

Z Rheumatol 2021 · 80:54–64  
<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00925-w>  
 Angenommen: 21. Oktober 2020  
 Online publiziert: 20. November 2020  
 © Der/die Autor(en) 2020

**Redaktion**

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 U. Lange, Bad Nauheim



M. Krusche<sup>1</sup> · U. Schneider<sup>1</sup> · N. Ruffer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité  
 Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, Deutschland

# Perikarditis im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen – Was der Rheumatologe wissen sollte

Als Perikarditis wird eine Entzündung des Herzbeutels bezeichnet, die mit einem Perikarderguss oder einer entzündlichen Reaktion des Myokards (Perimyokarditis) einhergehen kann. Entzündlich rheumatische Systemerkrankungen sind häufig mit einer Perikarditis assoziiert. Eine Perikarditis kann jedoch auch als eigenständige Erkrankung auftreten. Für den Rheumatologen sind die differenzialdiagnostische Einordnung dieses Symptomes bzw. Krankheitsbildes sowie die adäquate Therapie in der Praxis von großer Bedeutung [1].

## Akute Perikarditis

Die Diagnose einer akuten Perikarditis kann in der Zusammenschau klinischer, laborchemischer, elektrokardiographischer und bildmorphologischer (meist sonographisch) Befunde gestellt werden. Gemäß der aktuellen European Society of Cardiology(ESC)- und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.(DGK)-Leitlinie müssen dabei mindestens 2 der 4 folgenden Kriterien erfüllt sein:

- perikarditische Thoraxschmerzen,
- Perikardreiben,
- EKG-Veränderungen: neue ST-Hebungen in vielen Ableitungen oder PR-Senkungen,
- neuer oder zunehmender Perikarderguss.

Zusätzliche unterstützende Befunde sind:

- laborchemische Hinweise für eine systemische Entzündung (C-reaktives Protein, CRP; Blutsenkungsgeschwindigkeit; Leukozytose),
- Nachweis eines Perikardergusses durch bildgebende Verfahren (Echokardiographie, Computertomographie, kardiale Magnetresonanztomographie).

Wesentliche Indikatoren für einen ungünstigen Verlauf (im Sinne einer längeren Hospitalisierungsdauer und/oder Komplikationen) sind Fieber (>38 °C), ein subakuter Krankheitsbeginn, ein großer Perikarderguss, eine Herzbeutel-tamponade sowie ein schlechtes Thera-

pieansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) [2].

Eine Perikarditis kann im Rahmen verschiedener rheumatologischer Erkrankungen, (z.B. systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerose, rheumatoide Arthritis oder im Rahmen von autoinflammatorischen Syndromen; **Tab. 1**) auftreten. Die Beteiligung des Perikards kann bei diesen Erkrankungen symptomatisch (Perikarditis bzw. symptomatischer Perikarderguss) oder asymptomatisch (meist kleiner Perikarderguss) verlaufen. Im Allgemeinen spiegelt die Perikarditis den Aktivitätsgrad der Grunderkrankung wider, tritt jedoch auch selten isoliert als Erstsymptom auf.

**Tab. 1** Häufigkeit einer Perikarditis bei entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen

Erkrankung	Auftretenshäufigkeit	Quelle
„Adult onset Still’s disease“	3–37 %	[45]
Morbus Behçet	<5 %	[46]
Systemischer Lupus erythematodes	Ca. 25 % symptomatisch >50 % asymptomatisch	[47]
Systemische Sklerose	Perikarditis 1,9–9 % Perikarderguss 15–72 %	[48]
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	Perikarderguss ca. 6–7 %	[49]
Granulomatose mit Polyangiitis	Ca. 5 %	[50, 51]
Mikroskopische Polyangiitis	6 %	[52]
Panarteriitis nodosa	Ca. 5–6 %	[53, 54]
Kawasaki-Syndrom	3–16 %	[55, 56]
Kardiale Sarkoidose	<5 %	[57]
Familiäres Mittelmeerfieber	2–30 %	[58, 59]
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom	7 %	[11]

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 2** Ursachen einer Perikarditis

Infektion	
Viral (häufig)	Enteroviren (Coxsackie, Echoviren), Herpesviren (EBV, CMV, HHV-6), Adenoviren, Parvovirus B19
Bakteriell	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (häufig), <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> Selten: <i>Pneumococcus</i> spp., <i>Meningococcus</i> spp., <i>Gonococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Leptospira</i> spp., <i>Listeria</i> spp., <i>Providencia stuartii</i>
Pilze (sehr selten)	<i>Histoplasma</i> spp. (eher bei Immunkompetenten), <i>Aspergillus</i> spp., <i>Blastomyces</i> spp., <i>Candida</i> spp. (eher bei Immunkomprimierten)
Parasiten (sehr selten)	<i>Echinococcus</i> spp., <i>Toxoplasma</i> spp.
Nichtinfektiöse Ursachen	
Autoimmun	Vgl. <a href="#">Tab. 1</a>
Neoplasien	Primärtumore (selten, a. e. perikardiale Mesotheliome) Sekundär Metastasen (häufig, v. a. Lungen- und Mammakarzinom, Lymphom)
Metabolisch	Urämie, Myxödem, Anorexia nervosa
Trauma/iatrogen	<i>Früher Beginn (selten)</i> Direkte Verletzung (penetrierende Thoraxverletzung, Ösophagusperforation) Indirekte Verletzung (nicht penetrierende Thoraxverletzung, Strahlenschäden) <i>Verzögerter Beginn (häufig)</i> Dressler-Syndrom, Postperikardektomiesyndrom
Medikamententoxisch (selten)	Lupus-like-Syndrome (Procainamid, Hydralazin, Methyldopa, Isoniazid, Phenytoin); Chemotherapeutika (oft mit Kardiomyopathie assoziiert): Doxorubicin, Daunorubicin, Cytosin-Arabinoside, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil; Penicilline als Hypersensitivitätsperikarditis mit Eosinophilie; Amiodaron, Methysergid, Mesalazin, Clozapin, Minoxidil, Dantrolen, Practolol, Phenylbutazon, Thiazide, Streptomycin, Thiouracil, Streptokinase, p-Aminosalicylsäure, Cyclosporin, Bromocriptin, GM-CSF, TNF-Blocker
Andere Ursachen (selten)	Amyloidose, Aortendissektion

Neben autoimmunen Krankheitsbildern sind v. a. Infektionen (insbesondere viraler Genese), aber auch das Postperikardektomiesyndrom, metabolische Störungen, Neoplasien, Traumata oder medikamentös toxische Ursachen als Perikarditisäuslöser möglich ([Tab. 2](#)).

Differenzialdiagnostisch sollte bei Patienten aus den Tuberkuloseendemiegebieten an das Vorliegen einer Mykobakteriose gedacht werden (Ursache ca. 75 % aller Perikarderkrankungen in Ländern der Dritten Welt) [3].

Komplizierend kann in ca. 15 % der Fälle mit akuter Perikarditis auch das Myokard im Sinne einer Perimyokarditis beteiligt sein. Insbesondere bei jungen Patienten, männlichem Geschlecht, Arrhythmien oder ST-Streckenveränderungen sowie Fieber sollte an das zusätzliche Auftreten einer Myokarditis gedacht werden. Durch die laborchemische Bestimmung von Troponin kann zwischen einer Myokarditis und einer isoliert vor-

liegenden Perikarditis diskriminiert werden, da dieses bei Letzterer typischerweise nicht erhöht ist.

Insgesamt hat das Erkrankungsbild der akuten Perikarditis jedoch eine gute Prognose und heilt bei den meisten Patienten ohne kardiale Folgeschäden vollständig aus [4]. Akutschäden wie eine Herzbeutelamponade oder auch Folgeschäden wie eine konstriktive Perikarditis sind sehr selten (<1%) [5]. Allerdings steigt die Rezidivrate nach der ersten Episode um bis zu 50 % (von 18,3 % auf 38,2 %), insbesondere bei Patienten, die mit Steroiden vorbehandelt wurden [6]. Ein unzureichendes Ansprechen auf NSAR (nach 1-wöchiger Therapie) und eine persistierende CRP-Erhöhung sind ebenfalls mit einer erhöhten Rezidivrate verbunden [6].

## Idiopathisch rekurrende Perikarditis

Von der akuten Perikarditis ist das Krankheitsbild der rekurrenden Perikarditis (RP) abzugrenzen. Die RP ist über den Nachweis eines Perikarditisrezidivs nach Auftreten einer akuten Perikarditis und zwischenzeitlich symptomfreiem Intervall von 4 bis 6 Wochen definiert. Eine RP kann in bis zu 30 % der Fälle infolge einer akuten Perikarditis auftreten [7].

## Ätiologie

In ca. 80 % der Fälle einer rekurrenden Perikarditis lässt sich keine Krankheitsursache ermitteln, weshalb der Begriff idiopathische rekurrende Perikarditis (IRP) verwendet wird. Bei einem gewissen Anteil der Erkrankungen können virale Infektionen [3] als Krankheitstrigger ausgemacht werden ([Tab. 2](#)). Eine umfassende virale Erregerdiagnostik ist aber in der Praxis selten sinnvoll, da sich hieraus in der Regel keine therapeutische Konsequenz ergibt [8].

In der laborchemischen Autoimmun-diagnostik lassen sich häufig unspezifische ANA-Titer nachweisen [9]. Da eine Perikarditis, wie bereits erwähnt, im Rahmen von rheumatologischen Systemerkrankungen auftreten kann, sollten insbesondere in diesen Fällen eine entsprechende Systemanamnese sowie ggf. eine ergänzende immunserologische Testung zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung erfolgen ([Tab. 3](#)).

Insbesondere autoinflammatorischen Syndrome wie das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) und das TNF-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) können mit einer Perikarditis einhergehen. So konnte in Registerdaten von 346 pädiatrischen FMF-Patienten eine Perikarditis in 18 % der Fälle nachgewiesen werden. Interessanterweise berichteten in der Studie sogar 56 % der Patienten über Brustschmerzen [10]. Die Häufigkeit des Auftretens einer Perikarditis bei TRAPS wird auf ca. 7 % geschätzt [11].

Einige Autoren empfehlen eine TRAPS-Testung bei positiver Familienanamnese für eine IRP, da familiäre Häufungen bei unvollständigen TRAPS-Phänotypen mit Mutationen niedriger

Penetranz beschrieben wurden [12]. So konnte in einer italienischen Studie an 131 kaukasischen IRP-Patienten bei 6,1% eine Mutation des *TNFRSF1A*-Gens nachgewiesen werden [13]. Bei diesen Patienten bestand überwiegend ein schlechtes therapeutisches Ansprechen auf Colchicin, und es zeigten sich vermehrte Krankheitsrezidive, die den Einsatz weiterer Immunsuppressiva erforderten [13]. Cantarini et al. [14] konnten für die TRAPS-Mutationsvarianten mit niedriger Penetranz (R92Q, P46L, D12E, V95 M und R104Q) eine erhöhte Perikarditisprävalenz nachweisen. Bei diesen Patienten war der Krankheitsbeginn jedoch später, und es gab weniger schwerwiegende entzündliche Schübe.

Brucato und Brambila [15] konnten weiterhin zeigen, dass Angehörige von IRP-Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Perikarditis aufweisen.

### Pathophysiologie der IRP

Die Pathophysiologie der IRP ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Autoimmunologische und autoinflammatorische Prozesse scheinen jedoch eine wesentliche Rolle zu spielen. Imazio [16] vermutet ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren mit angeborener und adaptiver Immunität auf dem Boden einer entsprechenden genetischen Prädisposition.

### Autoimmunität

Möglicherweise kommt der Antigenpräsentation bei T-Zellen eine Bedeutung bei der Entstehung der IRP zu. Hinweise hierfür fanden sich in einer Kohorte von 55 griechischen Patienten mit IRP [17]. Hier zeigten sich eine erhöhte Häufigkeit der HLA-Allele HLA-A\*02, HLA-Cw07 und HLA-DQB1\*0202 sowie eine verminderte Häufigkeit von HLA-DQB1\*0302.

Ein weiterer Hinweis für das Vorhandensein einer autoimmunologischen Komponente ist das häufige Vorkommen von ANA, welche in einer Studie bei 43,3% der IRP-Patienten nachgewiesen werden konnten [18]. Weiterhin konnte in einer Studie bei 67,5% der IRP-Patienten das Auftreten von „anti-heart“

Z Rheumatol 2021 · 80:54–64 <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00925-w>  
© Der/die Autor(en) 2020

## Perikarditis im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen – Was der Rheumatologe wissen sollte

### Zusammenfassung

Als Perikarditis wird eine Entzündung des Herzbeutels bezeichnet, die mit einem Perikarderguss oder einer entzündlichen Reaktion des Myokards (Perimyokarditis) einhergehen kann. Die Perikarditis kann im Rahmen von entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen oder als eigenständige Erkrankung vorkommen. Rezidivierende Perikarditisepisoden ohne fassbare Ursache werden als idiopathische rezidivierende Perikarditis (IRP) bezeichnet, welche wesentliche Gemeinsamkeiten mit autoinflammatorischen Erkrankungen aufweist. Der

Artikel gibt einen Überblick über die Häufigkeit des Auftretens einer Perikarditis bei rheumatologischen Erkrankungen. Weiterhin werden Klinik und Pathophysiologie der IRP diskutiert. Abschließend wird die Therapie der akuten und idiopathischen Perikarditis erläutert.

### Schlüsselwörter

Perikarditis · Idiopathische rezidivierende Perikarditis · Autoinflammation · Antiinflammatorische Therapie · Colchicin

## Pericarditis is inflammation of the pericardium, which rheumatologists should know

### Abstract

Pericarditis is the term for inflammatory involvement of the pericardium, which can be associated with pericardial effusion and myocardial involvement (perimyocarditis). Pericarditis can be present in the context of systemic inflammatory rheumatic diseases but can also constitute a distinct disease entity. Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) describes relapsing conditions of pericarditis with an unknown cause, which show essential common features with autoinflammatory diseases. This article gives an overview of

the frequency of pericarditis in systemic rheumatic diseases. Moreover, the clinical manifestations and pathophysiology of IRP are discussed. Finally, the therapeutic algorithms for acute and idiopathic pericarditis are explained.

### Keywords

Pericarditis · Idiopathic recurrent pericarditis · Autoinflammation · Anti-inflammatory therapy · Colchicin

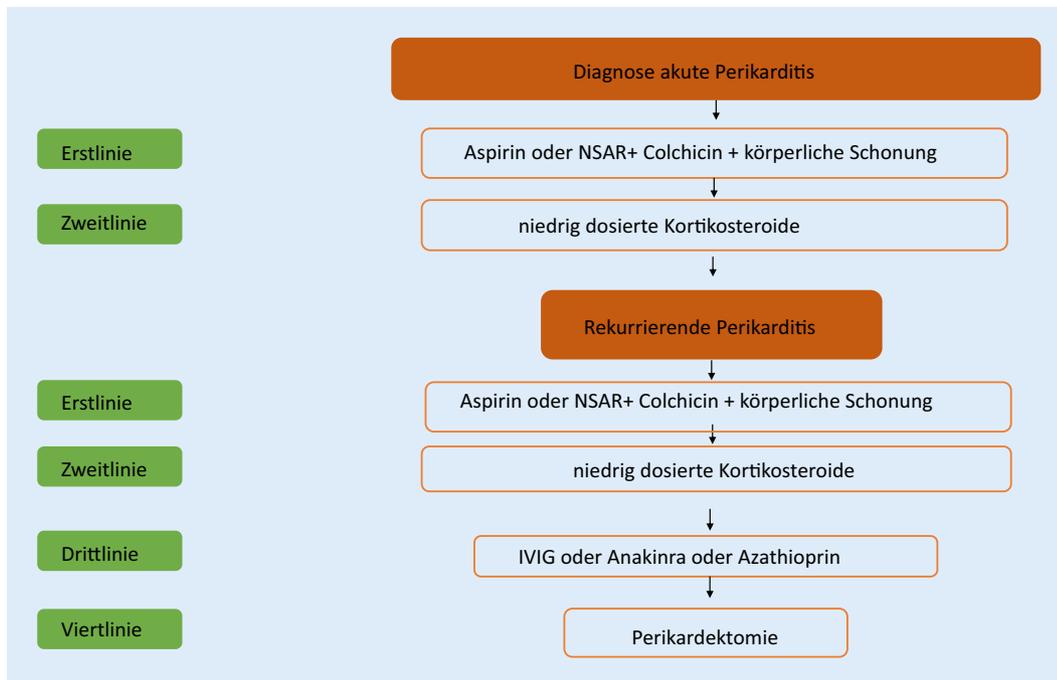
(AHA) und/oder „anti-intercalated disk autoantibodies“ (AIDA) gezeigt werden [19]. Inwieweit diese Antikörper eine klinische Bedeutung haben oder nur ein Epiphänomen sind, ist jedoch weiterhin unklar [20].

### Autoinflammation

Durch ein genaueres Verständnis von autoinflammatorischen Erkrankungen und die verbesserten humangenetischen Testmethoden konnten in den letzten Jahren viele Fortschritte in diesem Forschungsfeld erzielt werden. In ihrem klinischen Erscheinungsbild zeigt die IRP zumeist wesentliche Gemeinsamkeiten mit anderen autoinflammatorischen Erkrankungen wie ein unproviziertes Auftreten von Krankheitsschüben in

Abwesenheit von antigenspezifischen T-Zellen oder (hochtitrigen) Autoantikörpern [21].

Die hierfür entscheidende Struktureinheit ist das Inflammasom, eine makromolekulare intrazelluläre Plattform, welche als ein angeborener Immunitätssensor fungiert [22]. Unter allen identifizierten Inflammasomen ist das NALP3-Inflammasom am besten charakterisiert. NALP3 ist eine makromolekulare Struktur, bestehend aus dem NOD-like-Rezeptor(NLR)-Protein, dem Adapter ASC und Caspase 1. Es wird durch ein breites Spektrum von pathogen- (PAMPS) oder „danger“-assozierten molekularen Patterns (DAMPS) aktiviert und induziert über die Spaltung von Pro-Interleukin 1 $\beta$  zu aktivem



**Abb. 1** ◀ Therapiealgorithmus für die akute (nichtinfektiöse) und idiopathisch rekurrende Perikarditis nach ESC-Leitlinie

Interleukin 1 $\beta$  eine inflammatorische Kaskade [23]. Interessanterweise sind einige kardiotope Viren wie Adenoviren, Influenza A, Herpesviren und das Cytomegalovirus in der Lage, NALP3 und andere Inflammasome zu aktivieren [24–26].

Bezüglich der proinflammatorischen Zytokine, die an der Pathogenese der Perikarditis beteiligt sind, gibt es nur wenige Daten. Eine kleine Studie zeigte, dass bei Patienten mit autoreaktiver Perikarditis (definiert als Ausschluss einer Neoplasie, Infektion oder systemischen Ursachen) erhöhte Interleukin-6-Spiegel in der Perikardflüssigkeit nachweisbar waren [27]. In anderen Arbeiten konnten neben erhöhten IL-6-Spiegeln auch erhöhte IL-8- und Interferon(IFN)- $\gamma$ -Spiegel im Perikarderguss nachgewiesen werden [17].

### Therapie der akuten (nichtinfektiösen) und idiopathischen rekurrenden Perikarditis

Eine Übersicht zur Therapie der beiden Perikarditisformen zeigt **Abb. 1**.

### Erstlinientherapie

#### NSAR

Zur Erstlinientherapie der akuten und rezidivierenden Perikarditis werden NSAR eingesetzt (▣ Tab. 4). Basierend auf einer älteren randomisierten Studie mit 149 Patienten mit Postperikardiotomie-syndrom werden Ibuprofen oder Indometacin empfohlen. Beide Medikamente waren in einer Studie im Vergleich zu Placebo innerhalb von 48 h wirksam und linderten die Krankheitssymptome [28].

Es wird empfohlen NSARs bis zum Abklingen der Symptome und Normalisierung der Entzündungsmarker einzusetzen. Bei hoher Dosierung ist eine zusätzliche Gastroprotektion mit einem Protonenpumpenhemmer ratsam.

#### Colchicin

Der antiinflammatorische Wirkmechanismus von Colchicin ist zentral für die Überlegung, dass die IRP Merkmale einer autoinflammatorischen Erkrankung trägt: Colchicin beeinflusst direkt und indirekt die Regulation von autoinflammatorischen Zytokinsignaturen. Es hemmt die Polymerisation von Mikrotubuli und verhindert somit die Freisetzung chemotaktischer Faktoren aus neutrophilen Granulozyten. Dosisabhängig hemmt Colchicin die Expression von

E-Selektin auf Endothelzellen sowie die Adhäsion von Neutrophilen. Außerdem fördert es den Abbau von L-Selektin aus Neutrophilen, wodurch deren weitere Rekrutierung gebremst wird. Colchicin verhindert weiterhin die Aktivierung der P2X2- und P2X7-Poren, welche wiederum ATP-induziert NALP-3 aktivieren. Darüber hinaus hemmt es direkt die Freisetzung von TNF- $\alpha$ , NO und reaktiven Sauerstoffspezies [29].

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Colchicin nachweislich die Behandlungsdauer einer IRP verkürzt, die Remissionsdauer verlängert und das Rezidivrisiko um ca. 50 % senkt [30–32]. Die Arbeiten von Imazio et al. und die Daten einer großen Metaanalyse [33] waren die Grundlage dafür, dass Colchicin in den European Society of Cardiology(ESC)-Leitlinien als Erstlinientherapie der IRP in einer Dosierung von 0,5 mg 2-mal täglich für mindestens 6 Monate empfohlen wird [2].

### Zweitlinientherapie

#### Kortikosteroide

Kortikosteroide können bei akuter und rezidivierender Perikarditis eingesetzt werden. Allerdings sind insbesondere hohe Dosen ( $\geq 1$  mg/kgKG pro Tag) mit einem erhöhten Rezidivrisiko as-

**Tab. 3** Epidemiologische und klinische Parameter von Patienten mit einem Perikardexsudat (nach Blank und Lorenz [20])

Klinische Merkmale	Virale Infektion	Idiopathische Perikarditis	Autoinflammatorisches Syndrom	Kollagenose
Geschlecht (w/m)	1:1	1:1	1:1	8:2
Krankheitsbeginn (Alter)	Jedes	Jedes	<20 Jahre	Jedes
Arthralgien/Myalgien	+	–	±	++
Fieber	+	+	+	+
Hautausschlag	+	–	+	+
Pleuritis	±	++	+	+
Exsudat	+	++	±	+
Dauer der Krankheitsepisode >4 Wochen	–	+	±	+
Saisonales Auftreten	Späte Winter	Akut: Januar bis März (wiederkehrend kein Pattern)	–	Sommer
ANA >1:320	–	–	–	++
Ansprechen auf Glukokortikosteroide	–	+	±	++
Ansprechen auf Colchicin	–	+	FMF + CAPS/TRAPS –	–
Ansprechen auf Anti-IL-1	–	++	++	–

– abwesend, ± selten, + häufig, ++ sehr häufig

**Tab. 4** Therapieempfehlung für die rekurrende Perikarditis nach ESC-Leitlinie [2]

Medikament	Dosierung	Dauer	Tapering
Aspirin	500–1000 mg alle 6–8 h	Wochen bis Monate	Reduktion der Dosis um 250–500 mg alle 1 bis 2 Wochen
Ibuprofen	600 mg alle 8 h	Wochen bis Monate	Reduktion der Dosis um 200–400 mg alle 1 bis 2 Wochen
Indometacin	25–50 mg alle 8 h	Wochen bis Monate	Reduktion der Dosis für um 25 mg alle 1 bis 2 Wochen
Colchicin	0,5 mg 2-mal täglich oder 0,5 mg 1-mal täglich für Patienten <70 kg oder mit Intoleranz für höhere Dosen	Mindestens 6 Monate	Nicht nötig Alternativ 0,5 mg jeden zweiten Tag oder 0,5 mg 1-malig (>70 kg) in den letzten Wochen

**Tab. 5** Prednisolon-Reduktionsschema bei rekurrender Perikarditis nach ESC-Leitlinie

Startdosis: 0,25–0,5 mg/kg/Tag	Tapering <sup>a</sup>
>50 mg	Um 10 mg alle 1 bis 2 Wochen
50–25 mg	5–10 mg alle 1 bis 2 Wochen
25–15 mg	2,5 mg alle 2 bis 4 Wochen
<15 mg	1,25–2,5 mg alle 2 bis 6 Wochen

<sup>a</sup>Prednisolon-Reduktion nur, wenn der Patient asymptomatisch und das CRP normalisiert ist

soziiert [34] und sollten daher vermieden werden. Für Patienten, bei denen NSAR und/oder Colchicin nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind, können niedrigere Prednisolon-Dosen (0,2–0,5 mg/kg/Tag) eingesetzt werden [35]. Die Prednisolon-Redukti-

on sollte in kleinen Schritten alle 2 bis 4 Wochen erfolgen (■ Tab. 5).

### Drittlinientherapie

Bei einem geringen Anteil der Patienten, die Kortikosteroide benötigen, ist ei-

ne adäquate Steroidreduktion nicht möglich: Zur steroidsparenden Therapie kann *Azathioprin* eingesetzt werden. Die Evidenzlage hierfür ist jedoch überschaubar. In einer retrospektiven Studie mit 46 Patienten, in der Azathioprin in einer Dosis von 1,5–2,5 mg/kg/Tag über 1 Jahr gegeben wurde, konnte eine stabile Remission erzielt werden, und bei über 50 % der Patienten war ein komplettes Absetzen möglich [36].

Ebenfalls können bei refraktärer IRP *intravenöse Immunglobuline (IVIG)* eingesetzt werden. So konnten Imazio et al. bei 30 Patienten mit IRP ein gutes Ansprechen auf IVIG zeigen [37]. Die IVIG wurden in der Studie über 3 bis 5 Tage mit einer Dosis von 400–500 mg/kgKG pro Tag infundiert.

### Interleukin-1-Antagonisten

Die beste Studienlage für die Tertiärtherapie der IRP liegt für den Interleukin-1(IL-1)-Rezeptorantagonisten *Anakinra* vor. Anakinra führte in Studien zu einer raschen Besserung der Symptome innerhalb von Tagen (im Gegensatz zu Wochen bei Anwendung von Azathioprin). Weiterhin zeigen sich unter der Therapie eine rasche Normalisierung der serologischen Entzündungszeichen und ein bildmorphologisches Ansprechen (Echokardiographie und Kardio-MRT) [38].

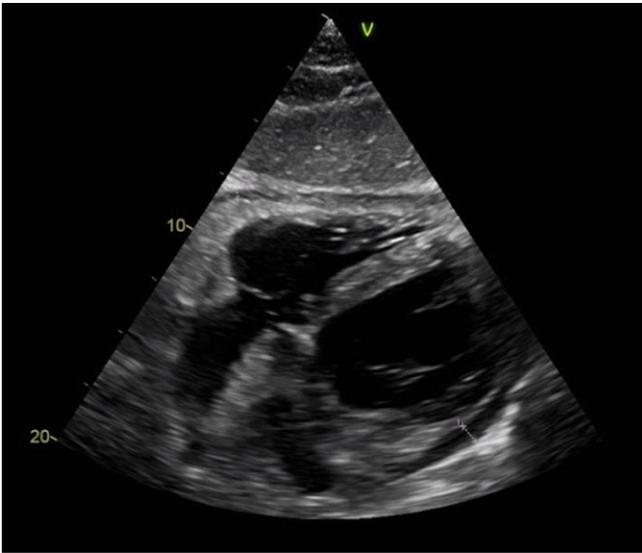
In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie, die an 21 steroidabhängigen, Colchicin-resistenten Patienten durchgeführt wurde, reduzierte Anakinra das Risiko eines Rezidivs über einen Median von 14 Monaten und ermöglichte bei allen Patienten das Absetzen der Steroide [39].

In der Registerarbeit des International Registry of Anakinra for Pericarditis (IRAP) konnte bei 224 IRP-Patienten, die Colchicin-resistent und Kortikosteroidabhängig waren, gezeigt werden, dass der Einsatz von Anakinra u. a. eine Verringerung der Rezidivrate um 83 % und eine signifikante Kortikosteroidreduktion ermöglichte [40].

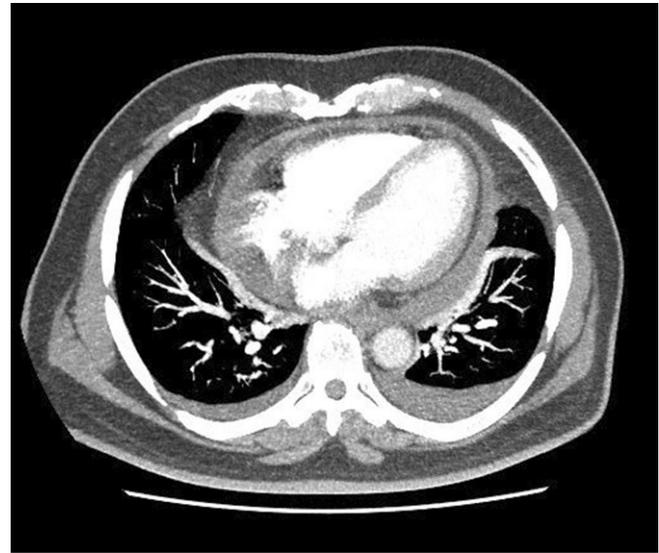
Erste Daten gibt es ebenfalls für weitere IL-1-Antagonisten: In einer kleinen Fallserie berichteten Kougkas et al. [41] über den erfolgreichen Einsatz von Canakinumab zur Behandlung von 3 IRP-Fällen. Für den IL-1-Antagonis-

Hier steht eine Anzeige.

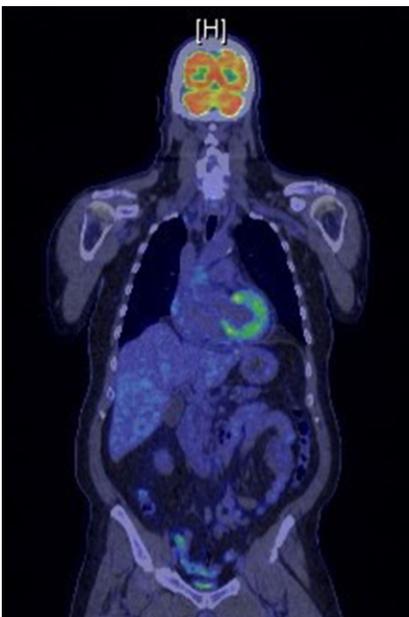




**Abb. 2** ▲ Sonographischer Nachweis des Perikardergusses mittels transthorakaler Echokardiographie



**Abb. 3** ▲ Röntgenologischer Nachweis des Perikardergusses in der Computertomographie des Thorax mit Kontrastmittel



**Abb. 4** ▲ PET-CT mit Zeichen einer Perikarditis

ten Rilonacept läuft aktuell eine randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Studie. Erste vorläufig veröffentlichte Daten legen auch hier ein klinisches (Schmerzreduktion) und serologisches (CRP-Reduktion) Ansprechen nahe [42]. Die gute Wirksamkeit von IL-1-Antagonisten wird ebenfalls als Indiz für den autoinflammatorischen Charakter der IRP gewertet. Bezüglich der optimalen Therapiedauer mit IL-1-Antagonisten gibt es noch keine Empfehlungen.

## Viertlinientherapie

### Perikardektomie

Bei unzureichender pharmakotherapeutischer Therapie kann eine Perikardektomie in Erwägung gezogen werden. In einer Studie konnten die positiven Auswirkungen einer subtotalen chirurgischen Perikardektomie für Patienten mit restriktiver Perikarditis gezeigt werden [43]. Gillaspie et al. [44] konnten zeigen, dass eine radikale Perikardektomie bei IRP-Patienten häufiger zu einem Langzeitüberleben führte als eine partielle Perikardektomie mit zusätzlicher medikamentöser Therapie. In der untersuchten Kohorte betrug die Gesamtüberlebenszeit nach Perikardektomie 80 % nach 5 Jahren und 60 % nach 10 Jahren.

### Fallbeispiel

Wir schildern den Fall eines 67-jährigen Patienten mit idiopathischer rekurrender Perikarditis. Der Patient beklagte Thoraxschmerzen mit Fieber (bis 38,6°C im Schub). Bildmorphologisch sah man einen Perikarderguss von bis zu 1,6 cm (Abb. 2). Der Patient hatte insgesamt 3 IRP-Episoden in 8 Monaten (initial sogar mit beidseitiger Pleuritis; Abb. 3). Laborchemisch zeigten sich im Schub eine CRP-Erhöhung von bis zu 302,9 mg/l (normal <5 mg/l) und ein er-

höhtes Serumamyloid A von 1540 mg/l (normal <6,4 mg/l). Die Autoimmunserologie (RF, ACPA, ANA, ENA, ANCA) war unauffällig. Mittels PET-CT konnte ein weiterer Entzündungsfokus oder solitäres Malignom ausgeschlossen werden (Abb. 4).

Bei unzureichender Wirksamkeit von Ibuprofen, Colchicin und Prednisolon erfolgte eine Umstellung auf den IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra 100 mg s.c. täglich. Hierunter zeigte sich ein promptes klinisches, laborchemisches und sonographisches Therapieansprechen. Bei anhaltender Symptombefreiheit wurde Anakinra nach 6 Monaten abgesetzt. Innerhalb von Tagen nach dem Absetzen bekam der Patient ein erneutes Rezidiv, das ebenfalls erfolgreich mit Anakinra behandelt werden konnte.

### Fazit für die Praxis

- Eine Perikarditis kann im Rahmen von rheumatologischen Systemerkrankungen auftreten, daher sollten eine entsprechende Systemanamnese sowie ggf. ergänzende immunserologische Testung erfolgen.
- Die idiopathische rekurrende Perikarditis (IRP) wird von vielen Autoren als eigenständige autoinflammatorische Erkrankung gewertet. Eine autoimmunologische Pathogenese

ist jedoch in einigen Fällen ebenfalls möglich.

- Die IRP sollte primär antiinflammatorisch mit NSAR und Colchicin behandelt werden.
- Erst bei primärem Therapieversagen (oder Kontraindikationen) sollten Kortikosteroide zur Behandlung der IRP zum Einsatz kommen.
- Kortikosteroide sollten zur Therapie der IRP nur in moderaten Dosen eingesetzt werden (0,2–0,5 mg/kgKG pro Tag), da ansonsten ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht.

## Korrespondenzadresse

### Dr. M. Krusche

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland martin.krusche@charite.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Krusche gibt an Vortrags- und Beratungshonorare von den Firmen SOBI und Novartis erhalten zu haben. U. Schneider und N. Ruffer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Braun J et al (2017) Cardiovascular comorbidity in inflammatory rheumatological conditions. *Dtsch Arztebl Int* 114:197–203
2. Adler Y et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 36:2921–2964
3. Imazio M, Gaita F, LeWinter M (2015) Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA* 314:1498–1506
4. Imazio M et al (2013) Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 128:42–49
5. Cremer PC et al (2016) Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol* 68:2311–2328
6. Imazio M et al (2007) Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 115:2739–2744
7. Imazio M et al (2011) Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 155:409–414
8. Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J (1985) Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 56:623–630
9. Maestroni S et al (2012) Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev* 12:60–65
10. Ozen S et al (2014) Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis* 73:662–667
11. Lachmann HJ et al (2014) The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 73:2160–2167
12. Cantarini L, Lucherini OM, Baldari CT, Laghi Pasini F, Galeazzi M (2010) Familial clustering of recurrent pericarditis may disclose tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 28:405–407
13. Cantarini L et al (2012) Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol* 101:525–531
14. Cantarini L et al (2014) The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 43:818–823
15. Brucato A, Brambilla G (2005) Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. *Int J Cardiol* 102:529
16. Imazio M (2014) Idiopathic recurrent pericarditis as an immune-mediated disease: current insights into pathogenesis and emerging treatment options. *Expert Rev Clin Immunol* 10:1487–1492
17. Lazaros G et al (2011) The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology* 118:55–62
18. Imazio M et al (2009) Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol* 136:289–293
19. Caforio ALP et al (2010) Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart Br Card Soc* 96:779–784
20. Blank N, Lorenz H-M (2019) Idiopathic pericarditis—an autoinflammatory disease? *Curr Rheumatol Rep* 21:18
21. Efthimiou P (2019) Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (Springer International Publishing, 2019). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96929-9>
22. Yang C-A, Chiang B-L (2015) Inflammasomes and human autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 61:1–8
23. Dinarello CA (2019) The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 15:612–632
24. Muruve DA et al (2008) The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 452:103–107
25. Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A (2010) Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nat Immunol* 11:404–410
26. Nour AM et al (2011) Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )-processing inflammasome complex. *J Biol Chem* 286:17921–17933
27. Ristić AD, Pankuweit S, Maksimović R, Moosdorf R, Maisch B (2013) Pericardial cytokines in neoplastic, autoreactive, and viral pericarditis. *Heart Fail Rev* 18:345–353
28. Horneffer PJ et al (1990) The effective treatment of postpericardiotomy syndrome after cardiac operations. A randomized placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:292–296
29. Leung YY, Hui YLL, Kraus VB (2015) Colchicine—Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 45:341–350
30. Imazio M et al (2005) Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 112:2012–2016
31. Imazio M et al (2013) A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med* 369:1522–1528
32. Imazio M et al (2014) Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 383:2232–2237
33. Verma S et al (2015) Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 15:96
34. Imazio M et al (2008) Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 118:667–671
35. Imazio M et al (2008) Corticosteroid therapy for pericarditis: a double-edged sword. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:118–119
36. Vianello F et al (2011) Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol* 147:477–478
37. Imazio M et al (2016) Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med* 17:263–269
38. Lazaros G, Antonatou K, Vassilopoulos D (2017) The therapeutic role of Interleukin-1 inhibition in idiopathic recurrent pericarditis: current evidence and future challenges. *Front Med* 4:78
39. Brucato A et al (2016) Effect of Anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine

- resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 316:1906
40. Imazio M (2019) Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: the IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. <https://doi.org/10.1177/2047487319879534>
  41. Kougkas N et al (2018) Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Baillieres Clin Rheumatol*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key077>
  42. Klein A et al (2019) Riloncept in recurrent pericarditis: first efficacy and safety data from an ongoing phase 2 pilot clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 73:1261
  43. Nataf P et al (1993) Results of subtotal pericardiectomy for constrictive pericarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 7:252–256
  44. Gillaspie EA et al (2016) A 20-year experience with isolated pericardiectomy: analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 152:448–458
  45. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P (2014) Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 13:708–722
  46. Geri G et al (2012) Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine* 91:25–34
  47. Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G (2013) Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol* 68:629–633
  48. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH (2017) Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress. *Curr Opin Rheumatol* 29:574–584
  49. Moosig F et al (2013) A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 72:1011–1017
  50. Pagnoux C, Guillevin L (2005) Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides. *Lupus* 14:718–722
  51. Walsh M et al (2012) Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 64:542–548
  52. Nguyen Y et al (2020) Microscopic polyangiitis: clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J Autoimmun*. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102467>
  53. Sönmez HE et al (2019) Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol* 37(Suppl 117):52–56
  54. Pagnoux C et al (2010) Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French vasculitis study group database. *Arthritis Rheum* 62:616–626
  55. Liu FF (2020) Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Invest*. <https://doi.org/10.1111/eci.13210>
  56. Printz BF et al (2011) Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 57:86–92
  57. Yafasova A et al (2020) Long-term adverse cardiac outcomes in patients with Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 76:767–777
  58. Kilic A et al (2015) Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J* 13:59
  59. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD (1982) Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest* 81:592–595

## Warnung vor Fehlinformation über Corona-Impfung

### Die DGRh empfiehlt ausdrücklich die SARS-CoV-2-Impfung von Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) stellt klar: Entgegen Informationen seitens Landesregierungen, Krankenkassen und Medien gibt es für Menschen mit Rheuma kein erhöhtes Risiko bei einer Impfung gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2.

Die Zulassung des Impfstoffs BNT162b2 der Firma Biontech schließt Patienten mit chronischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen ebenso ein wie jene unter immunsuppressiver Therapie. In Übereinstimmung mit der STIKO empfiehlt die DGRh daher, Patienten mit einem eingeschränkt funktionierenden Immunsystem sogar vorrangig zu impfen – vor allem solche, die aufgrund ihres Alters zusätzlich gefährdet sind. Anderslautende Informationen sollten umgehend korrigiert werden.

Die Fachgesellschaft befürwortet zudem, zügig gezielte Impfstudien für Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen aufzunehmen.

**Quelle: *dgrh.de*: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.**

***dgrh.de*: Informationen der DGRh über COVID-19 und Rheuma**