

Rheuma-Update Quadrimed 2024

«Happen und Häppchen»

Gicht

– «treat to target»

Zuerst: Nicht alles ist «Gicht»



Was ist „Gicht“ ?

Harnsäure > Löslichkeitsgrenze

(ca. 40-70% **genetisch** determiniert)

Bildung von Urat-Kristallen

Akut:

heftige Schmerzschübe, ausgelöst durch entzündliche Reaktion

Chronisch:

Ablagerungen von Urat-Kristall-Ansammlungen (Tophus) mit Arrosion von Knochen/Gelenken

Diagnose - im Labor?



Das ist (noch?) KEINE Gicht, sondern (nur) eine Hyperurikämie!

Diagnose - klinisch?



James Gillray (1757 -1815) britischer Karikaturist

Wie vor 200 Jahren...???:

bei typischer klinischer Situation mit **rezidivierenden Podagra-Episoden** und **Hyperurikämie** ist die Diagnose mit recht guter Sicherheit zu stellen, aber...



Bild: Dr. Peter Rosenfeld

Diagnose - bei Arthritis/geschwollenem Gelenk?

Septische Arthritis?

Phlegmone?

Rheumatoide Arthritis?



Gicht?

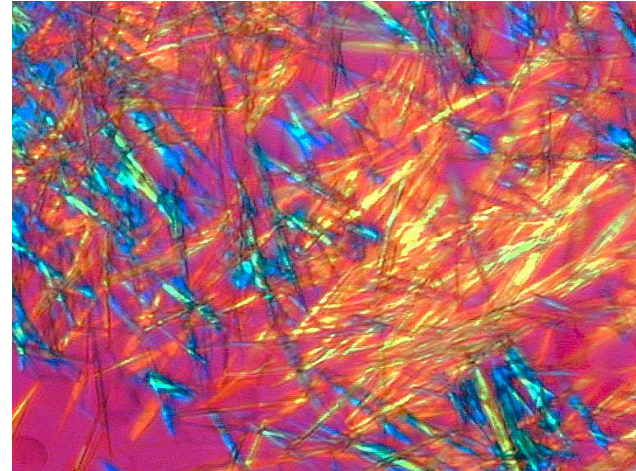
Bursitis olecrani?

Pseudo-Gicht/CPPD?

Diagnose -Goldstandard?

■ Gelenkspunktat

- Zellzahl (EDTA)
- **Urat-Kristalle** (nativ)
- Bakteriologie (steril, nativ)

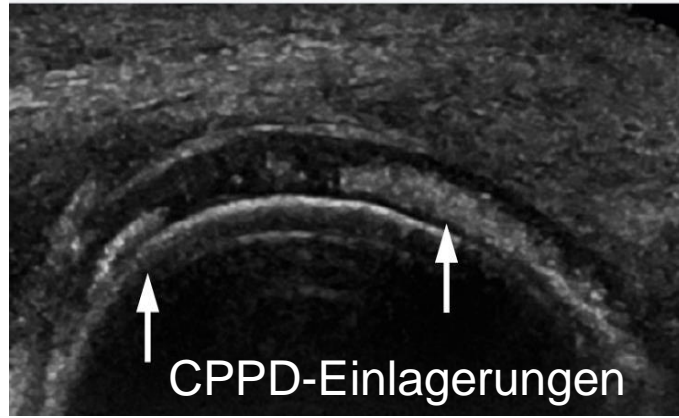
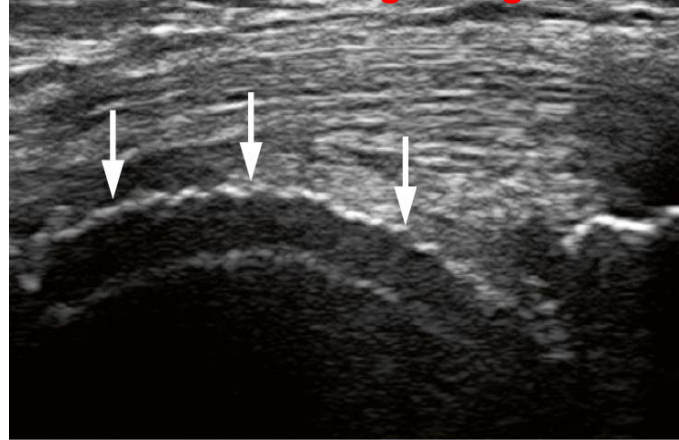


- Harnsäure-Messung (im Anfall aber bei ca. 1/3 normal)
- Ev. Röntgen (Füsse/Hände)

Diagnose - mit Bildgebung?



Harnsäure-Auflagerungen



DECT (dual energy CT)

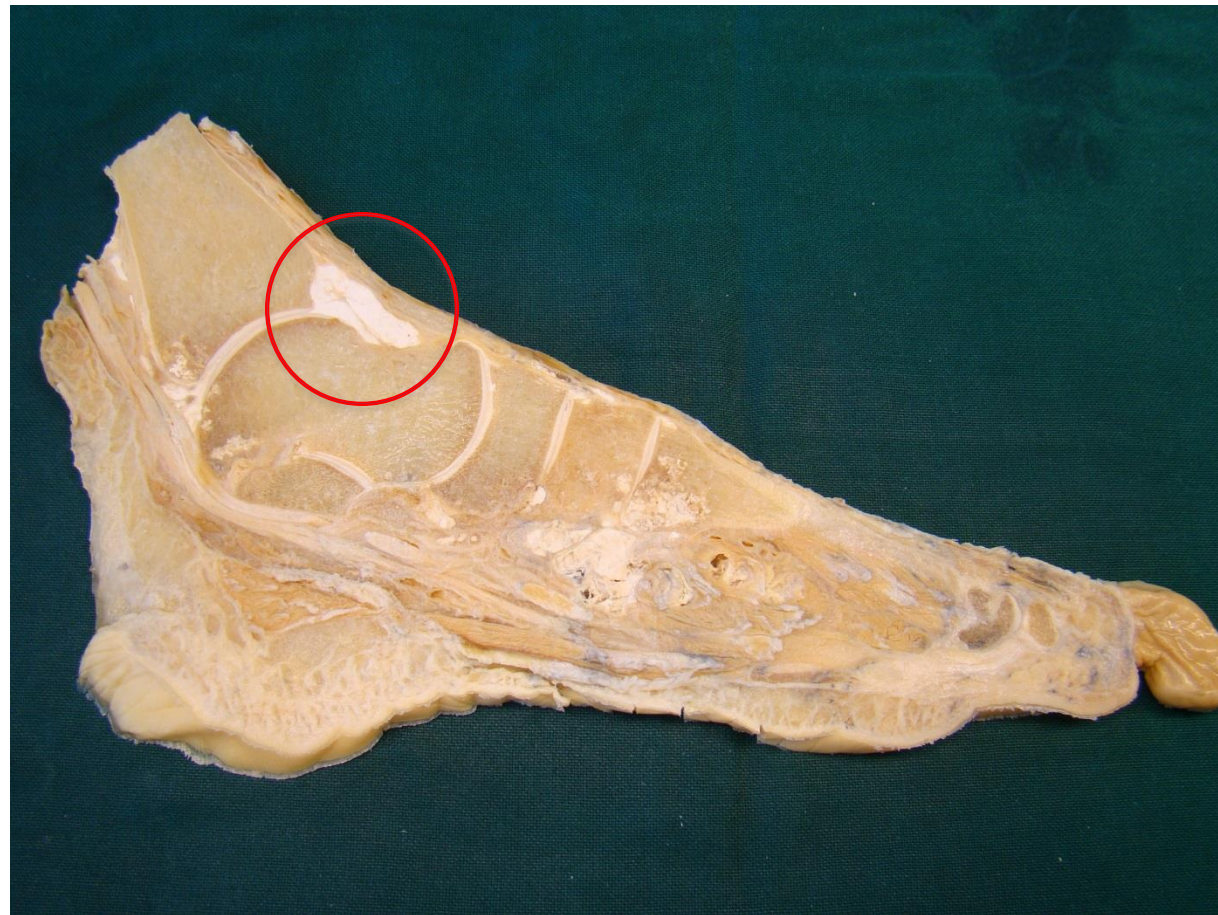


„Gicht ist grün!“

Aber cave DECT:



(nur für Nachweis von **dichten Tophi**)



Therapie: Wissen wir was wir tun?



The prevalence of predefined **mismanagemen**t of acute gout attacks (no drug treatment, analgesic alone, urate lowering therapy without prophylaxis) was **over two times greater with physician management than with patient self management**.

(Neogi et al., J Rheumatol 2006)

Gut zu wissen

- Anfälle sind sehr schmerzhaft und sollten **sofort** behandelt werden
- Allopurinol ist keine Anfallsbehandlung (kann/soll aber im Anfall bereits gestartet werden)
- Dafalgan und Opiate sind keine Anfallsbehandlungen
- schon etabliertes Allopurinol soll im Anfall **nicht** gestoppt werden
- NSAR können/sollen gut durch ia/po Steroide ersetzt werden
- Alleinige **Anfalls**behandlung entspricht noch lange nicht einer korrekten Gicht-**Langzeit**behandlung
- Anfälle sind trotz Allopurinol noch relativ lange weiter möglich (bis der letzte Uratkristall aufgelöst/ausgeschieden ist)

Was sollen wir also richtigerweise tun ?

2. Langfristige Harnsäure-Senkung

bei >1-2 Attacken/Jahr oder Tophi
Ziel < 300 - 360 $\mu\text{mol/l}$ (kontrollieren!)
bis Tophi aufgelöst sind!

1. Sofortige Entzündungs-Behandlung

der akuten Gichtarthritiden mit
Steroiden p.o./i.a./NSAR/(Kineret)

3. Anfallsprophylaxe über ca. 6-9 Mte

mit Colchicin 0,5mg/d,
(oder NSAR, oder Steroiden p.o.)

Wie **heilen** wir die Gicht?

indem wir die Harnsäure langfristig und genügend stark
in den Zielbereich senken
NUR so lösen wir das Problem (auf)

Ziel: 300 - 360 $\mu\text{mol/l}$

Der Weg zum Ziel: konkret

- Standard **Allopurinol**:

„**Start low, go slow**, go high and long“

Beginn mit zB **1,5x GFR** in mg/d, dann ca. alle 2 - 4 Wochen steigern (bis 900mg zugelassen)

(Bsp.: bei GFR von 35ml/min: Start mit $35 \times 1,5 = \text{ca. } 50\text{mg/d} = 100\text{mg}$ jeden zweiten Tag)

(Bei $\text{GFR} > 60\text{ml/min}$: **100mg/d**)

(pro +100mg Allopurinol Harnsäuresenkung um ca. -60 $\mu\text{mol/l}$)

Harnsäure **KONTROLLIEREN!!!**

Problem Hypersensitivitätsreaktion

- 1-2% haben Allopurinol-Reaktion (Exanthem, Juckreiz), volles Hypersensivitätssyndrom sehr selten (v.a. Asiaten, v.a. zu Beginn der Therapie)
- Risiko whs abhängig von **Start-Dosis/** Steigerungsgeschwindigkeit (nicht von der Höhe der Erhaltungsdosis) und **genetisch** (HLA B 5801(Asiaten))

Problem Allopurinol-**Resistenz**:
(ABCG2-Mutation 141K bei ca. 9%
aller Europäer und 29% Asiaten)

Was gibt es sonst ?

Febuxostat (**Adenuric**®):

- Ist auch ein Xanthinoxidase-Hemmer (1x 40-80mg/d, 120mg/d in CH nicht zugelassen, in EU schon...)
- Kosten von 80mg/d sind ca. **5x teurer** als von Allopurinol 300mg/d
- Auch **bei Niereninsuffizienz** (bis GFR 30ml/min geprüft)
- Startdosis 40mg/d
- Interaktion mit Imurek (wie Allopurinol)
- Cave: selten auch Hypersensitivitätsreaktion möglich

Harnsäure KONTROLLIEREN!!!

Was gibt es sonst ?

Urikosurika:

- Probenecid (**Santuril**®); (eher) **nicht** bei GFR < 50ml/min; Cave Interaktionen!
- Sonstige Harnsäure-Senker:
 - Losartan (Cosaar®)
 - Fenofibrat (Lipanthyl®)
 - Vitamin C >500mg/d
(Leflunomid)

Harnsäure **KONTROLLIEREN!!!**

Was gibt es sonst ?

Enzymatische maximale Harnsäuresenkung:

- Uricase-Therapie: Abbau von Harnsäure zu Allantoin (**Fasturtec** iv®), teuer, bei akuter Leukämie/NHL, nicht für normale Gicht zugelassen; KoGu!)

(Anfallsbehandlung)/-Prophylaxe:

- Colchicin (**Colctab**® 1mg-Tabl, in CH zugelassen und kassenpflichtig für Anfall und Prophylaxe)
- Interleukin 1-Antagonisten (**Kineret** sc® in CH nicht zugelassen, **Ilaris** iv® in CH zugelassen, aber nicht für Gicht, sehr teuer; KoGu!)

Harnsäure

KONTROLLIEREN!!!

Zusammenfassung

- Diagnostik-Goldstandard: Punktat
- **Allopurinol** immer noch firstline-Therapie:
 - „go low, go slow“, **go high and go long** (Start 100mg/d, dann alle 2-4 Wochen um 100mg steigern, auch bis >600mg/d)
- **Harnsäure** MUSS kontrolliert werden: (T2T: Ziel <300(-360 $\mu\text{mol/l}$))
- Alternativen: XOH **Adenuric**®, U₂ **Santuril**®, (Fasturtec®)
- Bier/Alkohol/saurer Most ist schlecht
- Hyperurikämie alleine nicht behandeln

Harnsäure

KONTROLLIEREN!!!

Chondrocalcinose

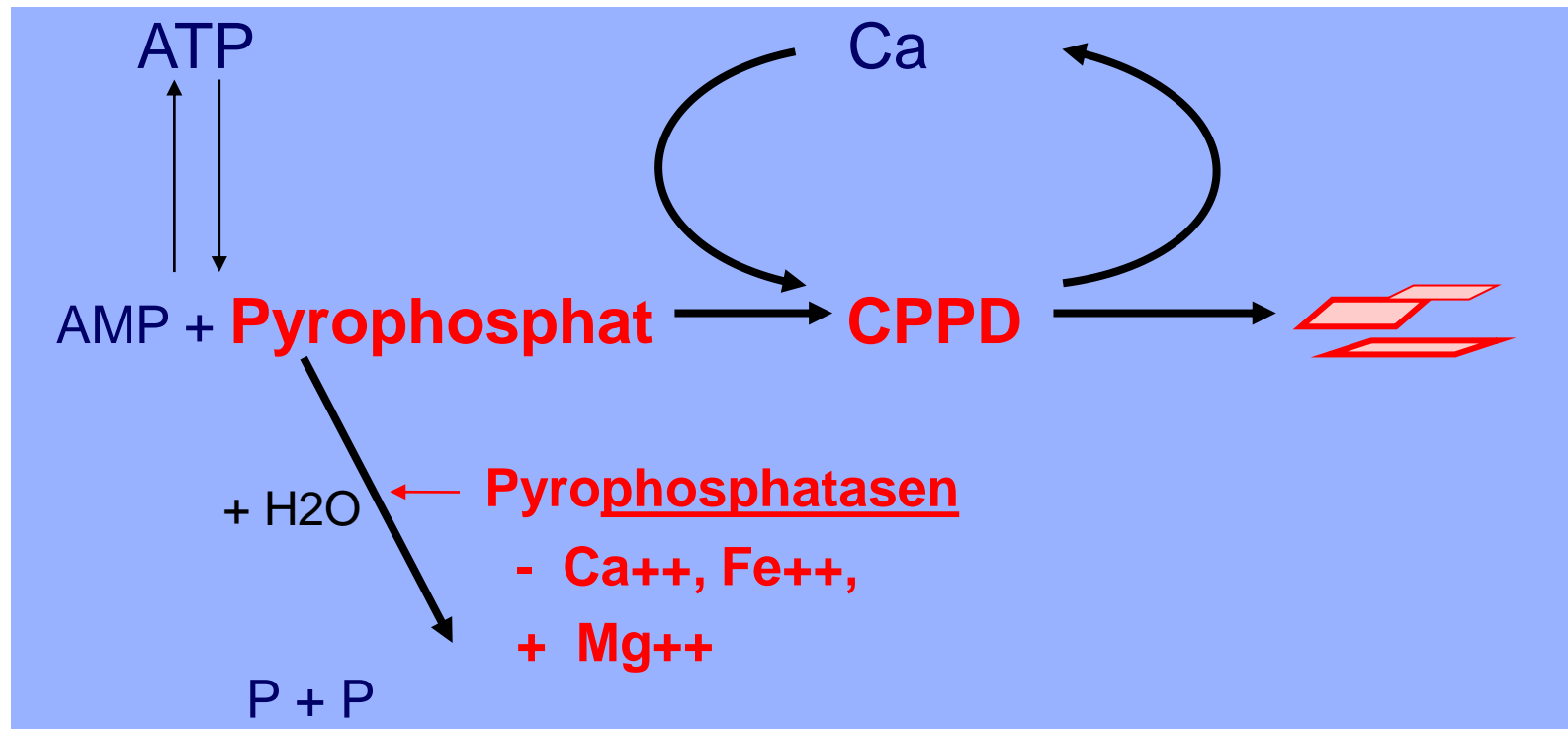
Pseudogicht

CalciumPyroPhosphatDihydrat-Arthropathie/Arthritis

- Kristalle
- Nicht auflösbar
- Breites klinisches Bild
- Anfallsbehandlung
- Anfallsprophylaxe

CPPD - Pathogenese

- Pathogenese der Ablagerung ?



- Entzündliche Reaktion: Inflammasom/IL-1
- Direkt katabolen Effekt auf Knorpel/Synovia

Chronische Arthropathie

- Inzidenz ?
- Typisch: peritrapeziale Arthrose
- Bewegungsschmerzen
- evtl. aufgepfropfte akute Arthritisschübe



Polyarthritits/Pseudo-RA



- Selten (ca. 5%)
- Häufig MCP-Gelenke



Schwere destruierende Arthropathie



selten

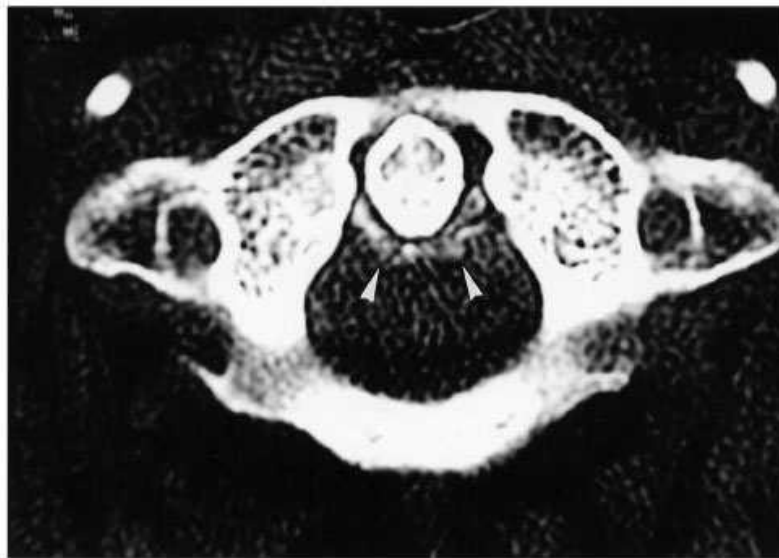
Schnell fortschreitende

Destruktion von:

- - Schulter ("Milwaukee shoulder")
- - Knie
- - Hüfte
- - Handgelenk

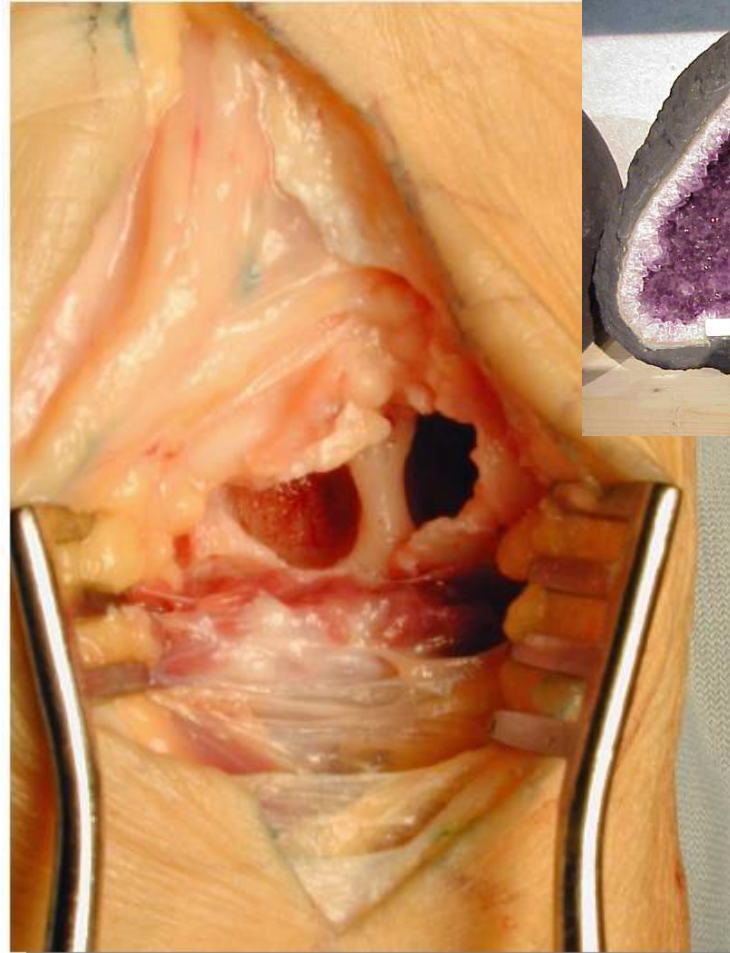
Speziell: „crowned dens“-Syndrom

CPPD-Ablagerung im Ligamentum transversum atlantis oder um Dens herum (mit/ohne erosive Veränderungen)



Symptomatik wie Meningitis

Speziell: Geoden-Bildung



Chondrokalzinose

- Radiologischer/histologischer Begriff für verkalkte Knorpel
- Chondrokalzinose bei CPPD: Knie > Handgelenk > Hüfte > Symphyse

→ Eine Chondrokalzinose stützt die Diagnose, fehlende Veränderungen schliessen eine CPPD nicht aus

→ Diagnosesicherung über Kristallnachweis im Punktat!



Colchizin

- Inhibitor der Phagozytoseaktivität von Makrophagen und der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten
- NW: GI, Zytopenien, Neuromyopathie (v.a. bei Langzeitth > 12 Mte und Nierenerkrankung. Reversibel in ca. 3 Wo)
- Interaktionen aufgrund der Elimination durch
 - - P-Glycoprotein -> Interaktion mit Cyclosporin
 - - CYP 3A4 -> Interaktion mit Clarithromycin, Erythromycin
 - - Niere -> Dosisanpassung (max Dosierung von 0,5-1mg/d bei Clearance < 30ml/min)



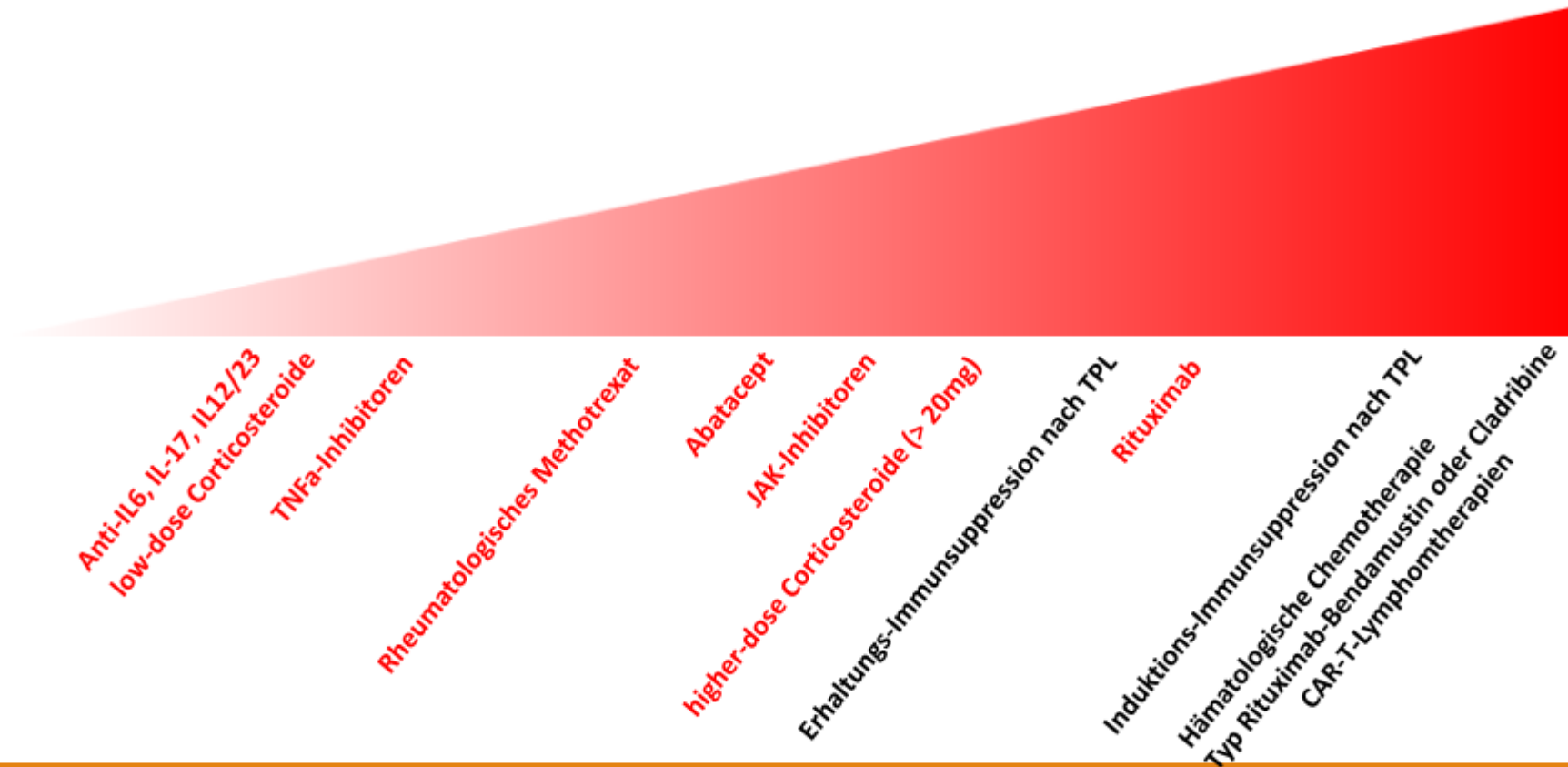
Take Home Message

- CPPD ist häufig! -> Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter
- Akute Entzündung v.a. Knie, Handgelenke, Schultern, OSG
- Bei polymyalgischem Syndrom dran denken!
- < 60 Jahre: sekundäre Formen suchen
- Diagnostik: **PUNKTAT** mit Kristallnachweis in Synovialflüssigkeit bleibt Goldstandard (+ Ausschluss Infekt bei Monoarthritis)
- Sonographie mit guter Sens. und Spez.
- Therapie antientzündlich wie bei Gicht (natürlich OHNE Allopurinol...)

Impfen bei Immunsuppression

- Methotrexat in der Woche **nach** einer Impfung einmal pausieren
- (stark) abgeschwächte Impfantwort unter MabThera, mässig unter Spiricort > 20mg/d

Impf-Response unter Immunsuppression



Friedman et al Impact of DMARDs on vaccine immunogenicity; Ann Rheum Dis 2021

Nach Dr. Philipp Kaiser, LA Infektiologie LUKS

Rheuma-Serologie – aber wie?

eine Annäherung an autoimmune Rheuma-Diagnostik – oder: Was Sie lieber nicht hören wollten, aber wissen müssen

Rheuma-Dg = klinisch

Knapp und knackig: – so nicht !



Differenziert: – werden Sie Rheumatologin!

Rheuma-Serologie – aber wie?

Ich werde auf vier häufige Teste kurz näher eingehen

ANA

RF/CCP

ANCA

HLA-B27

ANA

- Wir alle haben gelernt: ANA gibt's bei Kollagenosen
- Also bestimmt man die, wenn man eine Kollagenose vermutet!

Kollagenosen (Connective Tissue Disease) sind heterogene Gruppe von immunologisch vermittelten Systemerkrankungen mit tiefer Prävalenz von ca. 0.1%

Aufgrund unspezifischer klinischer Präsentation ist eine möglichst wegweisende Diagnostik gewünscht

Probleme

- ANA (Antinukleäre Antikörper) bis 30% unspezifisch positiv
- 'ANA- oder ENA-Profile' oft willkürlich zusammengesetzt und teuer
- Problem der tiefen Prävalenz -> tiefer PPV
- Unterschiedliche Aussage der Auto-Antikörper (diagnostisch, prognostisch)
- Fehlende Standardisierung und oftmals Referenzmethode

(Quelle: A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies, M.E. Orne et al. , Best Practice & Clinical Rheumatology 32 (2018)

ANA-IF Muster

Antikörperspezifität

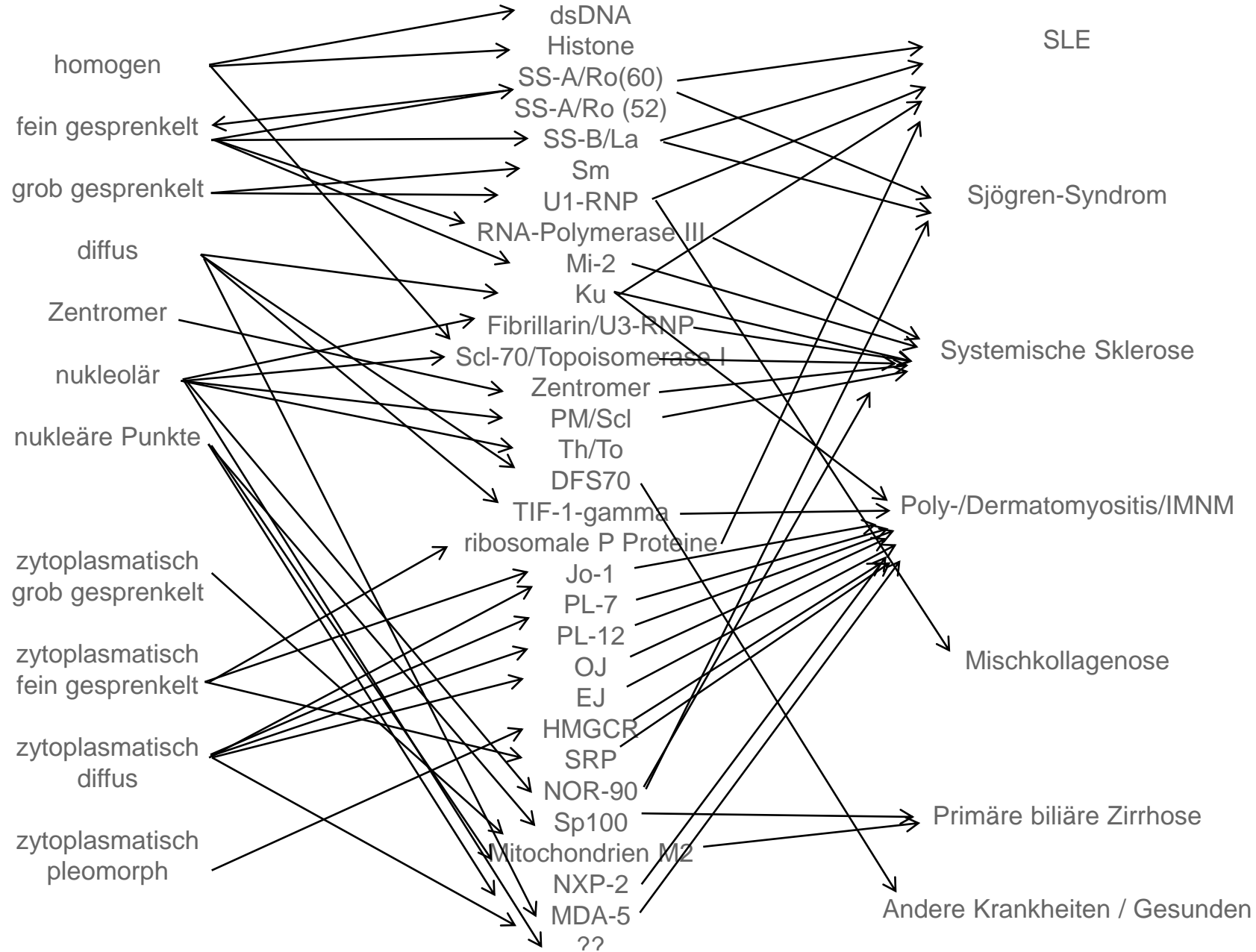
Assoziierte Erkrankung (CTD)

homogen	dsDNA Histone	SLE
fein gesprenkelt	SS-A/Ro(60) SS-A/Ro (52)	
grob gesprenkelt	SS-B/La Sm U1-RNP	Sjögren-Syndrom
diffus	RNA-Polymerase III Mi-2	
Zentromer	Ku Fibrillarin/U3-RNP	
nukleolär	Scl-70/Topoisomerase I	Systemische Sklerose
nukleäre Punkte	Zentromer PM/Scl Th/To DFS70	
zytoplasmatisch grob gesprenkelt	TIF-1-gamma ribosomale P Proteine	Poly-/Dermatomyositis/IMNM
zytoplasmatisch fein gesprenkelt	Jo-1 PL-7 PL-12 OJ EJ	Mischkollagenose
zytoplasmatisch diffus	HMGCR SRP	
zytoplasmatisch pleomorph	NOR-90 Sp100 Mitochondrien M2	Primäre biliäre Zirrhose
	NXP-2 MDA-5 ??	Andere Krankheiten / Gesunden

ANA-IF Muster

Antikörperspezifität

Assoziierte Erkrankung (CTD)



Zuweisung 1

- **Beispiel**
 - 52-jährige Patientin
 - Fingersteifigkeit/-schmerzen, gel. Schwellung
 - ANA 1:160 (<1:80)

- **Beispiel**
 - 52-jährige Patientin
 - Fingersteifigkeit/Schmerzen, gel. Schwellung
 - ANA 1:160 (<1:80)

«entzündliches Rheuma ?»

- **Diagnose: Fingerpolyarthrose**
- Condrosulf, NSAR, Ergotherapie/Hilfsmittel



Zuweisung 2

- **Beispiel**
 - 41-jährige Patientin
 - Raynaud-Syndrom
 - Substituierte Hypothyreose
 - ANA 1:320 (<1:40)

- **Beispiel**
 - 41-jährige Patientin
 - Raynaud-Syndrom
 - Substituierte Hypothyreose
 - ANA 1:320 (<1:40)
- «Kollagenose ?»
- St.n. Hashimoto-Thyreoiditis vor 2 Jahren
- Raynaud seit Oberstufe, blande Kap-Mik.
- **Diagnose: 1° Raynaud-Syndrom, St.n. Hashimoto**
- Kälteprophylaxe/Handschuhe

MERKE

- **Niedrig-titrige** ANA für sich alleine sind diagnostisch **wertlos** («JEDER hat ANA»)
- ANA haben als Puzzle-Teil aber einen hohen Wert zur **VERVOLLSTÄNDIGUNG** des Bildes ((fast) kein SLE ohne ANA...)
- **Hochtitrige** ANA sind ein starker Hinweis für eine (**BELIEBIGE**, nicht nur rheumatologische) **autoimmune** Problematik

Wie der gewiefte Kliniker die Vortest-Wahrsch. erhöht...: „Puzzle-Teile“

Systemanamnese und Status: («Organsysteme durch fragen»)

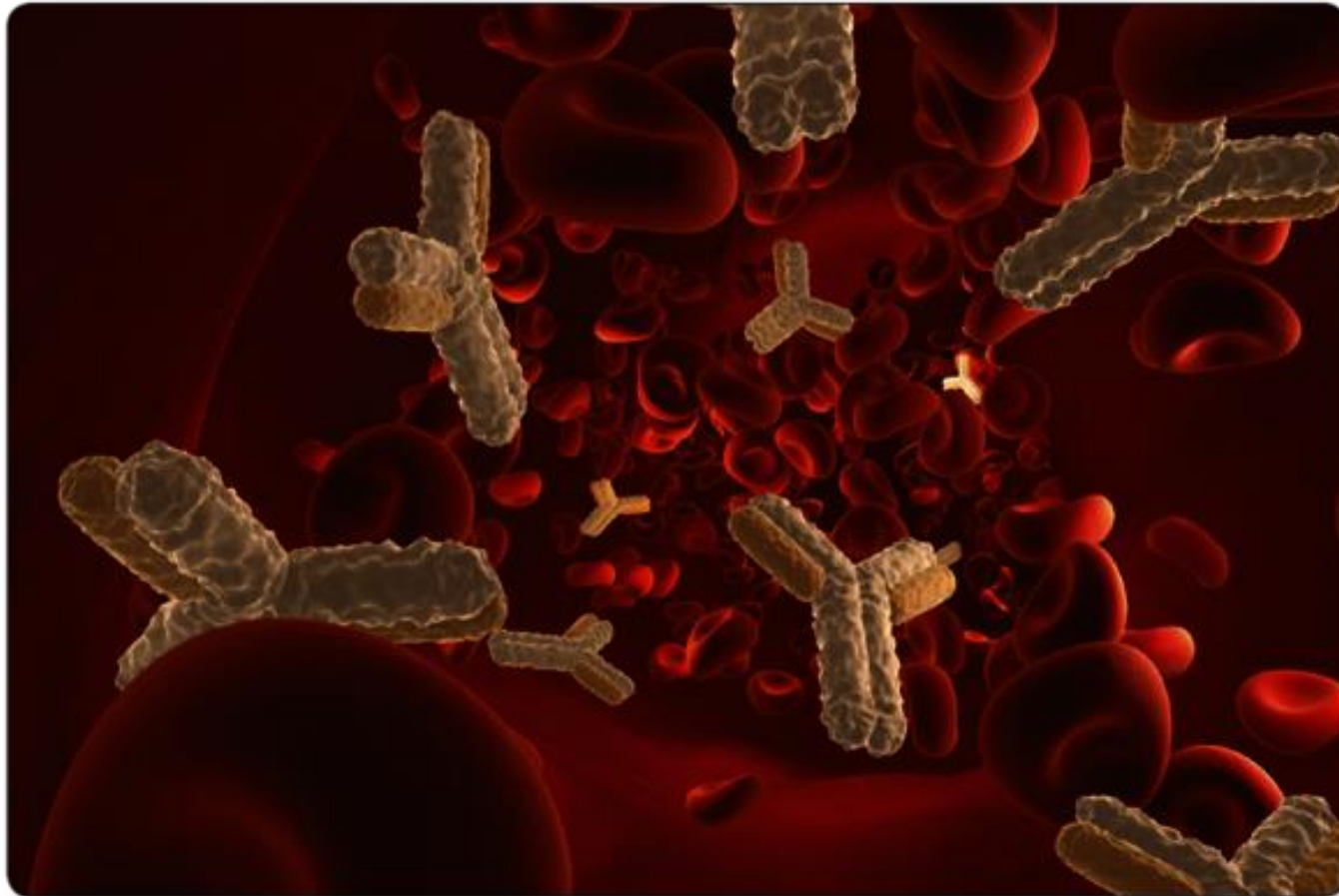
- Raynaud (ES als Erwachsene) Systemsklerose, SLE, MCTD
- Sonnenallergie SLE, (MCTD)
- Exantheme (Schmetterlings,...) SLE, (Dermatomyositis)
- Sicca-Symptome Sjögren, Systemsklerose, MCTD
- Arthralgien/Synovitiden (v.a. kleine Gelenke) SLE, Sjögren, MCTD, (SSc)
- Sensibilitätsstörungen SLE, Sjögren, MCTD
- Dyspnoe Systemsklerose, SLE, (Myositis/Anti-Synthetase-Syindr)
- Reflux Systemsklerose
- puffy fingers Systemsklerose, SLE, MCTD
- Aphten SLE
- Aborte, TVT/LE SLE, APS

Als Primär-Beurteilende:

Was ist sinnvoll bei V.a. Kollagenose:

- **!!!(System-)Anamnese/Status!!!**
- **ANA** (keine Verlaufsbestimmungen)
- bei V.a. Sjögren zusätzlich Anti-SS-A/B
- BSR, CRP
- BB, GOT, GPT, Kreatinin
- U-Status/-Sediment

RF und Anti-CCP



IMD Labor

Zuweisung 3

- **Beispiel**
 - 73-jähriger Patient
 - Fingersteifigkeit/-schmerzen/s.c. Knoten
 - Rheumafaktor 46 (<7)

«zur Einleitung einer Basistherapie bei RA»

Performance vom Rheumafaktor und Anti-CCP

Rheumafaktor (RF)

= Antikörper gegen den Fc-Teil des menschlichen IgG

- Tiefe Sensitivität: 70%, tiefe Spezifität: 80%
 - Meist erst nach 1 Jahr Krankheitsbeginn positiv
 - 5% der Gesunden positiv
 - Auch durch Infekt, Neoplasien, Kollagenosen positiv
- Höhere Spiegel korrelieren mit einer erosiven RA
- Höhere Spiegel korrelieren mit einem besseren Therapieansprechen
- Unterschiedliche Subtypen (IgA & IgG) haben sich nicht durchgesetzt

Anti-CCP

= cyclisch citrullinierte Peptide

- Tiefe Sensitivität: 70 %, hohe Spezifität: 98%
 - Kommen fast nur bei RA vor
- Schon Jahre vor Krankheitsbeginn positiv (prognostisch)
- Korrelieren mit aggressiverem & erosivem Verlauf

RA: zu ca. 70% RF oder Anti-CCP positiv
RF und Anti-CCP gleichzeitig: Spezifität von fast 100%
RA zu ca. 1/3 «seronegativ»

Quelle: Performance characteristics of RF and Anti-CCP, Hoovels, Bossuyt, BMJ 2018

ad Zuweisung 3

- **Beispiel**
 - 73-jähriger Patient
 - Fingersteifigkeit/Schmerzen
 - Rheumafaktor 46 (<7)
- Knoten = Tophi (Klinik, Punktion, Sono, DECT)
- Harnsäure 584 $\mu\text{mol/l}$, Krea 167
- **Diagnose: Chronische tophöse Gicht**
- Allopurinol, Colchicin, (Steroide)



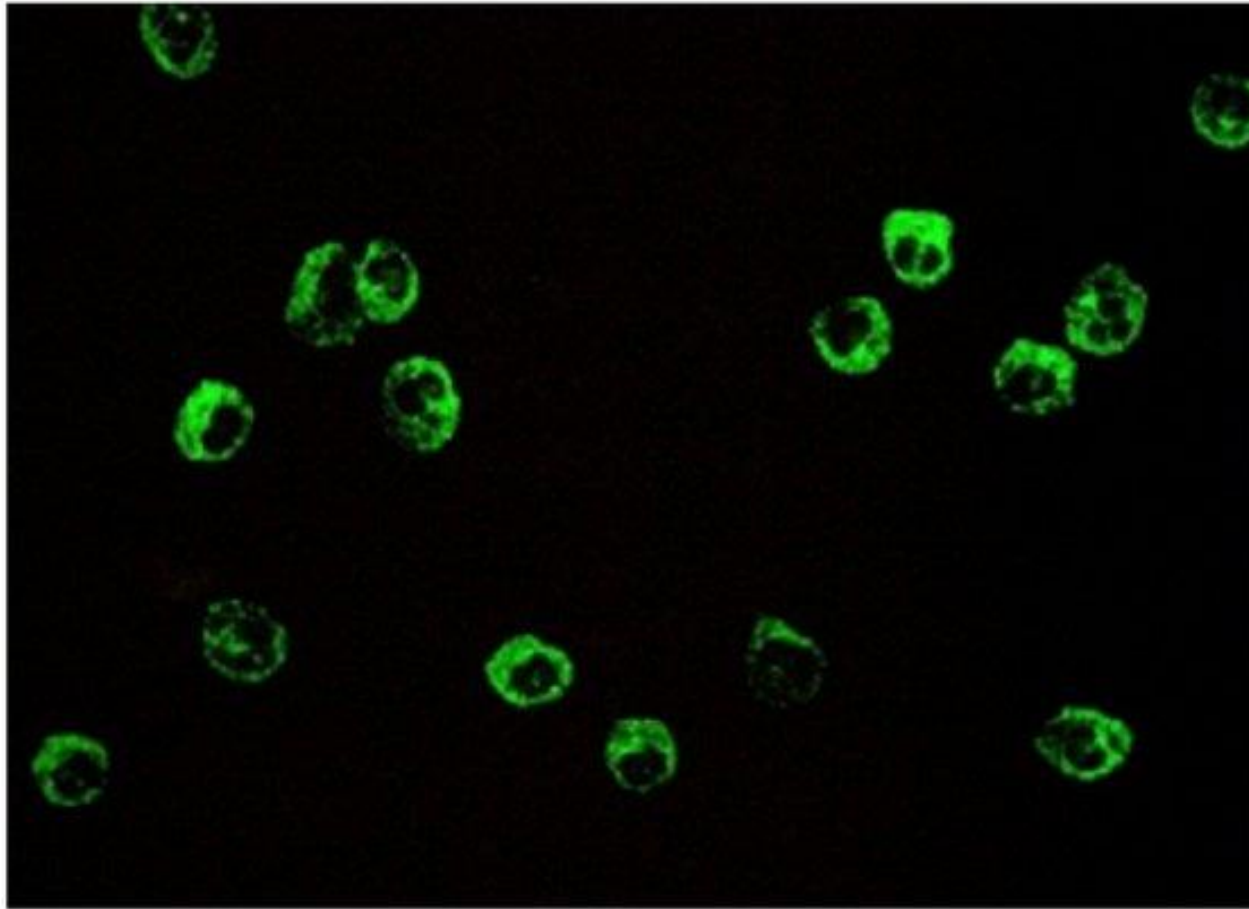
Als Primär-Beurteilende:

Was ist sinnvoll bei V.a. Arthritis:

- **!!!(System-)Anamnese/Status!!! (Befallsmuster,...)**
- Bei Erguss: **Gelenkpunktat** mit Analyse (!)
- Bei V.a. RA (Befallsmuster): RF, Anti-CCP (nicht im Verlauf)
- BSR, CRP
- BB, GOT, GPT, Kreatinin, Harnsäure

- Röntgen (Kalk? Degen./Erosion? Thx: Sarkoidose?)

ANCA



Schulte-Pekum J. et al., J Immunol Res 2014

VASCULITIS ≠ ANCA

Was für eine Vasculitis-Form vermuten Sie ?

- **GROSS**gefäss-/Riesenzell-Arteriitis (Horton) (Sono/PET/MRI)
- **MITTEL**gefäss-V. (PAN) (Biopsie, Arteriografie,...)
- **KLEIN**gefäss-V. (Multi-/Mono-Organ-Befall; HAUT) (Biopsie)
 - Immunkomplex-V.
 - Variable-V. (Behcet, Cogan, ZNS)
 - **ANCA-assoziiert** (GPA, EGPA, MPA) (ANCA in 30-90% pos.)
(Präv.: ca. 1:10'000; Inz.: ca. 1:100'000/y)

Als Primär-Beurteilende:

ANCA nur bestimmen bei V.a. entzündliches Multi-Organ-Problem, u.a.:

z.B. bei AZ-Verschlechterung **plus** z.B. Mononeuritis, Hämoptoe, Epistaxis, rez. Sinusitis/Mittelohrentzündungen im Erwachsenenalter, patholog. U-Sed.

HLA-B27

- Ist positiv bei 4 von 5 Bechterew-Patienten (Spondylitis ankylosans)
- Also bedeutet ein pos. HLA-B27-Nachweis, dass fast sicher ein M. Bechterew vorliegt!?
- Bei 2'000 Patienten pro Jahr werden Sie:
 - ca. 160 Pat. mit positivem HLA-B27 haben (ca. 8% der Bevölkerung)
 - ca. 10-20 schon bekannte Spondyloarthritis-Patienten sehen
 - ca. nach 9 Jahren einen echten M. Bechterew neu diagnostizieren

(Inz. ca. 0,6 pro Jahr pro 10'000 Patienten)

Spondyloarthritis ist (auch!) eine klinische Diagnose, die rheumatolog. gestellt werden sollte (gel./oft schwierig!), HLA-B27 kommt m.E. am besten **ZULETZT**

FAZIT



- Wenn Sie gut sind in rheumatischen Krankheiten: Tun Sie's! (s.u.)
- Wenn Sie wenig Ahnung von Rheumatologie haben: Lassen Sie's!

- Kollagenose? ANA, SS-A/-B, U-Sed., ad Rheuma
- Arthritis? Punktat, RF/CCP, ad Rheuma
- KG-Vasculitis? Biopsie, U-Sed., ad Derma/Rheuma/Nephro/Pneumo, (ANCA)

- Je tiefer die AK-Titer und je älter der Pat., desto unspezifischer

- Nicht auf spezifische ANA-Subgruppen testen
- Keine AK-Verlaufsbestimmungen