

Pathomechanismus, Differentialdiagnose und Therapie

Idiopathische rezidivierende Polyserositis und Perikarditis

Eine Polyserositis und Perikarditis können diverse inflammatorische Erkrankungen begleiten, aber auch idiopathisch als einzige Manifestation einer systemischen Inflammation auftreten und rezidivieren. Im Folgenden werden die nötigen Abklärungen, der aktuelle Kenntnisstand der idiopathischen rezidivierenden Polyserositis und Perikarditis sowie deren Beziehung zueinander erläutert.

Lilian Pichler^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker^b

^aSchmerzambulanz Basel, Basel; ^bRheumatologie, Universitätsspital Basel, Basel

Einführung

Der Begriff «Polyserositis» beschreibt die gleichzeitige Entzündung von zwei oder mehr serösen Häuten, das heisst des Perikards, der Pleura oder des Peritoneums [1]. Die idiopathische rezidivierende Polyserositis (IRPS) manifestiert sich meist als Pleuroperikarditis. Bislang gibt es keine offiziell anerkannte Definition der IRPS, demzufolge sind die Daten in der Literatur sehr heterogen und unübersichtlich.

Zu einer möglicherweise monoserösen Variante der IRPS, der Perikarditis (IRP), gibt es dagegen eine Fülle von Publikationen. Auch bei der IRP findet man allerdings bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten mittels Computertomographie (CT) Pleuraergüsse [1], sodass die Übergänge zwischen IRPS und IRP möglicherweise fließend sind. Das Auftreten der Pleuraergüsse korreliert hierbei stark mit der Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum sowie der Grösse des Perikardergusses [1]; bei 99% der Pleuraergüsse handelt es sich um ein Exsudat [2, 3]. In diversen Studien war die grosse Mehrheit der Pleuraergüsse linksseitig respektive linksbetont und nicht rechtsbetont wie bei der Herzinsuffizienz [1]. Es werden zwei Pathomechanismen disku-

tiert [1]. Der Pleuraerguss könnte über eine direkte Ausbreitung der perikardialen Entzündung zur Pleura, also per continuatam entstehen. Da die linke Pleura deutlich mehr Kontaktfläche zum Perikard besitzt, würde dies die linksseitige Betonung erklären. Andererseits ist bei der IRPS auch der gleiche inflammatorische Prozess bei der Entzündung des Perikards und der Pleura denkbar. Aufgrund dieser Überlegungen wäre im ersten Fall bei der IRP und der IRPS von der gleichen Krankheit auszugehen, im zweiten Fall von einem gleichen Pathomechanismus, weshalb wir im Folgenden beide Erkrankungen zwar gemeinsam diskutieren,

aber vorwiegend auf die robustere Datenlage der IRP zurückgreifen.

Epidemiologie

Viele epidemiologische Daten über die IRP stammen aus Italien, wo die Inzidenz der akuten Perikarditis mit 28 auf 100 000 Personen pro Jahr angegeben wird [5]. Daten aus anderen Ländern, insbesondere aus der Grundversorgung, finden sich kaum. Die Rezidivrate bei Patientinnen und Patienten ohne Colchizinbehandlung wird innerhalb von 18 Monaten nach der Erstmanifestation auf 15–30% beziffert [5].

Tabelle 1: Verlaufsformen der Perikarditis [5]

Akut	Medikamentenfreie Vollremission nach 6 Wochen
Persistierend	Symptombdauer zwischen 6 Wochen und 3 Monaten oder Fortbestehen einer Therapieindikation in diesem Zeitintervall
Chronisch	Symptombdauer oder Therapieindikation länger als 3 Monate
Rezidivierend	Auftreten erneuter Symptome nach einem therapiefreien Intervall von mindestens 4 Wochen

Tabelle 2: Perikarditis-Diagnosekriterien der «European Society of Cardiology» [5]

1. Anamnese: typischer Thoraxschmerz (85–90%)
2. Klinik: Perikardreiben (bis 33%)
3. EKG: ST-Hebung/PR-Depression über diversen Ableitungen (bis ca. 60%)
4. TTE: Perikardverdickung, Perikarderguss (bis ca. 60%, meist mild)

→ mindestens 2 Kriterien

Supportive Kriterien/Untersuchungen:

- ▶ Bildgebung: CT mit Kontrastmittel oder Herz-MRT
- ▶ Labor: CRP- und/oder BSR-Erhöhung

BSR: Blutsenkungsreaktion; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; TTE: transthorakale Echokardiographie.

Nach dem ersten Rezidiv folgen in circa 50% der Fälle weitere Rezidive. Häufig kommt es auch zu einer persistierenden Perikarditis (s. Definitionen Tab. 1) mit einer Kortikosteroidabhängigkeit, wobei Dosierungen über 10 mg/Tag benötigt werden, um die klinische Remission aufrecht zu erhalten.

Klinik, Diagnosekriterien, Abklärungen [5]

Das wegweisende Kriterium in der Anamnese ist der typische Thoraxschmerz, der linksthorakal lokalisiert ist und stechenden Charakter hat. Der Schmerz exazerbiert in Linksseitenlage und bei Inspiration und bessert sich beim Aufsitzen. Dieser typische Thoraxschmerz ist bei mehr als 90% der Patientinnen und Patienten mit einer Perikarditis vorhanden. Bei wesentlicher Ergussmenge respektive schneller Ergussbildung kann der Thoraxschmerz jedoch ausbleiben, dann entstehen meist ein Druck- oder Engegefühl, eine Belastungs- oder Orthopnoe oder seltene, durch die Kompression benachbarter Strukturen ausgelöste Symptome. Ein Pulsus paradoxus, also ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg während der Inspiration, ist ein Zeichen für eine hämodynamische Relevanz des Perikardergusses. Die Hämodynamik ist neben der Herzfunktion hauptsächlich von der Geschwindigkeit der Ergussentstehung abhängig. Bereits Ergüsse von 100 ml können sich, wenn sie akut auftreten, hämodynamisch auswirken. Bei langsamer Entstehung hingegen können bis zu 2 L Erguss ohne wesentliche hämodynamische Beeinträchtigung gefunden werden. Das Perikardreiben wird nur selten (in maximal 33% der Fälle) beobachtet.

Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigt in der Akutphase in circa 60% der Fälle eine Elevation der ST-Strecken oder eine Depression der PR-Segmente über diversen Ableitungen. Da die parietale Serosa elektrisch inert ist, reflektieren die EKG-Veränderungen eine Betei-

ligung der viszeralen Serosa und eine häufigere Assoziation mit einer Myokarditis. Wichtig ist die Unterscheidung einer primären Perikarditis mit Begleitmyokarditis (Myo-Perikarditis) von einer primären Myokarditis mit Begleitperikarditis (Peri-Myokarditis), da letztere mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Bei der Perikarditis mit Begleitmyokarditis besteht hingegen wie bei der alleinigen Perikarditis eine exzellente Prognose. Die Unterscheidung gelingt mittels transthorakaler Echokardiographie und Bestimmung der Herzenzyme. Bei der Myo-Perikarditis finden sich erhöhte Herzenzyme, aber keine Wandbewegungsstörungen, was in etwa 15% (–50%) der akuten Perikarditiden der Fall ist, aber weniger häufig bei den rezidivierenden Perikarditiden. Beim Nachweis von Wandbewegungsstörungen muss hingegen von einer Peri-Myokarditis ausgegangen werden.

Im transthorakalen Echokardiogramm findet sich bei bis zu 60% der Perikarditiden eine Perikardverdickung oder ein Perikarderguss. In circa 80% ist der Perikarderguss von nur milder Ausprägung, das heisst unter 10 mm.

Die Diagnose einer Perikarditis kann gestellt werden, wenn mindestens zwei der in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien vorhanden sind [2]. Um die Sensitivität der Kriterien zu steigern, können supportive Kriterien hinzugezogen werden, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens, die in der Lage ist, entzündliche Perikardveränderungen auch ohne pathologische Ergussbildung darzustellen.

Bei Perikarditiden unterschiedlicher Genese liegt die Sensitivität erhöhter Akut-Phase-Marker (CRP und Blutsenkungsreaktion [BSR]) 24 Stunden nach Symptombeginn bei 78% und 48 Stunden nach Symptombeginn bei 86% [6]. Als mögliche Ursache der normwertigen Akut-Phase-Marker wurde bei einer Vielzahl der Patientinnen und Patienten eine bereits begonnene antientzündliche Therapie diskutiert. Normwertige Akut-Phase-Marker sprechen weder für eine idiopathische noch für eine se-

kundäre Genese, kommen aber gehäuft bei Neoplasien vor. Bei normalen Akut-Phase-Markern sollte somit eine Neoplasie mittels Perikardiozentese ausgeschlossen werden, bei einer Sensitivität der Perikardiozentese von nur 50% idealerweise mit zusätzlichen Biopsien. Die Komplikationsgefahr dieser Intervention ist mit 4–10% jedoch nicht zu vernachlässigen.

Differentialdiagnose

Aufgrund ihrer idiopathischen Genese sind die IRPS sowie die IRP Ausschlussdiagnosen. Andere inflammatorische Zustände mit rezidivierender Polyserositis müssen somit ausgeschlossen werden (Tab. 3). Bei grösserem Erguss (>20 mm) ist die Ursache in bis zu 60% sekundärer Genese [7].

Infektiöse Genese

Unter den infektiösen Ursachen der Perikarditis variiert die Prävalenz stark in Abhängigkeit der geographischen Lage [5]. Zum Beispiel ist die Tuberkulose in Entwicklungsländern weiterhin in bis zu 80% der Fälle die Ursache einer Perikarditis, in der überwiegenden Mehrheit in Assoziation mit einer HIV-Infektion. In westlichen Ländern hingegen findet sich eine Tuberkulose in weniger als 5% der Perikarditiden und auch andere Bakterien und Pilze sind sehr seltene Ursachen.

In den industrialisierten Ländern sind 80–90% der akuten und insbesondere der rezidivierenden Perikarditiden idiopathischer Genese. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass bei den akuten Perikarditiden häufig virale Infekte die Ursache sind, die aber aufgrund der zum Teil schwierigen Nachweisbarkeit und fehlenden Konsequenzen häufig nicht gesucht werden. Auch bei der SARS-CoV-2-Infektion und anderen Coronavirus-Infektionen wurden Perikarditiden beschrieben. Ebenfalls wurden insbesondere bei jungen Männern nach COVID-19-Impfungen mit mRNA-Impfstoffen Myoperikarditiden beobachtet. Die Inzidenz wird mit 0,3–5,0 per 100 000 Impfungen beziffert.

In einer deutschen Studie [7] wurde bei 259 Patientinnen und Patienten mit mässig bis grossem Perikarderguss mittels Punktat und Biopsie nach der Ursache gesucht [4]. Dabei zeigte sich in 14% eine infektiöse Ursache (12% viral, 2% purulent). Interessanterweise fand sich allerdings nicht immer nur eine einzige Ursache. Ein viraler Genomnachweis gelang nämlich auch bei 16,4% der Neoplasien und 12,8% der iatrogenen Perikarditiden. Während sich bei den isoliert viralen Perikarditiden vor allem Parvovirus B19 (62%) gefolgt von Epstein-Barr-Virus (EBV; 29%) nachweisen liessen, fanden sich bei Neoplasien insbesondere

Tabelle 3: Wichtige Differentialdiagnosen der Perikarditis und Polyserositis

▶	Infektiös
	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberkulose (Entwicklungsländer ca. 80%, im Westen <1–5%) • Bakteriell (<1%) • Viral (Coxsackie-Virus, Echovirus, Herpesviren [EBV, CMV, HHV-6, HSV, VZV], Parvovirus B19, Adenovirus, Coronavirus, Influenza, HIV) • Pilze (<i>Histoplasma</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Blastomyces</i> und <i>Candida</i>) • Parasiten (<i>Echinococcus</i>, Toxoplasmose)
▶	Idiopathisch (80–90% der akuten und rezidivierenden Perikarditiden in industrialisierten Ländern, >50% bei Hospitalisation)
▶	Autoinflammatorisch/Autoimmun
	<ul style="list-style-type: none"> • Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) • Still-Syndrom des Erwachsenen • Systemische juvenile Arthritis (SjA) • «Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS) • Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS) • Systemischer Lupus erythematoses • Rheumatoide Arthritis • Sjögren-Syndrom • Systemsklerose • Morbus Behcet • ANCA-assoziierte Vaskulitiden, v.a. eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis • Rheumatisches Fieber • Entzündliche Darmerkrankungen • Sarkoidose
▶	«Post-cardiac-injury syndrome» (PCIS)
	<ul style="list-style-type: none"> • Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) • Postkardiotomie-Syndrom • Posttraumatisch
▶	Neoplastisch (5–10%)
	<ul style="list-style-type: none"> • primär sehr selten (benigne: Lipom, Fibrom; maligne: v.a. Mesotheliom, Angiosarkom, Fibrosarkom) • Metastasen: v.a. Lungen-, Mamma-Karzinom, Melanome, Lymphome und Leukämie
▶	Radiotherapie
▶	«Graft-versus-host disease»
▶	Medikamentös
	<ul style="list-style-type: none"> • «Lupus-like syndrome» (Procainamid, Hydralazin, Isoniazid, Phenytoin) • Penicillin im Rahmen einer Hypersensitivitätsperikarditis mit Eosinophilie • Doxorubicin und Daunorubicin, meist assoziiert mit Kardiomyopathie
▶	Metabolisch/endokrinologisch
	<ul style="list-style-type: none"> • urämisch • Hypo-/Hyperthyreose

ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; HHV: humanes Herpesvirus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HSV: Herpes-simplex-Virus; VZV: Varizella-Zoster-Virus.

EBV (59%) gefolgt von einem doppelten Virennachweis mit EBV und Parvovirus B19 (17%). Somit muss aufgrund des häufigen gleichzeitigen Nachweises zweier unterschiedlicher Viren sowie des Nachweises von Viren auch bei neoplastischer und traumatischer Genese die Ursächlichkeit von Viren für den Perikarderguss in vielen Fällen hinterfragt werden.

Eine andere Studie [8] untersuchte eine mögliche Saisonalität akuter Perikarditiden als Hinweis auf eine virale Genese. Es zeigte sich eine Verdoppelung der Erstmanifestation im ersten Quartal, während sich die Rezidive ohne saisonalen Peak gleichmässig über das ganze

Jahr verteilen. Es fand sich auch kein Unterschied der Rezidivrate bei Erstmanifestation während des Inzidenzspitzen oder ausserhalb desselben. Diese Befunde wären vereinbar mit einer viralen Genese der Perikarditiserstmanifestationen, nicht jedoch deren Rezidive.

Autoimmune und autoinflammatorische Prozesse

Unter den monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen, die zu einer Polyserositis führen, ist das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) die bekannteste Ursache. Viele andere autoinflammatorische Multisystemerkrankun-

gen wie zum Beispiel das «tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS), die sich typischerweise im Kindes- und Jugendalter manifestieren, werden ebenfalls häufig von einer Polyserositis, meistens einer Peritonitis, begleitet. Bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter finden sich aufgrund von Mutationen niedriger Penetranz oft milde Verläufe, die vermehrt von einer Perikarditis oder Pleuritis begleitet werden [9, 10]. Selten bestehen diese sogar als einzige Manifestation der Erkrankung. In Studien waren beispielsweise bei rezidivierenden Perikarditiden 6–13% der Patientinnen und Patienten positiv auf eine TRAPS- Mutation [11, 12].

Serositiden (meist Pleuritis/Perikarditis, selten Peritonitis) kommen auch bei diversen Autoimmunerkrankungen vor, vor allem der rheumatoiden Arthritis (RA), dem systemischen Lupus erythematoses und dem Sjögren-Syndrom. In einer Studie wurde bei 5 von 122 Personen mit rezidivierender Perikarditis ein Sjögren-Syndrom und bei einer Person eine RA diagnostiziert. Eine routinemässige Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) bei rezidivierender Pleuroperikarditis ist jedoch ohne entsprechende anamnestiche oder klinische Zusatzhinweise nicht sinnvoll [13].

Andere Differentialdiagnosen der Polyserositis

Weitere häufige Ursachen [2] sind das «post-cardiac-injury syndrome» und Neoplasien, wobei Metastasen viel häufiger als primäre Tumoren sind. Strahlentherapiefolgen, «graft-versus-host disease» (GvHD), medikamentös-assoziierte sowie metabolische und endokrinologische Ursachen sind sehr selten [2].

Ätiologie der idiopathischen rezidivierenden Perikarditis/Polyserositis

Hinsichtlich des immunvermittelten Prozesses werden autoimmune, das heisst durch das erworbene Immunsystem entstandene, versus autoinflammatorische, das heisst durch das angeborene Immunsystem fehlgeleitete, autoreaktive Mechanismen diskutiert [14]. Als Initiator kommt in beiden Fällen sowohl eine intrinsische, also eine direkte Fehlregulation des Immunsystems, oder eine reaktive Genese, also eine Reaktion auf ein Pathogen, infrage.

Für eine *autoimmune Genese* typisch sind Autoantikörper oder autoreaktive T-Zellen [14]. Anti-Herz-Antikörper (AHA) und Antikörper gegen myokardiale Glanzstreifen wurden in unterschiedlichen Studien gehäuft nachgewiesen [14, 15]. Unserer Kenntnis nach gibt es bisher jedoch keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang dieser Antikörper mit

der IRP. Gleiches gilt für den in diversen Studien im Vergleich zu Gesunden signifikant gehäuften Nachweis von ANA bei IRP. Der ANA-Nachweis war hier meist nur niedrigtitrig; nur 5% der ANA-Titer waren über 1:80 und der höchste ANA-Titer lag bei 1:320. Das ANA-Muster war unspezifisch und der ANA-Nachweis hatte keinerlei prognostische Relevanz hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Rezidivrate der IRP [13]. Zusammenfassend gibt es also keine überzeugenden Hinweise auf eine pathogene Rolle der ANA. Weitere mögliche Hinweise für eine autoimmune Genese der IRP und IRPS sind ein zum Teil subakuter Verlauf mit Beginn der Symptomatik über Tage bis Wochen, das zum Teil gute Ansprechen auf Steroide und manche Immunsuppressiva sowie das Vorkommen einer Polyserositis auch bei diversen anderen Autoimmunerkrankungen.

Für ein *autoinflammatorisches Geschehen* sind hingegen der oft akute Beginn der IRP und IRPS innerhalb von 1–3 Tagen, ein deutlich erhöhtes CRP, Fieber und ein episodischer Verlauf typisch [4]. Auch das im späteren Kapitel der Therapien beschriebene gute Ansprechen auf Colchizin und Interleukin-(IL-)1-Antagonisten weist auf einen autoinflammatorischen Prozess hin [4].

Ein möglicher Overlap von autoinflammatorischen und autoimmunen Mechanismen wird ebenfalls als mögliche Immunpathogenese der IRP respektive IRPS diskutiert [14].

Verlauf und Prognose

Die Prognose der IRP ist exzellent. Eine konstriktive Perikarditis oder auch eine Myokarditis entwickelt sich nicht, eine Perikardtamponade tritt äusserst selten (in 1–3,5% der Fälle) auf und wenn, dann praktisch nur bei der ersten Episode [5, 17, 18]. Pleuraergüsse sind gemäss Studienlage [1] nicht mit sekundären Ursachen und auch nicht mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert.

Aufgrund der Häufigkeit der idiopathischen Genese sowie deren guten Prognose wird generell bei der ersten Episode einer typischen Perikarditis keine Ursachensuche empfohlen. Allerdings gibt es Risikofaktoren für eine schlechte Prognose im Sinne von Komplikationen wie einer Perikardtamponade und einer konstriktiven Perikarditis (Abb. 1) [5, 16]. Beim Vorliegen dieser Risikofaktoren steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer nicht idiopathischen Genese des Perikardergusses. Liegt mindestens ein Major- oder Minor-Kriterium vor, werden eine Hospitalisation zur kurzzeitigen Kontrolle des Therapieansprechens sowie die Suche nach sekundären Ursachen empfohlen. Bei fehlenden Risikofaktoren reicht eine ambulante Verlaufskontrolle innerhalb einer Woche [5].

Therapie

Es wird empfohlen [5], bis zur vollständigen Regredienz der Symptome und Normalisierung der Laborparameter und kardialen Diagnostik *keine sportlichen Aktivitäten* durchzuführen. Für Profisporttreibende gilt generell eine mindestens dreimonatige Sportkarenz.

Die medikamentöse Therapie ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Als Standardtherapie gelten hochdosierte *nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR). Zudem ist auf ein langsames Ausschleichen zu achten, da ansonsten die Rezidivrate erhöht ist [2].

Es wird empfohlen, zusätzlich zu den NSAR *Colchizin* zu geben [5], einerseits aufgrund einer beschleunigten Remission, andererseits als Rezidivprophylaxe. Bereits nach der ersten Episode einer Perikarditis sowie auch bei rezidivierender Perikarditis zeigte Colchizin in randomisierten Studien [19, 20] eine mehr als halbierte Rezidivrate von 38 auf 17% respektive von 55 auf 24%. Colchizin ist seit 2021 neu auch in der Schweiz unter anderem für diese Indikation zugelassen.

Bezüglich des Einsatzes von *Kortikosteroiden* gibt es keine randomisierten Studien. Allerdings zeigten retrospektive Daten neben signifikant häufigeren Nebenwirkungen auch eine signifikant erhöhte Rezidiv- und Hospita-

lisationsrate durch ein höherdosiertes Kortisonschema [5, 21]. Auch in tieferer Dosierung (0,2–0,5 mg/kg/Tag) waren Kortikosteroide ein unabhängiger Risikofaktor für Rezidive [20]. Somit werden Steroide bei der IRP allenfalls noch bei Kontraindikationen für NSAR und Colchizin empfohlen, wobei sie auch in dieser Indikation zunehmend von den ausgezeichnet wirksamen *IL-1 Antagonisten* verdrängt werden. Diese Biologika führen in der Akuttherapie zu einem schnellen und exzellenten klinischen Ansprechen. Bei Personen mit Colchizin-resistenter, steroidabhängiger IRP führte der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra während der zweimonatigen Studiendauer [22, 23] bei 100% der Behandelten zur Remission. Nach Absetzen des IL-1-Antagonisten kam es während der sechsmonatigen Nachbeobachtungsphase bei 90% zu einem Rezidiv, unter Beibehaltung von Anakinra nur bei 18%. Die optimale Dauer der Anakinra-Therapie ist noch nicht gut studiert; Kohortendaten [24] zeigen jedoch eine signifikant verringerte Rezidivrate, wenn Anakinra über mindestens drei Monate gegeben und danach nicht abrupt abgesetzt wird. Vergleichbare Ergebnisse liegen ebenfalls für Rilonacept vor, ein Fusionsprotein, das IL-1 bindet [25]. Auch bezüglich Canakinumab, eines langwirksamen monoklo-

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der idiopathischen Perikarditis und Polyserositis [5]

Medikament	Initiale Dosierung	Ausschleichen/Dauer 42(14.00%)
1. NSAR* [5] (z.B. Ibuprofen), bei Kontraindikation ASS [5]	Hochdosiert mind. 3× 600 mg/Tag Ibuprofen bzw. 750–1000 mg 3×/Tag ASS, mind. bis zur vollständigen Regredienz der Symptome und Entzündungswerte	Langsames Ausschleichen (z.B. Ibuprofen mit 200–400 mg) alle 1–2 Wochen
2. Colchizin [5]	<70 kg KG: 1× 0,5 mg/Tag >70 kg KG: 1× 0,5 mg/Tag	>70 kg KG: 2× 0,5 mg/Tag >70 kg KG: 2× 0,5 mg/Tag 1. Episode: 3 Monate Ab 1. Rezidiv: 6 Monate Ausschleichen nicht notwendig, möglich 1×/Tag >70 kg bzw. jeden 2. Tag für wenige Wochen
3. IL-1-Antagonisten ; beste Datenlage für Anakinra* [22–24]	Z.B. Anakinra: 100 mg/Tag subkutan, 3 Monate	Keine genaueren Angaben, Beispiel 6 Wochen jeden 2. Tag, danach 6 Wochen jeden 3. Tag
4. Prednison [5, 20, 21]	Glukokortikosteroide sollten vermieden werden. Falls nötig, möglichst tiefdosiert, max. 0,2–0,5 mg/kg KG/Tag.	– >50 mg: 10 mg/Tag alle 1–2 Wochen – 25–50 mg: 5–10 mg alle 1–2 Wochen – 15–25 mg: 2,5 mg/Tag alle 2–4 Wochen – <15 mg 1,25–2,5 mg/Tag alle 2–6 Wochen
5. Ev. weitere Immunsuppressiva [5], z.B. Azathioprin [26]	Azathioprin bis max. 3 mg/kg KG	

+ Prinzipiell Cox-1-Hemmer, für Cox-2-Hemmer keine Daten

* Gemäss Autorschaft und diverser Literatur neue Second-Line-Therapie nach Versagen einer NSAR/Colchizin-Kombination ASS: Acetylsalicylsäure; KG: Körpergewicht; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

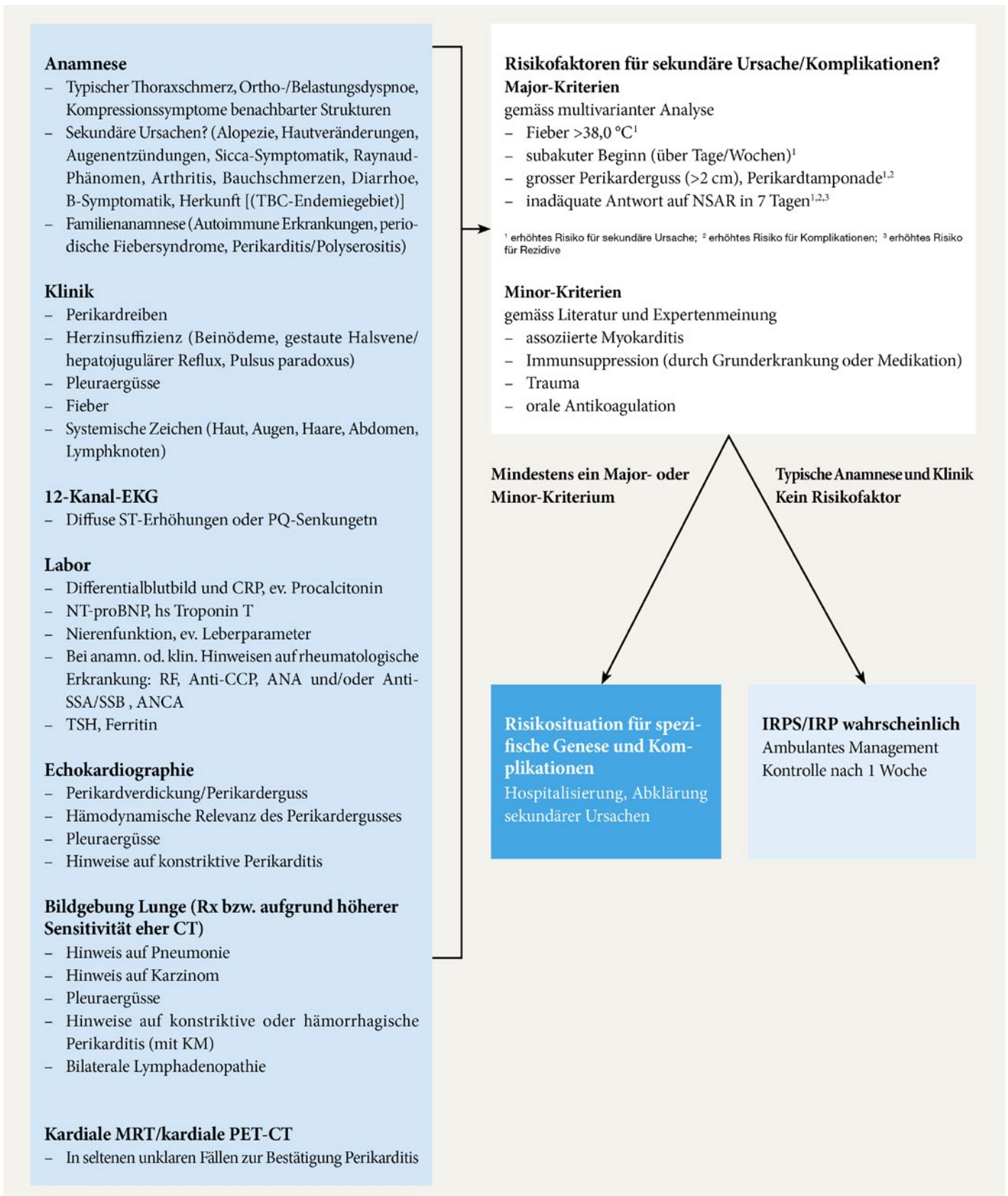


Abbildung 1: Abklärungsalgorithmus inklusive ungünstiger Prognosefaktoren [5, 16].

ANA: antinukleäre Antikörper; ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; CCP: zyklische citrullinierte Peptide; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomographie; EKG: Elektrokardiogramm; hs: hochsensitives; IRP: idiopathische rezidivierende Perikarditis; IRPS: idiopathische rezidivierende Polyserositis; KM: Kontrastmittel; MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RF: Rheumafaktor; Rx: konventionelles Röntgen; SSA: Sjögren-Syndrom Antigen B; SSB: Sjögren-Syndrom Antigen B; TBC: Tuberkulose; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

nalen Antikörpers gegen IL-1-beta, finden sich positive Fallberichte. Insgesamt ist aber die Datenlage für Anakinra am robustesten und es besteht ein ausgezeichnetes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Unter Anakinra sind Hautreaktionen am Injektionsort in der zweiten Therapiewoche häufig, jedoch meist nach 2–4 Wochen kontinuierlich fortgesetzter Therapie vollständig regredient. Weitere Nebenwirkungen sind selten, obwohl die Infektrate gering erhöht ist.

Eine ältere, retrospektive Analyse [26] von 46 Personen mit kortikosteroidabhängiger, rezidivierender Perikarditis (40 mit idiopathischer, 6 mit «post-cardiac injury syndrome») deutet darauf hin, dass auch Azathioprin wirksam sein könnte. Unter diesem Immunsuppressivum konnten 84,7% der Untersuchten die Kortikosteroide im Verlauf von 4–12 Monaten erfolgreich absetzen. 58,6% von ihnen konnten zudem danach Azathioprin ohne erneute Rezidive stoppen. Es gibt vereinzelte Fallberichte, die eine Wirksamkeit von Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und intravenösen Immunglobulinen nahelegen. Insgesamt ist die Datenlage hierzu nicht robust. Daher und auch aufgrund des guten Nutzen-Risiko-Profiles der IL-1-Inhibitoren spielen diese Substanzen keine Rolle im Alltag.

Ausblick

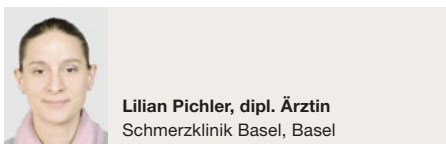
Möglicherweise kann mit weiterer Forschung die Frage, ob der IRP und der IRPS die gleiche Erkrankung oder ähnliche immunologische Prozesse zugrunde liegen, eines Tages beantwortet werden. Denkbar wären hier genomweite Assoziationsstudien. Wünschenswert für die klinische Praxis wäre auch ein Biomarker zur Vorhersage von Rezidiven.

Hinsichtlich der Therapie muss beachtet werden, dass für Anakinra und andere IL-1-Antagonisten bei noch fehlender Zulassung in der Schweiz für diese Indikation eine Kostengutsprache gestellt werden muss. Diese verzögert in der Praxis leider den Einsatz dieser Substanzgruppe und führt somit nicht selten zu prolongierter Morbidität und zum Einsatz von Glukokortikosteroiden. Eine Änderung des Kostengutspracheprozesses in dieser Indikation wäre hier wünschenswert.

Korrespondenz

Lilian Pichler
Schmerzambulanz
Hirschgässlein 11–15
CH-4010 Basel

LPichler[at]schmerzambulanz.ch



Lilian Pichler, dipl. Ärztin
Schmerzambulanz Basel, Basel

Das Wichtigste für die Praxis

- Die idiopathische rezidivierende Polyserositis (IRPS) ist eine Pleuroperikarditis mit erheblicher Überlappung mit der idiopathischen rezidivierenden Perikarditis (IRP). Die Pathogenese beider Erkrankungen ist nicht geklärt. Diskutiert wird eine immunvermittelte, meist autoinflammatorische Reaktion auf einen noch nicht definierten Stimulus.
- Beide Syndrome führen aufgrund ihrer Rezidive zu einer deutlich erhöhten Morbidität, aber nicht Mortalität. Es besteht keine erhöhte Gefahr bedrohlicher Komplikationen wie einer konstriktiven Perikarditis, Myokarditis und Herzinsuffizienz; eine Perikardtamponade tritt nur sehr selten und generell nur bei der Erstmanifestation auf.
- Aufgrund der fehlenden Therapiekonsequenzen einer differentialdiagnostisch möglichen viralen Genese sollte bei typischer Anamnese und Klinik und bei fehlendem Vorliegen von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf (Tab. 4) keine differentialdiagnostische Abklärung veranlasst werden.
- ANA sollten nur bestimmt werden, wenn sich weitere Hinweise auf eine Kollagenose finden. Nach wiederholten Rezidiven trotz adäquater Therapie können seltene autoinflammatorische Erkrankungen wie etwa das familiäre Mittelmeerfieber oder «tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome» (TRAPS) rheumatologisch abgeklärt werden.
- Die Therapie besteht primär aus einer hochdosierten und längerdauernden Kombinationstherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Colchizin, letzteres unter anderem auch als Rezidivprophylaxe für weitere Episoden. Glukokortikosteroide sollten aufgrund ihrer Assoziation mit einer erhöhten Rezidivrate nicht (bzw. nur second- bzw. möglicherweise third-line) eingesetzt werden. IL-1-Antagonisten führen zu einem exzellenten und schnellen Ansprechen. Die Datenlage unter letzteren ist für Anakinra am besten.

Verdankung

Herzlichen Dank an Dr. med. J. Grolimund für ihre Korrekturen aus Sicht einer Hausärztin.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Lazaros G, et al. Clinical significance of pleural effusions and association with outcome in patients hospitalized with a first episode of acute pericarditis. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):745–51.
- 2 Bielsa S, et al. Characteristics of Pleural Effusions in Acute Idiopathic Pericarditis and Post-Cardiac Injury Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(2):298–300.

- 3 Weiss J, et al. Association of left pleural effusion with pericardial disease. *NEJM.* 1983;308(12):696–7.
- 4 Porcel J, Pleural effusions in acute idiopathic pericarditis and postcardiac injury syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(4):346–50.
- 5 Adler Y, et al. 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.* 2015;36(42):2921–64.
- 6 Imazio M, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation.* 2011;123(10):1092–7.
- 7 Pankuweit S, et al. Viral genomes in the pericardial fluid and in peri- and epicardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):329–36.
- 8 Hammer Y, et al. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol.* 2017;40(11):1152–5.
- 9 Menon S, et al. Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome in adults. *Rheumatol Int.* 2018;38(1):3–11.
- 10 Cantarini L, et al. 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.* 2014;43(6):818–23.
- 11 Cantarini L, et al. 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.* 2012;101(7):525–31.
- 12 Cantarini L, et al. Idiopathic recurrent pericarditis refractory to colchicine treatment can reveal tumor necrosis factor-associated periodic syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):1051–8.
- 13 Imazio M, et al. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: Prevalence and clinical significance. *Int J Cardiol.* 2009;136(3):289–93.
- 14 Brucato A, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13(6):839–44.
- 15 Caforio A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart.* 2010;96(10):779–84.
- 16 Imazio M, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation.* 2007;115(21):2739–44.
- 17 Brucato A, et al. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):267–71.
- 18 Imazio M, et al. Recurrent pericarditis. *Rev Med Interne.* 2017;38(5):307–11.
- 19 Imazio M, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. (ICAP). *NEJM.* 2013;369(16):1522–8.
- 20 Imazio M, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011;155(7):409–14.
- 21 Imazio M, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation.* 2008;118(6):667–71.
- 22 Tombetti E, et al. Novel Pharmacotherapies for Recurrent Pericarditis: Current Options in 2020. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22(8):59.
- 23 Brucato A, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906–12.
- 24 Imazio M, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(9):956–64.
- 25 Klein A, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Riloneceptin in recurrent pericarditis. *NEJM.* 2021;384(1):31–41.
- 26 Vianello F, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol.* 2011;147(3):477–8.