmedizin
<i>Endokrine Symptomatik:</i> Hypoglykämiesymptomatik	Hypoglykämie bei Insulintherapie → Blutzucker → C-Peptid bei Verdacht auf Insulinom oder durch Insulintherapie induziert	Schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung, metabolische Azidose-/Elektrolytentgleisungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie)
Elektrolyt-/SBH-Entgleisungen	→ Elektrolyte, SBH	
<i>Neurologische Symptomatik:</i> Verwirrtheit, Schwindel, motorische Störungen, Schwäche	Neurologische Symptomatik bei zerebraler Ischämie/Blutung → CT-/MRT	Bewusstseinsstörung → Koma, Delir
<i>Gastrointestinale Symptomatik:</i> Abdominale Schmerzen (Pseudoperitonismus) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Myokardinfarkt, Pankreatitis, Kolik, Perforation → EKG → Tropl, Lipase, SBH, Elektrolyte → Sono-/CT-Abdomen	Metabolische Azidose-/Elektrolytentgleisungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie)
<i>Herz-Kreislauf-Symptomatik:</i> Hypotonie, Exsikkose, Nierenversagen	Überdosierung von Antihypertensiva Laxanzienabusus	Klinisch wirksame kardiovaskuläre Instabilität

Bei Verdacht auf Addison-Krise, vor Akuttherapiebeginn ACTH (adrenokortikotropes Hormon) und Kortisol im Serum abnehmen, später ACTH-Test durchführen

SBH Säure-Basen-Haushalt, MRT Magnetresonanztomographie, CT Computertomographie, EKG Elektrokardiogramm, Tropl Troponin I

erscheint besonders unter der Vorstellung einer interstitiellen Infiltration mit Entzündungszellen des Lungenparenchyms sinnvoll. Die Dauer und Dosierung der GK-Therapie richtet sich nach Klinik und Verlauf der Lungenfunktions Einschränkung. Die radiologischen Veränderungen manifestieren sich wie bei infektiösen Pneumonien nicht selten verzögert. Bei führender obstruktiver Symptomatik findet eine broncholytische Therapie mit inhalativen GK und  $\beta$ -Mimetika Anwendung. Entsprechend der Klinik kann eine supportive Therapie mit Sauerstoff und Atemunterstützungsverfahren wie Masken-BIPAP („bilevel positive airway pressure“) oder auch druckkontrollierte Beatmung notwendig werden.

## Septische Arthritis

*Jede Monarthrit, insbesondere der großen Gelenke, ist verdächtig auf eine septische Arthritis.*

Patienten mit vorgeschädigten Gelenken, z. B. bei RA oder auch Arthrose, sind besonders anfällig für eine septische Arthritis. Bei Patienten mit Gelenkprothesen oder reduziertem Immunstatus (z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholismus, immunsuppressive Therapie, Diabetes mellitus, HIV[„human im-

munodeficiency virus“]-Infektion) [7] besteht ebenfalls eine erhöhte Gefahr, dass hämatogen eingeschwemmte bakterielle Erreger in immunologisch weniger gut überwachtem Narbengewebe, wie im vorgeschädigten Gelenk selbst, optimale Wachstumsbedingungen finden können.

## Klinisches Erscheinungsbild

In der Regel tritt die septische Arthritis als Mono-, seltener als Oligoarthrit auf. Klinisch können die klassischen Entzündungszeichen mit Schmerzen, Rötung, Überwärmung, Schwellung und eingeschränkter Funktion vorgefunden werden. Diese Symptome entstehen innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen. Gleichzeitiges Auftreten von Fieber und laborchemisch erhöhten Entzündungsparametern (CRP, Leukozytose) sind alarmierende zusätzliche Befunde. Dies darf dann nicht als akute Exazerbation der Grunderkrankung (z. B. einer RA) fehlgedeutet werden. Bei jeder unklaren Arthritis sollte immer eine Gelenkpunktion unter sterilen Kautelen erfolgen.

Auch nach Gelenkpunktionen können Infektionen bei nicht sauberer Punktionstechnik auftreten. Statistisch wird eine Infektion nach Gelenkpunktion bereits innerhalb der ersten Tage post punctioem klinisch evident [16].

## Diagnostisches Vorgehen

*Falls eine septische Arthritis differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen ist, sollte immer eine Gelenkpunktion erfolgen.*

Vor der Gelenkpunktion sollte immer eine alkoholische Sprühdeseinfektion mit Einwirkzeit von mindestens 2–3 min durchgeführt werden. Die Desinfektion vor einer Gelenkpunktion mit einem alkoholgetränkten Tupfer ist definitiv *nicht* ausreichend und wäre als grob fahrlässig anzusehen.

» Die Höhe der Zellzahl im Erguss kann eine septische Arthritis weder ausschließen noch sichern

Das Punktat wird nach Viskosität, Trübheit und Farbe beurteilt. Je weniger viskös das Punktat, desto entzündlicher ist häufig der Erguss. Je trüber der Erguss, desto höher ist die Zellzahl. Ein blutiger Erguss oder Fetttropfen deuten auf eine Eröffnung des Knochenmarks oder Verletzung der Synovialis hin, wie es nach Gelenkraumata auftreten kann. Je höher die Zellzahl, desto wahrscheinlicher wird eine infektiöse Genese. Aber: Die Höhe der Zellzahl im Erguss kann eine septi-

**Tab. 3** Infektionskomplikationen unter immunmodulierender Therapie mit klinischem Erscheinungsbild unterschiedlicher Intensität, möglichen Krankheitserregern, akut durchzuführender Diagnostik und Indikation zur Überwachung und Therapie auf der Intensivstation

Klinik	Erreger → Akute Diagnostik	Grenze zur Intensivmedizin
Fieber, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe	Sepsis mit gramnegativen/-positiven Erregern → Blutkultur	Respiratorische, kardiovaskuläre, renale Insuffizienz, Gerinnungsstörung → Schock-symptomatik
Hohe Entzündungswerte, trockener Husten, initial keine Dyspnoe	Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie → Bronchoskopie mit PCR/Färbeverfahren aus BAL-Material	Blutgasanalyse mit respiratorischer partial-/globaler Insuffizienz → sehr niedrige O <sub>2</sub> -Sättigung bereits früh in der Infektion klinisch nicht evident – unter antiinfektiver Therapie dramatische Verschlechterung der respiratorischen Parameter
Paresen, zerebrale Krampfanfälle Vigilanzminderung, Persönlichkeitsänderung, Sehstörungen	Zerebrale Toxoplasmose → CT-/MRT-Schädel + Kontrastmittel → Liquor PCR	Vigilanzminderung, Krampfanfälle (Grand mal)
Vigilanzminderung, meningitische Zeichen	Kryptokokken → Kryptokokken-Antigen im Serum → Liquor	Vigilanzminderung
Diarrhö	Kryptosporidien u. a. klassische bakterielle/virale Erreger → Stuhlnachweis	Schwere Dehydratation, Elektrolytentglei-sung
Dyspnoe, trockener Husten, Nierenversagen, Diarrhö	CMV → PCR im EDTA-Blut (Häufig in Kombi mit PcP)	Respiratorische Insuffizienz, schwere Dehy-dratation, unter GI-Blutung
Lymphknotenschwellungen, Fieber, Hepatosplenomegalie, B-Symptomatik	Humanes Herpes-Virus 8 → PCR im EDTA-Blut	Schwer kranke Patienten (KICS)

PCR Polymerasekettenreaktion, BAL bronchoalveoläre Lavage, CMV Zytomegalievirus, PcP Pneumonie mit Pneumocystis jiroveci, CT Computertomogra-  
phie, MRT Magnetresonanztomographie, EDTA Ethylendiamintetraacetat, GI gastrointestinal, KICS Herpesvirus-Inf inflammations-Zytokin-Syndrom

sche Arthritis weder ausschließen noch sichern. Daher ist zwingend die Anfertigung eines Gram-Präparates sowie einer Kultur mit Antibiotogramm notwendig. Bis zum Ausschluss einer klinisch möglichen septischen Arthritis sollte die Injektion von GK ins Gelenk unterbleiben.

Entscheidend ist immer die Fokussuche. Ein besonderes Augenmerk sollte auf Hautinfektionen und die Abklärung bezüglich einer Endokarditis auch mittels transösophagealen Herzechos gelegt werden. Differenzialdiagnostisch ist bei einer akuten Mono-/Oligoarthritis insbesondere auch an eine akute Gicht oder Pseudogicht (Kalziumpyrophosphat) zu denken. Insbesondere bei den Kristallarthritiden können massiv erhöhte Leukozytenzahlen gemessen werden, sodass die Mikroskopie im kompensierten, polarisierten Licht auf kristalline Strukturen im Kontext der Differenzialdiagnose einer Gelenkinfektion eine hohe Bedeutung erlangt [5]. Die Kristalle unterscheiden sich durch die Form und das Polarisationsmuster. Auch beim eindeutigen Nachweis von Harnsäurekristallen

kann, besonders bei der chronisch rezidivierenden Gicht, eine bakterielle Superinfektion vorliegen. An diese Komplikation muss immer gedacht werden, sodass bei entzündlichen Gelenkgüssen auch aus forensischen Gründen möglichst immer eine mikrobiologische Analyse anzustreben ist. Sollte der Kliniker vom Vorliegen einer bakteriellen Infektion überzeugt sein, die mikrobiologischen Analysen jedoch keinen Keimnachweis erbringen, kann eine molekulare Erregerdiagnostik durch Polymerasekettenreaktion (PCR) auf Bakterien (qualitativ 16s rDNA [ribosomale Desoxyribonukleinsäure]-PCR) oder Pilze (qualitativ 18s rDNA-PCR) angefordert werden. Bei positivem PCR-Befund kann, ggf. mit spezifischen PCR-Primern, gezielt nach Erregern gesucht werden [5].

### Therapie

Eine septische Arthritis sollte initial im Krankenhaus behandelt werden, nicht zuletzt aufgrund der Suche nach einem Infektionsfokus (insbesondere auch En-

dokarditis) und des möglichen akut septischen Krankheitsverlaufs. Darüber hinaus sollten diese Patienten dem Unfallchirurgen oder Orthopäden mit der Frage nach einer Gelenkspülung unverzüglich am Aufnahmetag vorgestellt werden, denn bereits nach 1 Tag können irreversible Gelenkerstörungen vorliegen. Die Prognose des Gelenks und der allgemeine klinische Verlauf werden entscheidend von der raschen Diagnostik und Therapie bestimmt. Die kalkulierte Initialtherapie wird intravenös, z. B. mit Cefuroxim 3-mal 1,5 g, eingeleitet.

» Prognose des Gelenks und klinischer Verlauf werden von der raschen Diagnostik und Therapie bestimmt

Auf jeden Fall erfolgt die weitere Antibiotikatherapie gezielt nach Eintreffen des Antibiotogramms. Daher sollte Punktat in einem sterilen Röhrchen für die mikrobiologische Untersuchung mit ins

Krankenhaus gegeben werden, falls bereits extern die Gelenkpunktion erfolgt ist. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Erreger und der Klinik sowie den systemischen Entzündungsparametern. Bei fehlendem vollständigem Rückgang der systemischen Entzündungsparameter trotz klinischer Besserung des septischen Gelenks ist zusätzlich auch an eine septische Weichteilabsiedlung zu denken, die möglicherweise einer chirurgischen Abszessdrainagebehandlung bedarf.

## Polymyalgia rheumatica/ Riesenzellarteriitis

### Klinisches Erscheinungsbild

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters (>50 Jahre) und geht mit führenden Muskelschmerzen, Steifigkeit sowie Schulter- und Hüftschmerzen einher [2, 14]. Nicht selten besteht eine Vaskulitis der großen, aber auch nachgeordneten Gefäßkaliber. Betroffen sind die Abgänge der Halsarterien, Aorta, Axillarterien und auch Oberschenkelarterien. Insbesondere alarmierend sind Kopf- und Kauschmerzen wie auch kurzfristige Sehstörungen oder Gesichtsfeldausfälle [3]. Treten diese Symptome auf, muss rasch eine i.v.-Glukokortikoidtherapie begonnen werden, um irreversible ischämische Schäden an Auge und Gehirn zu verhindern. Da bei ca. 20% der Patienten mit einer PMR auch eine Vaskulitis mit dem Risiko ischämisch-irreversibler Komplikationen auftreten kann, ist die sonographische Evaluation der Kopf-, Hals-, Axillarterien auf das Vorliegen einer Vaskulitis angeraten [9]. Die DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) ([www.degum.de](http://www.degum.de)) bietet hier entsprechende Spezialkurse zum Erlernen standardisierter Untersuchungsgänge prädisponierter Arterien an.

Differenzialdiagnostisch sollten bei Kauschmerzen der Gebissstatus an sich sowie Spuren auf nächtliches Zähneknirschen, insbesondere bei fehlender BSG/CRP-Beschleunigung, auch an eine kieferorthopädische Ursache denken lassen.

### Diagnostisches Vorgehen

Bei einem Alter <50 Jahre ist die Diagnose einer PMR unwahrscheinlich, und andere Erkrankungen stehen im Vordergrund wie atherothrombotische Ereignisse (z. B. Arteriosklerose der Karotiden), thrombotisch-embolisch (z. B. intermittierendes Vorhofflimmern), entzündlich-infektiöse oder autoimmune Prozesse (z. B. multiple Sklerose). Laborchemisch charakteristisch sind bei der Riesenzellvaskulitis mit oder ohne PMR eine stark beschleunigte BSG oder sogar Sturzsenkung sowie erhöhte CRP-Werte. Differenzialdiagnostisch sollte bei stark erhöhten systemischen Entzündungsparametern auch an zahlreiche andere Ursachen gedacht werden [5].

### Therapie

Allgemein spricht die PMR-Symptomatik sehr schnell und gut auf eine GK-Therapie an. Bei Vorliegen von Alarmsignalen einer ophthalmologischen Beteiligung oder bereits vorliegender einseitiger Erblindung wird die GK-Therapie intravenös unter stationären Bedingungen begonnen. Im stationären Setting können entgleisende Komorbiditäten wie Hyperglykämie mit Elektrolytungleichungen und Exsikkose mit prärenalem Nierenversagen, hypertensive Krisen oder auch psychiatrische Symptome unter Glukokortikoiden in der Regel gut beherrscht werden.

Im zeitnahen Verlauf wird nach Evaluation der Risikofaktoren eine Anti-IL(Interleukin)-6-Therapie begonnen. Diese Therapie führt zu einer deutlichen Reduktion der schweren Infektionen und Halbierung der kumulativen Prednisolon-Dosis im Verlauf [12]. Dennoch sollte eine Dosisreduktion von Prednisolon erst dann erfolgen, wenn BSG und CRP im Normbereich liegen. Eine Reduktion des Allgemeinzustandes, zunehmende Schwäche, Myalgien oder Kopfschmerzen können zum einen Hinweis auf eine wieder zunehmende Krankheitsaktivität sein, zum anderen jedoch auch auf das Vorliegen einer relativen NRI, wie weiter oben beschrieben.

## Entzündliche Nierenerkrankungen

Eine möglichst frühzeitige Detektion einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist Voraussetzung für einen Organerhalt bei entzündlich-destruktiv verlaufenden rheumatischen Erkrankungen. Zu diesen Erkrankungen zählen sicherlich die Glomerulonephritiden und interstitiellen Nephritiden bei Kollagenosen und Kleingefäßvaskulitiden, insbesondere der ANCA(antinukleärer zytoplasmatischer Antikörper)-positiven Vaskulitiden. Bei verzögerter Diagnose kann innerhalb von wenigen Wochen eine irreversible Zerstörung von Nierengewebe eintreten mit Dialysepflichtigkeit und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, Morbidität und Mortalität [4].

### Klinisches Erscheinungsbild

Klinische Erscheinungsformen von Kollagenosen und Vaskulitiden sind heterogen, jedoch finden sich bei entzündlicher Nierenbeteiligung in der Regel auch deutlich erhöhte systemische Entzündungsparameter und bei raschem Verlauf auch klinische Zeichen eines nephrotischen Syndroms mit unterschiedlich stark ausgeprägten Ödemen. Bei schweren Verlaufsformen kann auch ein pulmonales Syndrom auftreten. Dieser Begriff, der eine pulmonale und renale autoimmun-entzündliche Manifestation beschreibt, wurde von Goodpasture erstmalig beschrieben [15]. Die zugrunde liegende Immunpathologie ist heterogen. So kann durch direkte antikörperinduzierte Autoimmunität wie beim Anti-Basalmembran-Syndrom oder durch Immunkomplexablagerungen in Kapillaren wie beim systemischen Lupus und Immunkomplexvaskulitiden oder auch durch Immunzell-vermittelte ANCA-assoziierte Mechanismen wie bei den Kleingefäßvaskulitiden mit positivem Proteinase-3- oder Myeloperoxidase-Antikörper dieses Syndrom ausgelöst werden. Gemeinsam ist die pathogenetische Endstrecke mit kapillären Blutungen und Nekrosen, die zu schweren Organschäden führen können.

Hier steht eine Anzeige.



Die Labordiagnostik gibt die entscheidenden Hinweise auf eine mögliche organbedrohliche Manifestation.

chendem zytoplasmatischem oder perinukleärem Muster;

- Komplement C3 und C4.

## Diagnostisches Vorgehen

Die Basisdiagnostik sollte im diagnostischen Algorithmus bereits initial vollständig zur Detektion einer entzündlichen Nierenbeteiligung durchgeführt werden [5].

Folgende Screeninguntersuchungen sind geboten:

- Serum/Plasma: Kreatinin mit eGRF CKD-EPI („estimated Glomeruläre Filtrations Rate; Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration“) und bei eingeschränkter Nierenfunktion differenzierend die fraktionierte Harnstoffexkretion (prä-, intra-/postrenale Störung);
- Spontanurin (SPOT-Urin): Eiweiß und Albumin pro Gramm Kreatinin: Die Durchführung eines Urinstix aus einem verdünnten Urin, z. B. am späten Vormittag nach reichlich Flüssigkeitskonsum oder einem Infusionsprogramm, kann aufgrund des Verdünnungseffektes bestehende pathologisch erhöhte Analyte (Eiweiß, Erythrozyten, Nitrit) möglicherweise nicht erfassen und somit bei falsch negativem Befund aufgrund einer inadäquaten Präanalyse die Diagnose einer Nierenbeteiligung entscheidend verzögern. Wird der SPOT-Urin mit Korrektur auf die Urin-Kreatinin-Konzentration angefordert, wird dieses präanalytische Problem vermieden;
- Urinsediment aus dem zweiten Morgenurin mit Mikroskopie möglichst innerhalb 1 h nach Miktion auf Zylinder und Akanthozyten;
- Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM-AK), Antikörper gegen Proteinase-3 (Anti-PR3-AK) und Myeloperoxidase (Anti-MPO-AK) bei initialem Verdacht auf Kleingefäßvaskulitis oder im Rahmen initial unklarer entzündlicher Erkrankungen ANCA-IFT (Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper-Immunfluoreszenz-Test) auf Ethanol und Formalin mit entspre-

## Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Grunderkrankung und ist den entsprechenden Leitlinien und Empfehlungen zu entnehmen.

## Hämophagozytische Lymphohistiozytose/ Makrophagenaktivierungssyndrom

Bei dieser Erkrankungsgruppe besteht eine Dysregulation im Sinne einer Überaktivierung von Makrophagen, die durch NK-Zellen (natürliche Killerzellen) und Lymphozytenpopulationen nicht reguliert werden können. So besteht letztlich eine Überaktivierung von Makrophagen bei gleichzeitig hoher Aktivität von NK- und zytotoxischen T-Zellen. Diese Überaktivierung, ausgelöst durch Infektionen (CMV, EBV [Epstein-Barr-Viren], Parvo B19, HHV [humanes Herpes-Virus]-6/8 u. a., Bakterien, Parasiten, Pilze), im Rahmen von bestehenden entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen (rheumatoide Arthritis, sJIA [systemische juvenile idiopathische Arthritis], Kollagenosen und andere Entitäten) oder auch Lymphoblastosen (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome) sowie Immundefekten (wie unter Immunsuppression, HIV) führt zu einer massiven Produktion von inflammatorischen Zytokinen, Phagozytose von Blutzellen durch Makrophagen und Zellyse mit den Konsequenzen einer überschießenden Entzündungsreaktion mit Organdysfunktionen und Verbrauchskoagulopathie sowie schwerem klinischem Krankheitsbild.

Das übergeordnete Krankheitsbild ist die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), für die zahlreiche genetische Defekte im Bereich der Funktion von zytotoxischen Makrophagengranula beschrieben sind. Die HLH mit starkem genetischem Hintergrund tritt hauptsächlich bei Kindern auf. Ein Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) wird als sekundäres HLH auf dem Boden von beste-

henden entzündlich-rheumatischen Erkrankungen angesehen mit geringerem genetisch bekanntem Hintergrund.

### Klinisches Erscheinungsbild

Im Vordergrund stehen in der Regel Fieber mit unklarem Fokus und Multiorganbeteiligung (Hepatitis, Zytopenien, Verbrauchskoagulopathie, Enzephalopathie, unterschiedliche Variationen und Ausprägungen von Exanthenen, Nierenversagen u. a.).

### Diagnostisches Vorgehen

Neben einer eingehenden Organdiagnostik, die auf die Detektion von Infektionskrankungen (s. oben), Neoplasien und rheumatischen Erkrankungen ausgerichtet ist, erfolgt die ergänzende Labordiagnostik als weiterer Mosaikstein zur Evaluation auf Immunüberaktivierung.

Ferritin sowie das sCD163 (lösliches Hämoglobin/„haptoglobin scavenger receptor“ auf Makrophagen) ist in der Regel deutlich erhöht. Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor  $\alpha$  (sCD25) zeigt ebenfalls stark erhöhte Werte als Ausdruck der intensiven Lymphozytenaktivierung. Erhöhte LDH-Werte können Ausdruck der überschießenden Zellyse durch Makrophagen sein. In der Regel findet sich eine Hepatopathie mit erhöhten Transaminasen, Cholestaseparametern, Hypertriglyzeridämie als Ausdruck einer lymphozytären hepatischen Infiltration mit sonographischem Nachweis einer Hepatosplenomegalie. Die Hepatopathie in Kombination mit einer Verbrauchskoagulopathie kann zu verminderten Fibrinogenwerten führen, sodass sich eine initial stark erhöhte BSG rasch zu deutlich geringeren Senkungsgeschwindigkeiten verändern kann. In diesem Kontext sollte eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden und gezielt nach einer Hämophagozytose (Färbung gegen CD163 mit Nachweis von phagozytierten Thrombozyten, kernhaltigen Erythrozyten) beim Pathologen gefragt werden. Das Hämophagozytosephänomen kann auch in Lymphknoten, Leber und Milz nachgewiesen werden.

### Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Bild mit grundsätzlich zunächst Therapie der Grundproblematik (Infektion, Neoplasie, rheumatische Erkrankung) sowie Immundämpfung mit Glukokortikoiden oder Immunrekonstitution bei HIV. Eine Evaluation im Krankenhaus ist unabdingbar, und die Therapie wie auch Diagnostik werden entsprechend den vorliegenden Organdysfunktionen ausgeweitet.

### Katastrophales Antiphospholipidantikörpersyndrom

Zur Definition des Antiphospholipidantikörpersyndroms (APS) wird auf die internationalen Konsensuskriterien [8] (überarbeitete Sapporo-Klassifikationskriterien, 2006) verwiesen.

Im Rahmen eines APS treten arterielle oder venöse Thrombosen in mittelgroßen und großen Gefäßen sowie Schwangerschaftskomplikationen in Kombination mit einer mehr oder minder ausgeprägten Entzündungsreaktion auf, die mit dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern (APL-AK) assoziiert sind. Es wird davon ausgegangen, dass jede fünfte Thrombose, Schlaganfall oder Abort durch ein APS verursacht wird. Im Gegensatz zum APS stehen beim katastrophalen APS (cAPS) die Komplikationen einer disseminierten thrombotischen, mikroangiopathischen Kleingefäßmanifestation im Vordergrund. Die auslösende Ursache eines cAPS ist häufig eine Infektion, ein Trauma sowie postoperativ bei vorliegenden Antiphospholipidantikörpern und/oder Lupusantikoagulans.

### Klinisches Erscheinungsbild

Beim cAPS entsteht eine disseminierte thrombotische Mikroangiopathie mit unterschiedlicher Ausprägung einer ischämischen Multiorgandysfunktion von Lunge, Herz, ZNS (Zentralnervensystem), Gastrointestinaltrakt, Niere und Haut in Kombination mit hämolytischer Anämie (Coombs positiv) und Thrombozytopenie.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

## Diagnostisches Vorgehen

Bei Patienten mit einer bereits bekannten rheumatischen Autoimmunerkrankung, insbesondere dem systemischen Lupus erythematoses, sollte bei akuter disseminierter Gerinnungs- und Organdysfunktionssymptomatik an ein cAPS gedacht werden. Auch kann ein cAPS primär auftreten, sodass die Verdachtsdiagnose entsprechend dem klinischen Bild einer disseminierten thrombotischen Mikroangiopathie gestellt werden muss, um dann auf das Vorliegen von APL-AK, Anti-Cardiolipin-,  $\beta$ 2-Glykoprotein-Ig(Immunglobulin)G, -M (u. a.) sowie das Lupusantikoagulans (funktioneller Test) bestimmen zu können. Entsprechend den Klassifikationskriterien muss formal 12 Wochen später erneut eine APL-AK-Bestimmung erfolgen, um die Diagnose final zu sichern, da zahlreiche transiente Einflussfaktoren wie Medikamente und Infektionen positive APL-AK induzieren können.

## Therapie

Die wesentlichen Therapiegrundzüge sind die Behandlung der ggf. bekannten auslösenden Ursache, wie Infektionen sowie eine Antikoagulation mit Heparin, Gabe polyvalenter Immunglobuline, Anti-CD20- und Anti-Komplement-Therapie sowie der Plasmaaustausch zur Elimination der Autoantikörper. Zur differenzierten Betrachtung des Managements der zahlreichen Facetten des APS wird auf die aktuelle Empfehlung der EULAR (European League Against Rheumatism) verwiesen [13].

## Fazit für die Praxis

- In der Regel werden therapeutische Entscheidungen in der Rheumatologie erst nach ausgiebiger Diagnostik und differenzialdiagnostischen Überlegungen gefällt.
- Dennoch gibt es bei rheumatischen Erkrankungen akute Situationen, die einer sofortigen Intervention bedürfen, also als Notfall angesehen werden müssen.
- Insbesondere handelt es sich um fulminant verlaufende entzündliche Er-

krankungen, schwere Nebenwirkungen durch zahlreiche Medikamente oder auch Infektionskomplikationen unter einer immunsuppressiven Therapie.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Peter Härle**

Klinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Physikalische Therapie, Zentrum für Rheumatologische Akutdiagnostik, Katholisches Klinikum Mainz  
An der Goldgrube 11, 55131 Mainz, Deutschland  
p-haerle@kkmainz.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Härle gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

## Literatur

1. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS et al (2004) The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 34:465–483
2. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al (2012) 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 71:484–492
3. de Boysson H, Liozon E, Espitia O et al (2019) Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *J Autoimmun.* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.011>
4. Go AS, Chertow GM, Fan D et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–1305
5. Härle P (2018/2019) Rheumalabor – Aus der Praxis, für die Praxis. [www.epubli.de](http://www.epubli.de)
6. Martinez-Cabrales SA, Rodriguez-Bolanos F, Shear NH (2019) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol* 20:217–236
7. Mathews CJ, Kingsley G, Field M et al (2007) Management of septic arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis* 66(4):440–445
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295–306
9. Ness T, Auw-Hadrich C, Schmidt D (2006) Temporal arteritis (giant cell arteritis). Clinical picture, histology, and treatment. *Ophthalmologie* 103:296–301
10. Reinhart WH (2005) Corticosteroid therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 94:239–243
11. Sparks JA, He X, Huang J et al (2019) Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically-apparent RA-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* <https://doi.org/10.1002/art.4090>
12. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al (2017) Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 377:317–328
13. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al (2019) EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
14. Unwin B, Williams CM, Gilliland W (2006) Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician* 74:1547–1554
15. West SC, Arulkumaran N, Ind PW et al (2013) Pulmonary-renal syndrome: A life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J* 89:274–283
16. Weston VC, Jones AC, Bradbury N et al (1999) Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK health district 1982–1991. *Ann Rheum Dis* 58:214–219