

## Redaktion

J. Wollenhaupt, Hamburg  
 B. Swoboda, Erlangen

J.O. Schröder<sup>1</sup> · R.A. Zeuner<sup>1</sup> · B. Bewig<sup>2</sup> · M. Both<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Bereich Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

<sup>3</sup> Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

# Pneumologische Notfälle bei Kollagenosen und Vaskulitiden

**Pneumologische Notfälle in der Rheumatologie sind seltene, im Einzelfall aber lebensbedrohliche Krankheitsbilder. Vor allem die diffuse alveoläre Hämorrhagie, Trachealstenosen, akute Pneumonitiden und der medikamenteninduzierte Lungenschaden sind hier zu nennen.**

## Diffuse alveoläre Hämorrhagie

### Definition

Die diffuse alveoläre Hämorrhagie ist gekennzeichnet durch eine Einblutung in die Alveolen infolge einer akuten oder chronischen pulmonalen Kapillaritis. Im Unterschied zur Einblutung durch eine Gerinnungsstörung oder eine Gefäßruptur anderer Ursache führt hier die entzündliche Schädigung der Kapillaren zum Blutaustritt in die Alveolen. Unbehandelt ist die Prognose sehr ernst, die Mortalität beträgt in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung und den untersuchten Patientenkollektiven zwischen 10 und 50% [5, 7, 23].

### Klinik

Die klassischen Hauptsymptome sind für sich genommen nicht spezifisch, legen aber durch das gemeinsame Auftreten den Verdacht auf das Vorliegen einer diffusen alveolären Hämorrhagie nahe. Dazu zählen subakute bis akut auftretende Luftnot, Husten, Hämoptysen in ca. 50% der Fälle

sowie ein relativ rascher Abfall des Hämoglobins um 1–4 g/dl. In vielen Fällen liegt gleichzeitig Fieber vor.

### Diagnostik

Wichtig sind anamnestische Angaben zum Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, zu anderen klinischen Merkmalen einer Vaskulitis oder Kollagenose wie Hautveränderungen, Gelenkbeschwerden und neu aufgetretenen sensiblen oder motorischen Ausfällen. Im Hinblick auf ein Churg-Strauss-Syndrom sind ein allergisches Asthma sowie Nebenhöhlenerkrankungen in der Vorgeschichte von Bedeutung.

In der Bildgebung ist die hoch auflösende Computertomographie (HRCT) von Bedeutung [5, 7]. Computertomographisch stellen sich bei einer alveolären Hämorrhagie Dichtezunahmen im Lung parenchym dar, die von Milchglasveränderungen bis zu konsolidierten Arealen reichen. Häufig finden sich positive, lufthaltige Bronchogramme, d. h. die positive Darstellung der noch belüfteten Bronchien auf dem Hintergrund der eingebluteten Alveolarräume (■ **Abb. 1**). Die Verdichtungen sind meistens beidseitig ausgeprägt, fleckförmig oder diffus, sie liegen überwiegend in den mittleren und unteren Abschnitten der Lungen. Über die alveolären Einblutungen hinaus ist auch eine zusätzliche Beteiligung des pulmonalen Interstitiums mit inter- und intralobulären Einlagerungen möglich, compu-

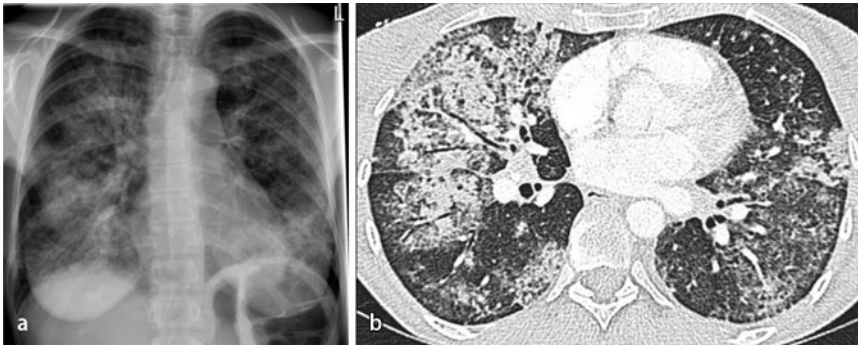
tertomographisch resultierend in einem pflastersteinartigen Muster, dem sog. „crazy paving“.

» Computertomographisch stellen sich bei einer alveolären Hämorrhagie Dichtezunahmen im Lung parenchym dar

Verdickte Interlobulärsepten im Sinne interstitieller Flüssigkeitseinlagerungen sollten differenzialdiagnostisch an eine Myokardinsuffizienz denken lassen. Pleuraergüsse gehören nicht zur Erkrankung, speziell beidseitige Ergüsse sprechen für eine Herzinsuffizienz. Die beschriebenen Veränderungen können innerhalb weniger Stunden dramatisch zunehmen, ebenso können sie im Einzelfall bei erfolgreicher Therapie schnell abklingen.

Lassen sich Dyspnoe und/oder Hämoptysen nicht durch eine parenchymatöse Lungenerkrankung klären, ist eine kontrastmittelverstärkte Spiral-CT-Untersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Lungenarterienembolie unerlässlich.

Zur Gewinnung von Material für die zytologische und mikrobiologische Untersuchung ist eine Bronchoskopie immer indiziert. In den meisten Fällen ist ebenso eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) anzustreben. Der Erkenntnisgewinn und resultierende Konsequenzen sind gegen eine evtl. Verschlechterung der respiratorischen Situation infolge dieses Eingriffs



**Abb. 1** ▲ Churg-Strauss-Syndrom [w, 45 Jahre; p-ANCA-Titer 1:1280 (Normbereich  $\leq 1:10$ )]. Bei Hämoptysen finden sich **a** im Röntgenbild der Lunge und **b** in der Thorax-CT fleckige bis flächenhafte Verdichtungen mit Aussparungen der Bronchien im Sinne eines „Bronchopneumogramms“. Diese Befunde sind im klinischen Kontext als pulmonale Einblutungen zu definieren; anteilig sind differenzialdiagnostisch eosinophile Infiltrate möglich

abzuwägen. Bereits die bronchoskopische Inspektion lässt ein evtl. lokalisertes Geschehen von einer diffusen Blutung unterscheiden. Zeigt sich unter der Lavage eine Zunahme der Blutbeimengung von Probe zu Probe, gilt die intrapulmonale Blutung als belegt. In der zytologischen Aufarbeitung ist der Nachweis Hämosiderin-beladener Makrophagen hilfreich. Während phagozytierte Erythrozyten für eine kurz zurückliegende Blutung sprechen, zeigen die Siderophagen eine okkulte oder chronische Blutung an. Über 20% solcher Zellen in der BAL gelten als guter Beleg für eine alveoläre Hämorrhagie, sind allerdings für sich genommen nicht spezifisch für eine autoimmune Genese [5, 7]. Für die infektiologische Aufarbeitung der BAL ist eine Vorabinformation des Mikrobiologen wichtig, damit alle erforderlichen Färbungen und Kulturen auf den Weg gebracht werden können.

Eine histologische Untersuchung der Atemwege hat dagegen kaum einen Stellenwert. Zumindest in der Akutsituation kann sie die Lage verschlechtern. Daher sollten für die histologische Sicherung einer Vaskulitis oder einer Kollagenose andere Manifestationsorte herangezogen werden und eine letztlich doch für erforderlich gehaltene bronchiale oder transthorakale Biopsie erst in stabiler Situation erfolgen.

### Blutgasanalyse

Die Bestimmung der Blutgase, speziell die Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung und des  $pO_2$  geben Aus-

kunft über die Verschlechterung oder Verbesserung der respiratorischen Situation. Häufiger beschrieben wird ein Anstieg der CO-Diffusion (CO-Aufnahme durch alveoläres Hämoglobin). Da die CO-Diffusion aber aufgrund pulmonaler Vorerkrankungen erniedrigt sein kann, lässt sich z. B. der Befund einer reduzierten CO-Diffusion nicht zum Ausschluss einer alveolären Hämorrhagie heranziehen. Die Untersuchung hat im Unterschied zu Lungengerüsterkrankungen (die mit einem Abfall der CO-Diffusion einhergehen) hier keinen gesicherten Stellenwert.

### Ursachen

Unter den entzündlichen Systemerkrankungen stellen primäre Vaskulitiden die häufigste Ursache einer alveolären Hämorrhagie dar. Dies gilt v. a. für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden [5, 7, 21]. Am häufigsten wird sie für die mikroskopische Polyangiitis (MPO) beschrieben. In Abhängigkeit von den angewandten diagnostischen Kriterien kommt sie hier in 10–30% der Fälle vor. Auch der Verlauf scheint bei der MPO besonders rasch progredient zu sein.

» Primäre Vaskulitiden sind die häufigste Ursache einer alveolären Hämorrhagie

Bei der Granulomatose mit Polyangiitis [GPA (Morbus Wegener)] sind Hämoptysen initial und im Verlauf zwar eben-

falls häufig, können aber auch Ausdruck bronchialer Läsionen oder nekrotischer Parenchymveränderungen sein. Eine diffuse alveoläre Hämorrhagie im engeren Sinne wurde von einer französischen Arbeitsgruppe in 8% der Fälle mit GPA diagnostiziert (nach [7]). Nimmt man die Gesamtheit der Vaskulitiden, tritt die diffuse alveoläre Hämorrhagie beim Churg-Strauss-Syndrom nochmals seltener auf. Während sie in den ANCA-negativen Fällen kaum beschrieben wird, scheint sie allerdings in den ANCA-positiven Verläufen des Churg-Strauss-Syndroms ähnlich häufig zu sein wie bei der GPA [27].

Innerhalb der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sollten die seltenen, aber differenzialdiagnostisch wichtigen medikamenteninduzierten Vaskulitiden berücksichtigt werden. Vor allem unter Hydralazin und Thyreostatika (Propylthiouracil, Methimazol) treten ANCA-assoziierte Vaskulitiden auf, die ihrerseits zu pulmonalen Hämorrhagien führen können. Das Auftreten von ANCA mit Spezifität für Elastase und Lactoferrin, evtl. zusammen mit MPO- und Proteinase-3-ANCA ist für diese Fälle beschrieben worden [7]. Das Absetzen der auslösenden Agenzien ist zeitweilig therapeutisch ausreichend, immer aber notwendig.

Unter den Kollagenosen ist die hämorrhagische Alveolitis am häufigsten beim systemischen Lupus erythematoses (SLE), sie kommt bei bis zu 5% der Patienten vor [23]. Meist ist sie Ausdruck eines hoch aktiven Lupus, sodass andere Manifestationen eines aktiven SLE (kutane Vaskulitis, Nephritis) sowie serologische Aktivitätszeichen wie hohe Werte für ds-DNA-Antikörper und eine Hypokomplementämie vorliegen. Alternativ, wenn auch seltener, kann eine pulmonale Hämorrhagie bei Lupus auch Ausdruck eines schweren Antiphospholipidsyndroms sein. In diesem Fall werden mikrovaskuläre Thrombosen oder eine Lungenembolie als zugrunde liegende Pathomechanismen angesehen [11].

Nur in Einzelfällen findet sich die alveoläre Hämorrhagie bei anderen Kollagenosen, speziell bei Sklerodermie, Mischkollagenosen, zum Teil auch beim Anti-Jo-1-Syndrom [26]. Der Nachweis von MPO-ANCA bei einigen dieser Fälle spricht für das gelegentliche Vorkommen

von Überlappungssyndromen aus Kollagenosen und ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

### Differenzialdiagnose

Unter den immunogenen alveolären Hämorrhagien steht das Goodpasture-Syndrom an erster Stelle, ferner kommen eine IgA-Nephropathie und die Kryoglobulinämie in Betracht [5, 7]. Die allgemeinen differenzialdiagnostischen Überlegungen müssen v. a. kardiale Erkrankungen, Gerinnungsstörungen und Infektionen in Betracht ziehen. Eine Liste der wichtigsten Differenzialdiagnosen ist in **Tab. 1** dargestellt.

### Management/Therapie

Der wichtigste Schritt in der Erstversorgung von Patienten mit alveolärer Hämorrhagie ist die Einschätzung der respiratorischen Situation (s. auch Checkliste zum Management in **Tab. 2**). Dazu gehören die Bestimmung der Atemfrequenz, eine pulsoximetrische Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung und – besser – eine kapilläre oder arterielle Blutgasanalyse. Bei nachgewiesener respiratorischer Insuffizienz sollte eine intensivmedizinische Überwachung inklusive Beatmungsmöglichkeit sichergestellt werden. Wird eine mechanische Atemhilfe erforderlich, stellt die nichtinvasive Beatmung im Vergleich zur Intubationsbeatmung das schonendere Verfahren dar, sodass diese Methode vorzuziehen ist, sofern klinisch möglich. Als sinnvolle Zusatzmaßnahme kann die Inhalationstherapie mit Epinephrin oder Xylometazolin zum Einsatz kommen. Vergleichende Studien zu diesen Maßnahmen liegen jedoch nicht vor. Die Verfügbarkeit der genannten intensivmedizinischen Verfahren in der für die Notfallversorgung vorgesehenen Klinik sollte möglichst vor Einweisung sichergestellt werden.

Die wichtigste Maßnahme der systemischen medikamentösen Behandlung ist bei Vaskulitiden und Kollagenosen die hoch dosierte Gabe von Prednisolon oder Methyl-Prednisolon. Kortikosteroide beeinflussen nahezu alle am Geschehen beteiligten Entzündungszellen und weisen zusätzlich kapillarabdichtende Effekte auf

Z Rheumatol 2012 · 71:278–287 DOI 10.1007/s00393-011-0916-1  
© Springer-Verlag 2012

J.O. Schröder · R.A. Zeuner · B. Bewig · M. Both  
**Pneumologische Notfälle bei Kollagenosen und Vaskulitiden**

#### Zusammenfassung

Pneumologische Notfälle in der Rheumatologie sind seltene, im Einzelfall lebensbedrohliche Krankheitsbilder, die bei Patienten mit entzündlichen rheumatischen Systemerkrankungen als Komplikation der Grunderkrankung oder der Therapie auftreten können. Vor allem die diffuse alveoläre Hämorrhagie, Trachealstenosen, akute Pneumonitiden und schließlich der medikamenteninduzierte Lungenschaden gehören in diese Kategorie. Das erfolgreiche Management dieser Fälle erfordert aufseiten der Rheumatologie eine intensive Zusammenarbeit mit der Pneumologie. Diese trägt mit ihren Erfahrungen in der Be-

treuung verwandter Krankheitsbilder, ihren speziellen endoskopischen Techniken sowie den verschiedenen Formen der Beatmung unverzichtbare Verfahren der Diagnostik und supportiven Therapie bei. Ziel der vorliegenden Übersicht ist die Darstellung des aktuellen Standes der Diagnostik und der modernen Behandlungsmöglichkeiten inklusive der B-Zell-gerichteten Therapien.

#### Schlüsselwörter

Kollagenosen · Vaskulitiden · Trachealstenose · Lupuspneumonitis · Medikamenteninduzierter Lungenschaden

### Pulmonary emergencies in connective tissues disorders and vasculitides

#### Abstract

Pulmonary emergencies in rheumatic diseases are rare, potentially life-threatening conditions that occur either as a manifestation of the disease itself or as an adverse event of immunosuppressive treatment. Diffuse alveolar hemorrhage, tracheal stenosis, acute pneumonitis and drug-induced lung injury belong to this category. The management of these emergencies requires intensive cooperation between rheumatology and pulmonology. The latter contributes its experience in the care of related conditions, specific endo-

scopic techniques and local interventions as well as the indispensable and life-supporting forms of assisted ventilation. The present article summarizes the current knowledge on diagnostic and therapeutic procedures including the newly available B-cell directed treatments.

#### Keywords

Connective tissues disorders · Tracheal stenosis · Vasculitis · Pneumonitis · Drug-induced pulmonary injury

[4]. Als konkretes Protokoll hat sich die intravenöse Gabe von 1000 mg Methyl-Prednisolon pro Tag über 3 bis 5 Tage bewährt, gefolgt von einer oralen Therapie mit zunächst 2 mg/kg KG und weiterer Dosisreduktion.

### » Die wichtigste Maßnahme ist bei Vaskulitiden und Kollagenosen die hoch dosierte Gabe von Prednisolon oder Methyl-Prednisolon

Für eine intensive zusätzliche Immunsuppression steht bei Vaskulitiden wie Kollagenosen das Cyclophosphamid als hoch wirksame und bewährte Substanz zur Verfügung. Gut belegt ist die Gabe von 750 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als 1-mali-

ge intravenöse Bolustherapie, gefolgt von mehrfachen Wiederholungen im Abstand von 3 bis 4 Wochen.

Eine möglicherweise vollwertige Alternative ist nach neuen Studiendaten der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab. Zwei kontrollierte Studien bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden belegten, dass Rituximab dem Cyclophosphamid – bezogen auf das globale Ansprechen – in seiner Wirkung nicht unterlegen ist [15, 29]. Eine Subgruppenanalyse der Fälle, die bei Studieneinschluss eine alveoläre Hämorrhagie aufwiesen (jeweils 28% in beiden Studienarmen), zeigte mit einer Ansprechrate von 57% für Rituximab und 41% für Cyclophosphamid (p=0,46) eine mindestens vergleichbare Ansprechrate [29]. Da es sich bei den hier beschriebenen Fällen jedoch nicht ausdrücklich um

Tab. 1 Ursachen der diffusen alveolären Hämorrhagie. (Adaptiert nach [7])	
<b>Primäre Kapillaritis</b>	<b>Andere Ursachen</b>
ANCA-assoziierte Vaskulitiden	<b>Hämodynamische Gründe</b>
– Mikroskopische Polyangiitis	– Linksherzinsuffizienz
– Polyangiitis mit Granulomatose (Morbus Wegener)	– Herzklappenfehler (v. a. Mitralklappenstenose)
– Churg-Strauss-Syndrom	– Vorhoftumoren
– Isolierte pulmonale Kapillaritis	<b>Gerinnungsstörungen</b>
Andere	– Coumarin-Derivate
– Purpura Schönlein-Henoch	– Thrombolysen
<b>Sekundäre Kapillaritis</b>	– Thrombozytopenie
Medikamenteninduzierte diffuse alveoläre Hämorrhagie	<b>Diffuser Alveolarschaden</b>
Kollagenosen	– Infektionen
– Systemischer Lupus erythematodes	– Lymphangioliomyomatose (sporadisch oder bei tuberöser Sklerose)
– Sklerodermie	– Pulmonal arterieller Hypertonus bei venookklusiver Erkrankung/pulmonaler kapillärer Hämangiomatose)
– Polymyositis	– Idiopathische Häm siderose
– Rheumatoide Arthritis	
– Mischkollagenose	
– Antiphospholipidsyndrom	
Andere	
– Goodpasture-Syndrom	
– IgA-Nephropathie	
– Kryoglobulinämie	
– Akute pulmonale Transplantatrejektion	

Tab. 2 Checkliste alveoläre Hämorrhagie. (Adaptiert nach [5])	
Therapie	Glukokortikoide (intravenös/oral), Cyclophosphamid oder Rituximab
Monitoring	Hämoptysen, Lungenfunktion, Bildgebung Kontrolle der extrapulmonalen Manifestationen C-reaktives Protein, ANCA-Serologie
Differenzialdiagnose und Management „refraktärer“ Verläufe	Infektionen, ARDS, Fibrose Plasmapherese, Rituximab
Diagnostik und Behandlung von Infektionen	Vermeidung einer immunsuppressiven Übertherapie Blutkulturen, Sputumkultur Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage Prophylaxe (Mykosen/Pneumozystis)
Unterstützende Maßnahmen	Unterstützung der Atmung mit nichtinvasiven Methoden Geringe Beatmungsdrücke Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung Gewährleistung eines Hb >10 g/l Korrektur von Gerinnungsstörungen
ARDS „acute respiratory distress syndrome“.	

notfallmedizinische Situationen handelte, bleiben die Erfahrungen mit Rituximab bei schwerer diffuser alveolärer Hämorrhagie noch begrenzt.

Bei Kollagenosen bieten sich derzeit keine entsprechenden Biologika an. Auf-

grund der negativen Studienergebnisse für Rituximab bei SLE erscheint es kaum vertretbar, diese Substanz als Notfalltherapie einzusetzen. Das seit August 2011 für SLE zugelassene Belimumab (Benlysta®) dürfte aufgrund seines begrenzten und

erst nach Wochen von Placebo abgrenzbaren Therapieeffektes [20] ebenfalls nicht als Notfalltherapie anzusehen sein.

Extrakorporale Antikörpereliminationsverfahren wie die Plasmapherese haben einen Stellenwert bevorzugt bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Hier ist ein Nutzen v. a. bei fortgeschrittener Nephritis beschrieben [14]. Bei diffuser alveolärer Hämorrhagie ist die Datenlage dagegen widersprüchlich, kontrollierte Daten liegen für diese klinische Situation noch nicht vor. Zudem bleibt zu bedenken, dass eine Plasmapherese eine Antikoagulation erfordert, die ihrerseits eine Hämorrhagie verschlechtern kann. Wir empfehlen, die Notfalltherapie ohne den primären Einsatz der Plasmapherese zu beginnen und auf diese evtl. bei refraktären Fällen zurückzugreifen.

Bei den Kollagenosen hat die Plasmapherese keinen Stellenwert. Ausnahme ist das explizite katastrophale Antiphospholipidsyndrom, bei dem die Plasmapherese zum akzeptierten Komplex aus 3 unterschiedlich ansetzenden Maßnahmen zählt, d. h. der Einleitung einer Antikoagulation, der Gabe von Kortikosteroiden und der immunmodulatorischen Therapie entweder durch eine Plasmapherese oder – alternativ oder in Kombination – durch hoch dosierte intravenöse Immunglobuline [11]. Auch dieses Vorgehen beruht derzeit nicht auf kontrollierten Daten.

Ein spezieller Aspekt ist die zeitliche Abfolge der therapeutischen Maßnahmen. Bei sehr unübersichtlicher Situation kann es richtig sein, zunächst den Effekt von Kortikosteroiden abzuwarten und erst bei erkennbarem Ansprechen des immunsuppressiven Ansatzes Cyclophosphamid oder Rituximab als zweites immunsuppressives Prinzip anzusetzen. Ferner wird es sich in vielen Fällen nicht vermeiden lassen, bei noch ausstehenden Resultaten der mikrobiologischen Diagnostik parallel immunsuppressiv wie auch kalkuliert antiinfektös zu behandeln.

## Trachealstenosen

### Definition

Die Trachealstenose ist eine unmittelbar subglottisch oder tiefer gelegene Verengungen der Trachea, die in chronischen

oder aktiven Phasen einer GPA (Morbus Wegener) oder verwandter Erkrankungen auftritt, zu hochgradiger Beeinträchtigung der Atmung führt und in einem kleinen Teil der Fälle nach wie vor die Tracheotomie als lebensrettende Maßnahme erfordert [9, 12, 17].

## Klinik

Die zentralen Symptome sind Dyspnoe, Heiserkeit oder andere Veränderungen der Stimme, ferner Stridor und gelegentlich Husten. Die Verlegung der Atemwege kann zusätzlich zur trachealen Enge auch durch Sekretverhalt unterhalb der Stenose hervorgerufen werden.

## Diagnostik

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Laryngoskopie. Sie zeigt v. a. subglottisch zirkuläre Strikturen mit geröteter und geschwollener Schleimhaut. In einem Teil der Fälle stellen sich gleichsinnige Veränderungen an den Stimmlippen und an der Trachea dar. Obwohl die CT mit multiplanaren Rekonstruktionen eine aussagekräftige Darstellung des Ausmaßes von Trachealstenosen ermöglicht, spielt die Bildgebung gegenüber der Laryngoskopie in der unmittelbaren Notfallsituation eine untergeordnete Rolle. In der diagnostischen Aufarbeitung eignen sich v. a. eine Thorax-CT und eine kraniale MRT zur Darstellung weiterer Manifestationen einer entzündlichen Systemerkrankung.

### » Wichtigste diagnostische Maßnahme bei Trachealstenosen ist die Laryngoskopie

Bei den Lungenfunktionsuntersuchungen zeigen eine Abflachung der Flussvolumenkurve und eine Einschränkung des in- und expiratorischen Peak-Flow das Ausmaß der Trachealstenose an [17]. Von einigen Autoren wird das Monitoring des Peak-Flow herangezogen [25], um den Zeitpunkt einer erneuten therapeutischen Intervention zu steuern, speziell für die endoskopische Dilatation der Stenose (s. unten).

In der labormedizinischen Diagnostik steht neben dem Routinelabor die ANCA-Diagnostik im Vordergrund. In einer Patientenkohorte mit Trachealstenosen unterschiedlicher Genese erwiesen sich 90% der als GPA diagnostizierten Fälle als positiv für Proteinase-3-Antikörper, in 10% der so klassifizierten Patienten fanden sich Myeloperoxidaseantikörper [25]. Ein negativer Antikörpertest schließt – speziell in der frühen Phase einer GPA – diese nicht aus [13], wird aber für Patienten mit Trachealstenosen als Ausnahme beschrieben [25].

## Ursachen

Unter den entzündlichen Systemerkrankungen steht die GPA als Ursache der Trachealstenosen ganz im Vordergrund. In größeren GPA-Kohorten wird eine Häufigkeit von ca. 25% beschrieben [17]. Bei der GPA des Kindesalters dürfte diese Manifestation noch häufiger sein [9, 17]. Die Trachealstenosen treten fast nie als isolierte Manifestationen auf, sodass die Diagnose einer GPA meistens entweder bereits bekannt ist bzw. im Falle der Erstmanifestation aufgrund der extratrachealen Erscheinungen gestellt werden kann.

Unter den entzündlichen Systemerkrankungen ist die nächsthäufige Ursache einer subglottischen Stenose die Polychondritis [3, 10]. Bei 15–25% der Betroffenen werden subglottische Stenosen beschrieben, häufig liegen bei diesen Patienten auch Stenosen peripherer Bronchien vor. Darüber hinaus ist eine subglottische Stenose in Einzelfällen bei SLE erwähnt [23], andere Kollagenosen weisen diese Organmanifestation nicht auf. Die wichtigsten nichtrheumatologischen Differenzialdiagnosen einer subglottischen Stenose umfassen unter anderem benigne oder maligne Schilddrüsenvergrößerungen, multifokale Fibrosklerosen [22], benigne und maligne zervikale Tumoren sowie Infektionen, wie z. B. eine Tuberkulose, Syphilis oder Diphtherie [25].

## Management

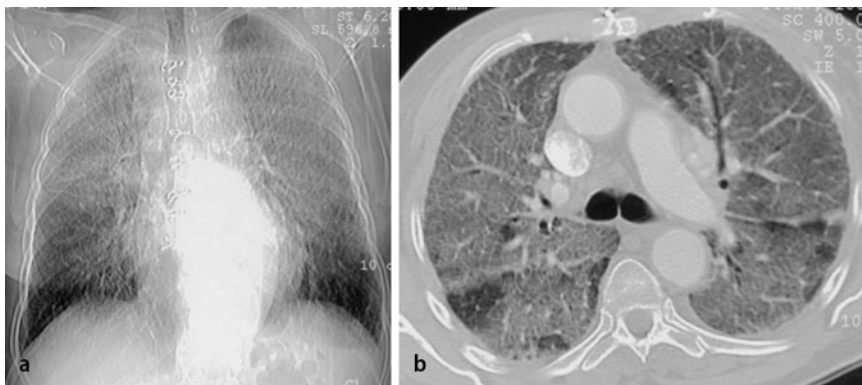
Eine sichere Maßnahme zur Gewährleistung der Atmung ist die Tracheotomie. In den letzten Jahren ist es aber zunehmend gelungen, diese durch eine lokale Dilata-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ▲ Methotrexat-induzierter diffuser Alveolarschaden bei einer 77-jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis. **a** Bereits das Topogramm der CT zeigt eine flächenhafte Eintrübung der Lunge mit Betonung der Mittelfelder. **b** In der Schnittbilduntersuchung knapp unterhalb der Trachealbifurkation sind generalisierte alveoläre Milchglasinfiltrate nachzuweisen, die fast das gesamte Lungenparenchym betreffen

tions- und Injektionstherapie zu vermeiden. Liegt eine schwere Einengung der Trachea vor, z. B. mit einem Durchmesser von 5 mm oder darunter bei Männern und 4 mm oder darunter bei Frauen, werden unter der antiödematösen Behandlung mit Dexamethason in Vollnarkose eine Mikroinzision und nachfolgende Dilatation der Stenose vorgenommen, um anschließend ein Kortikosteroid mit Langzeitwirkung zu injizieren. Eine submuköse Applikation in 4 Quadranten mit jeweils 40 mg Methylprednisolon-Acetat wird angegeben [12, 25]. Diese Vorgehen sieht ferner die intraoperative lokale Aufbringung des Zytostatikums Mitomycin C und evtl. den 1- bis 2-tägigen Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika sowie die mehrtägige prophylaktische Antibiotikagabe vor [12]. Andere Arbeitsgruppen demonstrieren, dass auch mit einer geringeren Begleitmedikation ähnliche Ergebnisse erzielt werden können [25]. Unabhängig von dem Vorgehen im Einzelnen konnten alle Zentren, die dieses Vorgehen propagieren, die Notwendigkeit für eine Tracheotomie auf 0–15% der Betroffenen senken. Gegenüber intensiveren chirurgischen Eingriffen scheint es zudem den Vorteil einer geringeren Vernarbungsstendenz aufzuweisen.

Ist die behandlungspflichtige Stenose Ausdruck einer aktiven GPA, ist auch hier die remissionsinduzierende Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid oder Rituximab indiziert. Sie kann aber den Soforteffekt einer endoskopischen Lokalthherapie nicht ersetzen. Meh-

rere Autoren weisen darauf hin, dass vernarbende Stenosen nicht auf eine Eskalation der Immunsuppression ansprechen und dass daher bei Fehlen extratrachealer Manifestationen auf eine Therapieintensivierung unter Umständen verzichtet werden kann [12, 25].

### Seltene bedrohliche Manifestationen des SLE

Neben den oben beschriebenen Notfallsituationen sind speziell für den SLE besonders seltene pulmonale Komplikationen beschrieben, die nicht mit Hämoptysen einhergehen, aber ähnlich dramatisch verlaufen können wie die diffuse alveoläre Hämorrhagie und daher kurz Erwähnung finden sollen [23].

### Akute Lupuspneumonitis

Die akute Lupuspneumonitis ist eine diffuse, immunologisch vermittelte Entzündung des Lungenparenchyms [19, 23]. Klinisch stehen Fieber, Luftnot, Husten und atemabhängige Schmerzen im Vordergrund, Pulsoxymetrie und Blutgasanalyse lassen eine ausgeprägte Hypoxämie erkennen. Die Bildgebung, vorzugsweise in Form der HRCT durchgeführt, zeigt meist beidseitige Infiltrationen in den Unterlappen. Es findet sich dabei ein breites Spektrum möglicher Manifestationsmuster, das von interstitiellen Mehrzeichnungen und Milchglasinfiltraten bis zu flächenhaften Konsolidierungen reicht. Insbesondere Milchglasverdichtungen lassen eine

bildmorphologische Differenzierung zwischen einer Hämorrhagie und einer Pneumonitis meist nicht zu. Letztere wird allerdings in ca. 15–50% der Fälle von Pleuraergüssen begleitet. Die wichtigste Differenzialdiagnose zur Lupuspneumonitis stellen schwere Infektionen dar.

### » Die zügige Einleitung einer Immunsuppression ist die wichtigste therapeutische Maßnahme

Die bronchoalveoläre Lavage und die transbronchiale Biopsie sind die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen, die zugleich für den Ausschluss von Infektionen benötigt werden. Die Histologie ist nicht spezifisch, zeigt aber mit einem diffusen Alveolarschaden bis hin zu Nekrosen, zellulären Infiltraten und hyalinen Membranen bei gleichzeitigem Fehlen von Krankheitserregern, dass es sich um ein primär entzündliches Krankheitsbild handelt. Die zügige Einleitung einer Immunsuppression mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid analog zum Vorgehen bei der diffusen alveolären Hämorrhagie ist die wichtigste therapeutische Maßnahme. Sie muss unter Umständen auch an der Beatmung durchgeführt werden. Da die Abgrenzung zu Infektionen auch hier schwierig ist, wird eine kalkulierte antibiotische Therapie in einem Teil der Fälle ebenfalls unvermeidlich sein.

### Akute reversible Hypoxämie

Noch seltener und noch weniger verstanden ist das Syndrom der akuten reversiblen Hypoxämie (ARH), das sich in der Literatur fast ausschließlich für den SLE findet [1]. Beschrieben werden Patienten mit Luftnot und dokumentierter Hypoxämie, die aber kein bildgebendes Korrelat aufweisen. Die klinische Erfahrung, dass die Mehrheit der Patienten gut auf Kortikosteroide reagiert und eine zügige Rückbildung der Hypoxämie erkennen lässt (innerhalb von 72 h), spricht für eine zugrunde liegende Lupus-assoziierte entzündliche Ursache. Da sich eine Parenchymbeteiligung nicht nachweisen lässt, werden intravasale Verschlüsse der pulmonalen Kapillaren vermutet, z. B. im

**Tab. 3** Diagnosekriterien der Methotrexat-Pneumonitis<sup>a</sup>. (Adaptiert nach [2])

Hauptkriterien	Hypersensitivitätspneumonitis in der Histopathologie ohne Nachweis pathogener Keime Radiologischer Nachweis interstitieller oder alveolärer Infiltrate Negative Blutkulturen (sofern Fieber vorliegt) und negative Sputumkulturen (sofern Sputum produziert wird)
Nebenkriterien	Unproduktiver Husten Atemnot über weniger als 8 Wochen Sauerstoffsättigung $\leq 90\%$ bei Raumluft zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung DLCO (CO-Diffusionskapazität) $\leq 70\%$ der Altersnorm Leukozytenzahl $\leq 15.000/\mu\text{l}$

<sup>a</sup>Nach Searles und Kendry (1987) kann die Diagnose einer Methotrexat-Pneumonitis gestellt werden, wenn mindestens 1 bis 2 Hauptkriterien und mindestens 3 Nebenkriterien erfüllt sind.

Sinne einer passageren okklusiven Erkrankung pulmonaler Gefäße durch Leukozyten-Endothel-Interaktionen.

Die wichtigste Differenzialdiagnose dieser schweren Dyspnoe ohne Parenchyminfiltration dürfte die Lungenarterienembolie sein, die vor Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung immer ausgeschlossen werden sollte. Bei Nachweis durchgängiger Pulmonalarterien, einer reproduzierbaren Hypoxämie und Hinweisen auf einen aktiven extrapulmonalen Lupus kann dieses Syndrom letztlich als Ausschlussdiagnose angenommen werden, um eine immunsuppressive Behandlung zu begründen.

### Medikamenteninduzierte Lungenschäden

Sehr selten, jedenfalls deutlich seltener als durch die Autoimmunerkrankungen selbst, können akute Lungenschädigungen auch durch die Medikamente hervorgerufen werden, die zur Behandlung der Vaskulitiden und Kollagenosen eingesetzt werden.

### Cyclophosphamid

Einige wenige Berichte liegen über die akute Pneumonitis durch Cyclophosphamid vor. Deren prinzipielles Vorkommen geht aus der hämatologischen Literatur hervor [28]. Bei primären Vaskulitiden wurde sie von der Mayo-Klinik beschrieben. Die Symptomatik war gekennzeichnet durch trockenen Husten und Ab-

geschlagenheit, die technischen Untersuchungen zeigten eine deutliche Hypoxämie, radiologisch fielen eine retikulonoduläre Zeichnungsvermehrung, im HRCT Milchglasveränderungen auf [18].

An eine solche pneumotoxische Schädigung muss v. a. gedacht werden, wenn die Vaskulitis nach allen verfügbaren Kriterien nicht aktiv ist und andere Ursachen für die akute Hypoxämie nicht zu finden sind. Therapeutisch sind das Absetzen des Cyclophosphamid und die Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung geboten.

### Methotrexat

Die Methotrexat (MTX)-Pneumonitis ist bei der rheumatoiden Arthritis (RA) relativ gut untersucht [2, 16]. Sie weist dort eine pulmonale Mortalität von etwa 17% auf. Die Häufigkeit liegt bei 0,5–2% der mit Methotrexat behandelten RA-Patienten [24]. Da diese Substanz auch bei Vaskulitiden und Kollagenosen eingesetzt wird, ist diese Therapiekomplication auch dort zu berücksichtigen. Konkret beschrieben sind aber bislang nur einige wenige Fälle bei SLE [23].

Die Klinik der MTX-Pneumonitis ist gekennzeichnet durch Luftnot, trockenen Husten und Fieber. Bei der Untersuchung finden sich eine Tachypnoe und Rasselgeräusche. Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie lassen die ausgeprägte Hypoxämie erkennen.

Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane zeigt in knapp 40% der Fälle ein interstitielles Infiltrat, bei etwa einem

weiteren Drittel ein interstitielles und alveoläres Infiltrat. Rein alveoläre Infiltrate sind deutlich seltener. Die wertvollere, aber ebenfalls nicht spezifische HRCT kann flächenhafte Milchglasinfiltrate als Hinweis auf einen diffusen Alveolarschaden darstellen (■ **Abb. 2**). Häufig finden sich dabei intra- und interlobuläre Komponenten mit dem Aspekt einer interstitiellen Pneumonitis, wie sie bei der NSIP („non specific interstitial pneumonia“) beschrieben werden. Konsolidierungen sind möglich, aber seltener aufzufinden. Die pathologischen Befunde finden sich meistens diffus verteilt oder in den Unterlappen und können im Krankheitsverlauf in fibrotische Veränderungen übergehen.

Die bronchoalveoläre Lavage hat einen hohen Stellenwert für den Ausschluss von Infektionen. Mit dem Nachweis einer Hyperzellularität und Lymphozytose, häufig auch einer milden Eosinophilie kann sie zur Abgrenzung gegenüber der aktiven Vaskulitis und auch infektiösen Komplikationen beitragen. Die histologische Untersuchung zeigt in 75% der Fälle eine interstitielle Entzündung, bei ca. 60% der Betroffenen kommt bereits eine interstitielle Fibrose zur Darstellung. Keiner der histologischen Befunde ist spezifisch für die MTX-Pneumonitis, sie helfen jedoch bei der Abgrenzung gegenüber Infektion und anderen Erkrankungen des Lungenparenchyms.

### » Die klinische Diagnose einer Methotrexat-induzierten Pneumonitis muss sich auf die Gesamtheit der Befunde stützen

Da außer der Histologie auch Klinik und Bildgebung unspezifisch sind, muss sich die klinische Diagnose einer MTX-induzierten Pneumonitis immer auf die Gesamtheit der Befunde stützen (s. Diagnosekriterien in ■ **Tab. 3**). Häufig handelt es sich letztlich nicht um eine definitive, sondern um eine mögliche oder wahrscheinliche Diagnose, die gestellt wird, wenn weder eine Manifestation der Grundkrankheit noch ein Infekt zu sichern sind und eine MTX-Exposition vorgelegen hat [16].



## Leflunomid

Auch unter Therapie mit dem Pyrimidin-Synthese-Hemmstoff Leflunomid sind toxische Pneumopathien mitgeteilt worden. Klinik und Bildgebung werden analog der MTX-Pneumonitis beschrieben [8]. Durch eine beobachtete Häufung dieser Komplikation bei Patienten ostasiatischer Herkunft wird eine genetische Prädisposition für diese Komplikation vermutet. Vorbekannte interstitielle Lungenerkrankungen und Zustände nach MTX-Pneumonitis scheinen weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Leflunomid-assoziierten Pneumonitiden darzustellen.

## Behandlung

Obwohl in größeren Fallserien der MTX-Pneumonitis die Beendigung der MTX-Therapie teilweise ausreichend war, empfiehlt sich in der Praxis in jedem Fall die Durchführung einer Behandlung mit Kortikosteroiden, z. B. mit Prednisolon in einer Dosis von 1–2 mg/kg KG für zunächst 1 Woche, gefolgt von einer schrittweisen Dosisreduktion. Ebenfalls sinnvoll ist die Verabreichung von Folsäure (Leucovorin®) in einer Dosis von 3-mal 15 mg für 14 Tage. Dies begründet sich zum einen aus den häufig vorliegenden Nebenwirkungen des MTX an anderen Organen, zum anderen aus der pharmakologischen Erkenntnis, dass das MTX bei chronischer Applikation intrazellulär akkumuliert. Seine intraerythrozytäre Halbwertszeit beträgt ca. 9,5 Tage.

Nach erfolgreich abgeschlossener Behandlung gilt aufgrund der Erfahrungen bei RA, dass eine Reexposition im Anschluss an eine MTX-Pneumonitis obsolet ist [2, 16].

Die Behandlung der Leflunomid-assoziierten Pneumonitiden erfolgt analog zum Vorgehen bei MTX-Pneumonitis. Nach Absetzen von Leflunomid ist jedoch eine Auswaschtherapie mit Cholestyramin oder Aktivkohle für 11 Tage erforderlich, um den enterohepatischen Kreislauf der Substanz zu unterbrechen und so eine vollständige Elimination sicherzustellen.

## Fazit für die Praxis

- Pneumologische Notfälle erfordern die enge Zusammenarbeit zwischen Rheumatologie und Pneumologie.
- Die diffuse alveoläre Hämorrhagie ist v. a. eine Manifestation ANCA-assoziiierter Vaskulitiden, gelegentlich auch von Kollagenosen. Ihre Differenzialdiagnose ist umfangreich und umfasst insbesondere infektiöse Infiltrate. Die Therapie mit Rituximab könnte bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden auch für diese Manifestation eine Alternative zu Cyclophosphamid darstellen.
- Trachealstenosen treten v. a. bei Polyangiitis mit Granulomatose, gelegentlich bei Polychondritis auf. Neben der Immunsuppression hat die endoskopisch gesteuerte Lokalthherapie einen besonderen Stellenwert zur Vermeidung der Tracheotomie.
- Pneumologische Besonderheiten des SLE sind die akute Lupuspneumonitis und die akute reversible Hypoxämie. Letzterer liegen wahrscheinlich entzündliche Gefäßverschlüsse kleiner Lungengefäße zugrunde.
- Die Immunsuppressiva Methotrexat und Leflunomid können Pneumonitiden verursachen. In der Therapie sollten die pharmakologischen Besonderheiten der Substanzen berücksichtigt werden, speziell die Gabe von Folsäure nach Methotrexat-Intoxikation und eine Auswaschbehandlung bei Vorliegen eines Leflunomid-Schadens.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J.O. Schröder

Medizinische Klinik I, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel  
jo.schroeder@1med.uni-kiel.de

**Danksagung.** Frau Meike Zahnen danken wir für die sorgfältige Präparation des Manuskriptes. Frau Professor Dr. Beate Stöcklhuber (Radiologische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Kiel) sei herzlich gedankt für die Überlassung der CT-Aufnahmen für Abb. 2.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA et al (1991) Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 114:941–947
2. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M et al (1997) Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 127:356–364
3. Buttgerit F, Kaschke O, Krause A et al (1997) Protracted course of polycondritis as the etiology of progressive nose deformity, subglottic tracheal stenosis and inner ear hearing loss. *Laryngorhinootologie* 76:46–49
4. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR (1998) A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 41:761–767
5. Casian A, Jayne D (2011) Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 32:335–345
6. Casian A, Jayne D (2011) Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 23:12–17
7. Cordier JF, Cottin V (2011) Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 32:310–321
8. Chikura B, Lane S, Dawson JK (2009) Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 48:1065–1068
9. Erickson VR, Hwang PH (2007) Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:170–176
10. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P et al (2009) Relapsing polycondritis and airway involvement. *Chest* 135:1024–1030
11. Espinosa G, Cervera R (2010) Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality. *Nat Rev Rheumatol* 6:296–300
12. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J et al (2003) Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 30:1017–1021
13. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K et al (2010) Prospective long-term follow-up of patients with localized Wegener's granulomatosis: Does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69:1934–1939
14. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–2188
15. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–220
16. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME et al (1997) Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:1829–1837
17. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW et al (1996) Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 39:1754–1760

18. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U (1996) Lung toxicity with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1851–1856
19. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL et al (1975) Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine(Baltimore)* 54(5):397–409
20. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al (2011) Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377(9767):721–731
21. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR et al (1996) The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 156:440–445
22. Orabi AA, Negam A, Bulman C (2007) Subglottic and tracheal stenosis associated with multifocal fibrosclerosis. *Acta Otolaryngol* 127:662–666
23. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA (2009) Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:469–480
24. Salliot C, Heijde D van der (2009) Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 68:1100–1104
25. Schokkenbroek AA, Franssen CFM, Dikkers FG (2008) Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:549–555
26. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN et al (1998) Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 113:1609–1615
27. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al (2005) Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 52:2926–2935
28. Spector JL, Zimble H, Ross JS (1979) Early-onset cyclophosphamide-induced interstitial pneumonitis. *JAMA* 242:2852–2854
29. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232

**M. Gaubitz**  
**Zirkadianer Rhythmus in der Rheumatologie**

Bremen: UNI-MED Science 2012, 1., 64 S., 19 Abb., (ISBN 978-3-8374-1319-9), Hardcover, 29.80 EUR

Die Forschung der vergangenen Jahre konnte zahlreiche molekulare Mechanismen rheumatischer Erkrankungen weitgehend aufklären und hat so zu innovativen und effektiven Therapiekonzepten geführt. Dennoch gibt es nach wie vor einige weiße Flecken in der pathophysiologischen Landkarte und diese betreffen unter anderem die Rolle der täglichen Schwankungen der Krankheitsaktivität als auch der tageszeitabhängigen Wirkung verschiedener antirheumatischer Medikamente.

Markus Gaubitz und Kollegen haben sich diesem Problem intensiv angenommen, und mit dem Buch „Zirkadianer Rhythmus in der Rheumatologie“ eine häufig nachgefragte Lücke für die interessierten Kollegen gefüllt. Für das Verständnis der zirkadianen Vorgänge wurde als Beispiel die rheumatoide Arthritis gewählt und insbesondere neuroanatomischen und molekularen Grundlagen der zirkadianen Rhythmen bei Gelenkerkrankungen und der Einfluss auf das Immunsystem detailliert erläutert. Ein weiteres Kapitel befasst sich mit dem Bezug der zirkadianen Rhythmen zur tatsächlichen Symptomatik, allen voran natürlich der Morgensteifigkeit aber auch bezüglich Schmerzempfindung und Gelenksteifigkeit.

Der zweite große Teil dieses Buches beschäftigt sich mit dem Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf die Effektivität, Anwendbarkeit von entzündungshemmenden Medikamenten, allen voran den nichtsteroidalen Antirheumatika und den Glukokortikoiden. Hier wird vor allem dargelegt, warum Medikamente zu unterschiedlichen Tageszeiten wirken können oder ggf. angepasst werden müssen.

Der letzte Teil beschreibt die Neuentwicklung eines slow-release Prednisons unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus. Hier wird ein besonderer Schwerpunkt auf die Hintergründe, die Entwicklung und die pharmakologische klinische Anwendung bzw. die dazugehörigen Ergebnisse der klinischen Studien gelegt. Insgesamt ist dieses Buch, welches in bewährt-eleganter Form im UNI-MED

Verlag herausgegeben wird, für all diejenigen Kollegen geeignet, die die Verbindung zwischen neuroanatomischen und molekularen Grundlagen zirkadianer Rhythmen hin zur anwendungsorientierten klinischen Medizin in der Rheumatologie nachvollziehen wollen und entsprechende Tipps und Hilfestellung für die klinische Praxis suchen.

*Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner (Bad Nauheim)*