# Vaskulitiden mit pulmonaler Beteiligung

### **Pulmonary Manifestations of Vasculitis**



S. von Vietinghoff

Zentrum Innere Medizin, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover

#### Zusammenfassung



Die vielfältigen pulmonalen Manifestationen von Vaskulitiden sind eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung. Eine Vaskulitis sollte bei schnellen, schweren und ungewöhnlichen Verläufen von Lungenfunktionseinschränkungen in Betracht gezogen werden. Die klinische Untersuchung häufig ebenfalls betroffener Organsysteme, insbesondere Haut und Niere auf der einen und die spezifischen Antikörperuntersuchungen auf der anderen Seite, sind komplementäre Ansätze zur Diagnosesicherung.

Die Lunge ist häufig bei Kleingefäßvaskulitiden wie der anti-GBM-Vaskulitis/Goodpasture-Syndrom und den ANCA-assoziierten Vaskulitiden beteiligt. Lebensbedrohliche Blutungen und schnelle, irreversible Schäden anderer Organe, häufig der Niere, sind gefürchtete Komplikationen, sodass eine schnelle Diagnose nötig ist.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankungen, vieler neuer Medikamente einschließlich Biologicals und häufig multipler betroffener Organe sind der Kontakt zu einem spezialisierten Zentrum und Kooperation der Fachabteilungen zentral, um das optimale Behandlungsergebnis für die betroffenen Patienten zu erreichen. Alle betreuenden Ärzte sollten die Nebenwirkungsspektren der immunsuppressiven Induktions- und Erhaltungstherapien kennen.

#### Abstract



The variable symptoms and signs of pulmonary vasculitis are a diagnostic and therapeutic challenge. Vasculitis should be considered in rapidly progressing, severe and unusual manifestations of pulmonary disease. Clinical examination of other organ systems typically affected by vasculitis such as skin and kidney and autoantibody measurements are complementary approaches to manage this situation.

Pulmonary involvement is common in small vessel vasculitis including anti-GBM disease (Goodpasture syndrome) and the ANCA-associated vasculitides. Life threatening pulmonary hemorrhage and irreversible damage of other organs, frequently the kidney, are important complications necessitating rapid diagnosis of these conditions.

Vasculitides are rare diseases of multiple organs and therapies including biologics are evolving rapidly, requiring cooperation of specialities and with specialized centres to achieve best patient care. All involved physicians should be aware of typical complications of immunosuppressive therapy.

#### **VNR**

2760512016149753778

#### **Bibliografie**

DOI http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0042-110947 Pneumologie 2016; 70: 747–757 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ISSN 0934-8387

#### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. Sibylle von Vietinghoff

Zentrum Innere Medizin Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, OE 6840 Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover vonVietinghoff.Sibylle@mh-hannover.de

#### Lernziele



Der Leser erhält einen Überblick über die pathophysiologischen und histologischen Grundlagen der aktuellen Vaskulitisklassifikation und diagnostische Anhaltspunkte für Erstmanifestationen dieser seltenen Erkrankungen, die zu einer schnelleren Diagnosestellung beitragen. Er/Sie kann Kenntnisse der aktuellen Therapiekonzepte und häufiger Komplikationen erwerben.

#### **Einleitung**



Bei schweren, schnellen oder ungewöhnlichen Verlaufsformen einer Lungenfunktionseinschränkung sollte auch eine Vaskulitis mit in Betracht gezogen werden. Beispiele sind eine mikroskopische Polyangiitis bei Lungenfibrose oder eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom) bei therapierefraktärem Asthma.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Diagnosestellung und Therapie von primären und sekundären Vaskulitiden. Andere Erkrankungen, insbesondere Vaskulitiden als Medikamenten-

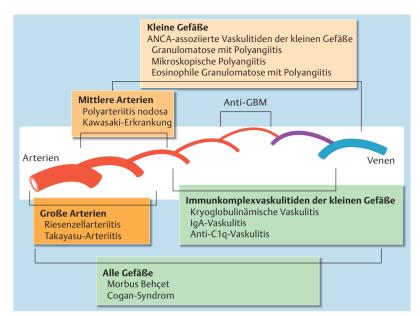


Abb. 1 Nomenklatur der Vaskulitiden nach der revidierten Chapel Hill Konsensus Konferenz 2011. Nach der Größe der hauptsächlich betroffenen Gefäße werden die Erkrankungen in Großgefäßvaskulitiden (Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis), Mittelgefäßvaskulitiden (Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Erkrankung) und Kleingefäßerkrankungen (ANCA-assoziierte Vaskulitiden, Immunkomplexvaskulitiden, anti-GBM-Erkrankung = Goodpasture-Syndrom) unterteilt. Die Lunge ist vor allem bei Entzündung der kleinen Gefäße betroffen. Nicht hilfreich ist dieses Schema für den Morbus Behçet und das Cogan-Syndrom, die Gefäße unabhängig von ihrer Größe befallen (modifiziert auf der Grundlage von [2]).

nebenwirkungen [1], als alloimmuner Prozess bei Graft-versus-Host-Disease oder Infektionen sind in aktuellen Übersichtsarbeiten dargestellt. Bei infektiösen Vaskulitiden sind insbesondere solche mit direktem Pathogennachweis in der Gefäßwand, z.B. bei Cytomegalovirusinfektionen, Rikettsien- oder Aspergilleninfekten von parainfektiösen Phänomenen, vor allem bei Hepatitis B oder C, zu unterscheiden [2,3]. Auch für die pulmonale Beteiligung bei Systemerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE), beim Sjögren-Syndrom und der rheumatoiden Arthritis sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten verwiesen [4-6].

Zur Therapie der Vaskulitiden gibt es in vielen Bereichen auch wegen ihrer Seltenheit und vielfältigen klinischen Verläufe immer noch wenig Evidenz. Sie hat sich in den letzten Jahren vor allem in Anlehnung an Studien aus dem ANCA-Vaskulitisfeld fortentwickelt. Deswegen konzentriert sich der Therapieteil auf diese Studien.

#### Vaskulitisklassifikation

Die 2011/12 revidierte Chapel Hill Consensus Nomenklatur (CHCC) ordnet die Vaskulitiden nach der Größe der hauptsächlich betroffenen Gefäße [2] ( Abb. 1). Die Autoren tragen mit vorsichtigen Formulierungen ("Nomenklatur" anstelle "Klassifikation") den vielfältigen Manifestationsformen und den Grenzen des pathophysiologischen Verständnisses ebenso Rechnung wie mit

dem Ersatz von Eponymen durch deskriptive Namen der besseren histologischen und medizinhistorischen Aufarbeitung.

Insbesondere die Vaskulitiden der kleinen Gefäße befallen häufig die Lunge und führen typischerweise zu Blutungen. Deswegen sind sie im Einzelnen beschrieben.

Die Lunge ist vor allem von Kleingefäßvaskulitiden

#### Kleingefäßvaskulitiden Anti-GBM-Erkrankung

Die anti-GBM (Glomeruläre-Basal-Membran)-Erkrankung, auch weiterhin als Goodpasture-Syndrom bezeichnet, wird durch Antikörper hervorgerufen, die gegen Typ IV-Kollagen gerichtet sind [7]. Dies kommt ebenso wie in der Basalmembran der renalen Glomerula auch in den pulmonalen Kapillaren vor und ist dort immunhistologisch zu erkennen. Diese sehr seltene Erkrankung (Inzidenz ca. 1/Million) verläuft als pulmorenales Syndrom mit Lungenbluten und akutem Nierenversagen oft lebensbedrohlich. Es gibt zwei Altersgipfel, einmal bei etwa 20-Jährigen, häufig männliche Raucher, andererseits im 7. Lebensjahrzehnt. Viele Patienten benötigen intensivmedizinische Unterstützung. Manchmal ist zu Beginn vordringlich nur die Niere oder nur die Lunge betroffen, hier muss jeweils das andere Organ mitbedacht werden, das eventuell erst im Verlauf erkrankt. Eine intensive immunsuppressive Therapie mit hochdosierten Steroiden und meistens auch Cyclophosphamid, unter Umständen auch ein zusätzlicher Plasmaaustausch sind die Therapieansätze der Wahl. Diese Erkrankung verläuft oft sehr schnell und häufig führt eine Therapieverzögerung um wenige Tage zum Tode oder zu irreversiblem Organverlust, v.a. der Niere. Dies ist besonders tragisch, da sie nach der Akutphase im Gegensatz zu den meisten anderen Vaskulitiden vollständig ausheilt. Dies wird auch daran deutlich, dass es bei nierentransplantierten anti-GBM-Patienten praktisch keine Rezidive gibt.

Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch und über den Antikörperassay. Bei hohem klinischem Verdacht sollten ausstehende Befunde aber eine Steroidtherapie nicht verzögern. Der Kontakt mit einem spezialisierten Zentrum, in dem eine entsprechende pneumologische, nephrologische und intensivmedizinische Expertise vorliegt, sollte frühzeitig gesucht werden.

#### ANCA-assoziierte Vaskulitiden

ANCA (Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische Antikörper) erkennen Plasmabestandteile neutrophiler Granulozyten, zumeist Myeloperoxidase (MPO) und Proteinase 3 (PR3), die bei vor-aktivierten Granulozyten auch auf der Oberfläche exprimiert werden, sodass ANCA diese Zellen direkt zur Degranulation und Gewebstoxizität bringen





Abb.2 Vaskulitismanifestationen in der Lunge. (a) Die Ursache der diffusen Blutung bei dieser 84-jährigen Patientin war eine anti-PR3 ANCA-Erkrankung. (b) Granulome sind ebenfalls eine typische Manifestation von anti-PR3 ANCA (26-jährige Patientin). (c) Rezidivierender exsudativer Pleuraerguss nach mehrfachen Punktionen bei einem 62-jährigen Patienten mit IgA-Immunkomplexvaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch, Haut in Abb.2c). Hinweise auf eine vaskulitische Genese des Lungenemphysems gab es nicht (langjähriger Nikotinabusus in der Vorgeschichte).

können [8]. Die Erkrankung betrifft vor allem die kleinen Gefäße. Immunhistologisch sind die Antikörper im erkrankten Organ fast nicht sichtbar, daher die histologische Beschreibung als "pauciimmune Vaskulitis". Klinisch teilen sich die ANCA-assoziierten Vaskulitiden in drei Hauptgruppen.

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegenersche Granulomatose) beginnt häufig im HNO-Bereich, etwa mit Mastoiditis, Sinusitis, Conchabeteiligung und Orbitagranulomen. Im generalisierten Stadium, in dem serologisch zumeist anti-PR3 ANCA nachweisbar sind, können alle Organsysteme betroffen sein. Typische pulmonale Manifestationen sind diffuse kleinfleckige Infiltrate, Rundherde, auch mit Einschmelzungen, Blutungen und eine Tracheitis ( Abb. 2a, b). Die mikroskopische Polyangiitis, in Mitteleuropa meist mit anti-MPO ANCA im Serum, kann oligosymptomatisch verlaufen und erst durch fortgeschrittene Lungenfibrose oder Niereninsuffizienz auffallen. In der Lunge manifestiert sie sich häufig mit Fibrose und Blutungen [9].

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) ist durch eine Blut- und Gewebseosinophilie charakterisiert, die Inzidenz von ANCA ist deutlich niedriger als bei den anderen Erkrankungen dieser Gruppe. Therapierefraktäres Asthma ist eine klassische pulmonale Manifestation.

Zu diesen drei Erkrankungsgruppen kommen organlimitierte Verläufe (zum Beispiel nur in der Lunge oder nur in der Niere), bei denen zumeist anti-MPO ANCA nachweisbar sind.

Aktuelle Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass sich die oben genannten Erkrankungen wahrscheinlich mehr durch das Auftreten von anti-PR3 oder MPO ANCA als durch die oben genannte klinischen Charakteristika unterscheiden [10-12]. Bei anti-MPO ANCA sind in der Lunge Fibrose und eine akute Vaskulitis ähnlich häufig [13]. Granulome sind nahezu exklusiv bei anti-PR3 ANCA zu finden [14]. Beim gleichzeitigen Vorliegen von anti-GBM-Antikörpern und ANCA ist mit einem den ANCA-assoziierten Erkrankungen ähnlichen, höheren Rezidivrisiko zu rechnen. Darüberhinaus gibt es auch mit den neuen Assays ANCA-negative Patienten mit klinisch und histologisch identischen pauciimmunen Vaskulitiden. Bei vaskulitischer Lungenbeteiligung tritt eine diffuse pulmonale Hämorrhagie je nach Studie bei 6-36% der ANCA-Patienten auf. Sie ist ein



Tab. 1 Überblick über die kryoglobulinämischen Vaskulitiden.

	Antikörper	Assoziation	Therapierationale
Тур I	monoklonal	B-Zellneoplasie	Lymphomtherapie, supportiv
Typ II	polyklonal und monoklonal	Hepatitis C, Autoimmun,	Immunsuppression (beste Daten für B-Zelldepletion mit Rituximab)
Typ III	polyklonal	"essentiell"	Hepatitis C-Eradikation, supportiv

prognostischer Parameter für erhöhte Mortalität. In einer aktuellen Fallserie waren pulmonale Hämorrhagien mit einer um 8,6-fach erhöhten Mortalität verbunden [13,15]. Zur sicheren Diagnose ist eine Thorax-Röntgenaufnahme nicht sensitiv genug. Daher sollte immer eine CT-Thorax-Untersuchung erfolgen. Diese ist nativ möglich, daher ist ein eventuelles akutes Nierenversagen keine Beschränkung für die Diagnostik. Eine bronchoskopische Diagnostik sollte nur angestrebt werden, wenn differenzialdiagnostisch nötig, was häufig bei Patienten der Fall ist, die länger unter der Diagnose einer Pneumonie behandelt worden sind. Zur histologischen Diagnosesicherung kann eine Lungenbiopsie dienen, häufig lässt sich die Vaskulitis in der Niere aber leichter histologisch sichern. Auch ist eine Nierenbiopsie zur Therapieentscheidung bei einer Beteiligung dieses Organs ohnehin notwendig.

Die Therapiekonzepte der ANCA-assoziierten Vaskulitiden fußen auf einer Reihe aktueller internationaler Studien und sind ausführlich zusammengefasst worden [10,16]. Wichtige Punkte sind hier eine phasenadaptierte Therapie, die neben einem Kortikosteroid bei nicht lebensbedrohlicher Erkrankung und guter Nierenfunktion Methotrexat, bei schwerer Beteiligung Cyclophosphamid oder Rituximab enthält. In der Induktionsphase sind diese beiden Substanzen nun bei vielen schwer erkrankten Patienten verglichen worden und erscheinen gleichwertig. Allerdings gilt dies auch für das Risiko schwerer Infektionen, wobei hier zusätzlich zu bedenken ist, dass alle Patienten in einer Kombination mit Steroid behandelt wurden. Typische Cyclophosphamidnebenwirkungen wie Blasentoxizität, generalisiert Myelotoxizität und Gonadentoxizität, sind bei Rituximab nicht zu erwarten, die Langzeitfolgen sind aber noch nicht bekannt. Eine Plasmaaustauschbehandlung ist seit vielen Jahren bei schweren Lungenblutungen die Therapie der Wahl, auch wenn eine positive Wirkung auf den Langzeitverlauf nicht belegt ist. Ob eine steroidärmere Induktion möglich ist, wird aktuell untersucht, zusammen mit einer systematischen Untersuchung der Effektivität eines Plasmaaustauschs [17].

Eine therapeutische Herausforderung liegt weiterhin in granulomatösen Verläufen wie Orbitagranulomen und einer granulomatösen Tracheitis. Langfristige Immunsuppression, oft zusammen mit einer Infekttherapie, kann hier Besserung bringen, ein chirurgisches Eingreifen verschärft die Problematik leider oft weiter.

Pathophysiologisch wird eine Infekttriggerung der ANCA-Erkrankungen, möglicherweise über molekulares Mimikry, schon lange diskutiert. In der Tat sind nasale Staphylokokkus-aureus-Träger unter anti-PR3 ANCA-Patienten mit 65% mehr als doppelt so häufig wie unter Gesunden und Patienten mit anderen Vaskulitiden [18]. Eine Eradikationstherapie konnte in frühen, aber bisher nicht wiederlegten Arbeiten die Rezidivrate senken [19].

Bei ANCA-Vaskulitiden wird nach klinischer Erfahrung zumeist eine dauerhafte Erhaltungstherapie angestrebt [10,16]. Die Studienlage dazu umfasst aber fast nur die ersten zwei Jahre. Hier ist die Effizienz von Azathioprin zu Remissionserhaltung am besten belegt. Eine dauerhafte niedrigdosierte Steroidtherapie wird von vielen Experten angewendet. Auch eine Rituximaberhaltungstherapie konnte in einer retrospektiven Analyse ein der Normalbevölkerung entsprechendes Überleben bewirken [20].

Bei schweren ANCA assoziierten Vaskulitiden ist eine intensive Induktionstherapie mit Cyclophosphamid oder Rituximab und hochdosierten Steroiden indiziert.

#### Immunkomplexvaskulitiden der kleinen Gefäße

Die IgA-Vaskulitis (auch Purpura Schönlein-Henoch) ist histologisch als IgA-Immunkomplexablagerung charakterisiert. Häufig tritt sie in der Niere, auch renal limitiert als IgA-Glomerulonephritis, und in der Haut als leukozytoklastische Vaskulitis (OAbb.2c,OAbb.3c) auf. Eine Lungenbeteiligung ist in einer Reihe von Fällen, auch mit schweren Blutungen, beschrieben [21]. Eine intensive Immunsuppression für zumindest zwei Jahre, meist als Kombination von Steroid und antiproliferativer Substanz analog der ANCA-Therapieschemata, wird angestrebt. Spätrezidive nach vielen Jahren sind möglich.

Bei den kryoglobulinämischen Vaskulitiden bestimmt die Ätiologie die Therapieform. Dabei unterscheidet man die paraneoplastischen Kryoglobulinämien (monoklonale Kryoglobuline bei B-Zellneoplasien, Typ I) von den parainfektiösen Formen (polyklonale Kryoglobuline, Typ II und III), vor allem bei Hepatitis C, sehr selten bei Hepatitis B oder einer HIV-Infektion, aber auch beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) und anderen Autoimmunerkrankungen ( Tab. 1, [22]). Histologisch zeigt sich eine Immunkomplexvaskulitis. Der serologische Nachweis von Kryoglobulinen und die Bestimmung von Titer und Art müssen unter genauer Beachtung der Präanalytik (Wärmebehälter!) erfolgen. Unter den immunsuppressiven Therapieformen liegt die Erfolgsrate einer B-zellgerichteten Therapie deutlich über der





Abb. 3 Typische Hautmanifestationen von Vaskulitiden. (a) Kleinfleckige Hautvaskulitis bei Churg-Strauss-Syndrom (40-jähriger Patient). (b) Konfluierende Hautbeteiligung bei allergisch-toxischer Vaskulitis mit Nierenbeteiligung (68-jähriger Patient). (c) Groß- und kleinflächige Hautbeteiligung bei Purpura Schönlein-Henoch

anderer Immunsuppressiva [22]. Bei hohen Titern und Hyperviskositätssyndrom (meist bei Typ I) kommen extrakorporale Verfahren (Plasmapherese) zum Einsatz. Wie schnell die neuen Therapiemöglichkeiten der Hepatitis C die Inzidenz von Typ II- und Typ III-Kryoglobulinämie senken werden, bleibt abzuwarten.

Bei der Hepatitis C-assoziierten kryoglobulinämischen Vaskulitis ist eine B-Zelldepletion Therapie der Wahl.

Neu in die revidierte Chapel Hill Nomenklatur aufgenommen ist die extrem seltene hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis, auch anti-1Q-Vaskulitis genannt, bei der in knapp 20% der Fälle eine Lungenbeteiligung beschrieben ist [23].

Die Kleingefäßvaskulitiden unterscheiden sich immunhistologisch durch eine lineare Ablagerung von anti-GBM-Antikörpern, eine pauciimmune Entzündung bei ANCA-Erkrankungen oder eine Immunkomplexablagerung.

#### Vaskulitismanifestationen

V

Die Erstdiagnose bzw. der Erstverdacht auf eine Vaskulitis entsteht häufig durch gleichzeitige Auffälligkeiten an verschiedenen Organen. Eine ausführliche Anamneseerhebung und klinische Untersuchung, die Haut, Gelenke, Zeichen des Nierenversagens und eine neurologische Beteiligung miteinschließt, ist dafür zentral. Darauf und auf den Ergebnissen der orientierenden Laboruntersuchungen aufbauend (Entzündungswerte, Nierenfunktion, Urinanalyse) kann dann gezielter die weitere Immundiagnostik wie z.B. Antikörper- und Komplementuntersuchungen angefordert werden.

#### Lunge

Die pulmonalen Vaskulitismanifestationen erklären sich durch die Größe der vor allem betroffenen Gefäße und ggf. durch weitere spezifische histologische Veränderungen.

Vaskulitiden sind wichtige Ursachen von pulmonalen Blutungen, sowohl als diffuse pulmonale Hämorrhagie als auch als pulmonale Kapillaritis [24]. Neben den oben ausführlich dargestellten Kleingefäßvaskulitiden können bei ungewöhnlichen Verläufen auch andere Vaskulitiden zu Einblutungen führen [25]. Zu nennen ist hier vor allem der Morbus Behcet, der Gefäße unabhängig von der Größe befällt. Dabei ist auch die Lunge, auch mit Aneurysmabildungen, betroffen [26]. Eine Lungenfibrose ist vor allem bei anti-MPO ANCA häufig [9]. Für interstitielle Lungenerkrankungen wurde aktuell ein Algorithmus für die

Zusätzliche Lungensymptome können einerseits durch spezifische Vaskulitisbeteiligungen wie Granulome, andererseits z.B. durch Volumenüberladung bei Nierenversagen oder linksführender Herzmuskelbeteiligung etwa im Rahmen einer anti-MPO ANCA-Vaskulitis auftreten.

spezifische Autoimmundiagnostik vorgeschlagen

#### Haut

[27].

Eine vollständige klinische Untersuchung ist nötig, um bei allen Patienten die manchmal, aber nicht immer, auffällige Hautbeteiligung zu erkennen ( Abb. 3). Die Histologie aus den Randbereichen kann, etwa als leukozytoklastische Vaskulitis im Rahmen einer IgA-Nephritis, diagnostisch richtungsweisend sein, häufig ist aber zusätzlich eine Organbiopsie notwendig.

#### Niere

Klinisch sollte neben der körperlichen Untersuchung auf Ödeme oder Lungenstauung als Zeichen einer Volumenüberladung auch eine Blut-



Tab. 2 Typische Nebenwirkungen häufig in der Vaskulitistherapie eingesetzter Substanzen.

	Typische Toxizitäten	Besonderheiten der Pharmakokinetik	Typische Infektionen
Steroide	Gewichtszunahme Cushingoid Hypertonus Diabetes II Magenulcus Osteoporose Thrombosen Katarakt Hautschwächung (vor allem in der Langzeittherapie)		Bakterien, Pilze, Pneumocystis, Tuberkulose-Reak- tivierung
Antiproliferative u	ınd zytotoxische Substa	nzen	
Methotrexat	Knochenmark Leber Gastrointestinaltrakt	renale Elimination; Kontraindikation bei GFR < 60 ml/min	
Cyclophosphamid	Knochenmark Urogenitaltrakt (hämorrhagische Zystitis, Urothelzell- karzinome) Keimzellen Haarverlust Lebertoxizität	aktiver Metabolit, renale Elimination, Neutralisation in den Harnwegen durch Mesna	Pneumocystis
Azathioprin	Knochenmark Leber kutane Neoplasien (Langzeit) akute Hypersensitivi- tät (sepsisartig, TAA)	aktiver Metabolit, Ausscheidung durch Allopurinol verhin- dert	
Mycophenolat	Diarrhö Knochenmark		
Biologicals			
Rituximab	allergischer Schock		Pneumocystis, pro- gressive multifokale Leukenzephalopathie Hepatitis B und Tuberkulose-Reakti- vierung
Supportive Substa	nzen		
Trimethoprim- Sulfamethoxazol (Cotrim)	Allergie Neutropenie	Hyperkaliämie Kreatininerhöhung	
Mesna	Allergie		

druckentgleisung den Verdacht auf eine renale Beteiligung wecken.

Neben dem Routinelabor, bei dem nicht nur der absolute Kreatininwert, sondern unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht auch die GFR (in Grenzbereichen als cystatinbasierte GFR bzw. Messung im 24h-Sammelurin) berücksichtigt werden sollte, muss auch immer eine Urinteststreifenuntersuchung erfolgen, damit bei Hämaturie oder Proteinurie bereits ein erster Verdacht auf eine Nierenbeteiligung gestellt werden kann. Bei Auffälligkeiten hier sollte ein mikroskopisches Urinsediment angefordert werden. Da die Proteinuriemessung im Urinteststreifen sehr ungenau ist, bedarf es zur Quantifizierung der Proteinurie einer Protein-Kreatinin-Ratio-Kalkulation oder einer 24h-Sammelurin-Untersuchung.

Vaskulitiden können alle Organe betreffen, gerade bei den ANCA-assoziierten Erkrankungen sind multiple Erstmanifestationen, z.B. in der Prostata, in den Speicheldrüsen oder im Darm, beschrieben. Symptome insbesondere einer ZNS- und einer gastroinstestinalen Beteiligung (Blutungen) sollten immer Anlass für eine intensivierte Diagnostik geben.

#### **Therapie**



Die Immunsuppression ist das Haupttherapiekonzept der Vaskulitiden und hat ein Langzeitüberleben erst ermöglicht [28]. Die formale Evidenz ist allerdings, bis auf die ANCA-assoziierten Erkrankungen, beschränkt. Die Wahl der Therapie ist von den anderen betroffenen Organen, häufig von der Nierenfunktion, abhängig. Bei der Therapieplanung sollte stets Kontakt mit erfahrenen Zentren aufgenommen werden. Zu bedenken ist auch, dass es für die in den Studien angewendeten Medikamente oft keine Zulassung für die hier zur Rede stehenden Indikationen gibt, sodass es sich also um "off-label"-Therapien handelt.

Bei den parainfektiösen Vaskulitiden ist zu beachten, dass eine Immunsuppression insbesondere bei Hepatitis B zu schwerwiegenden Exazerbationen führen kann. Auch müssen Tumore differenzialdiagnostisch mitbedacht werden, da auch hier eine Immunsuppression unter Umständen katastrophale Folgen haben kann. Aber auch bei nicht primär infektiösen Vaskulitiden sind infektiöse Komplikationen als Todesursache teilweise sogar häufiger als die Grunderkrankung [29].

Im Folgenden werden Aspekte von Toxizität, Pharmakokinetik und Infektionen angesprochen, die typischerweise bei Vaskulitispatienten auftreten können.

Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Kleingefäßvaskulitiden.

#### Arzneimitteltoxizität

Verbesserungen im Toxizitätsprofil der Therapien sind aktuell zentrale Forschungsziele [28]. Einige typische Toxizitäten häufig verwendeter Mittel sind in der • Tab. 2 aufgeführt.

Steroide werden in hoher Dosis bei fast allen Vaskulitiden eingesetzt. Akut sollte auf den Blutdruck geachtet und der Blutzucker gemessen werden. Bei hohen Dosen sollte ein Protonenpumpenhemmer zur Ulkusprophylaxe und eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D durchgeführt werden, im stationären Rahmen während der höchsten Dosen auch eine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, wenn jeweils keine Kontraindikationen bestehen.



### Antiproliferative und zytotoxische Substanzen

Unter den antiproliferativen Substanzen wird Methotrexat häufig bei organlimitierten Verläufen, etwa einer anti-PR3 ANCA-Vaskulitis im HNO-Bereich gegeben. Seine Knochenmarkstoxizität ist stark von der Halbwertszeit abhängig (Antagonisierung mit Folsäure) und kann bei Nierenfunktionseinschränkung oder akutem Nierenversagen stark ansteigen, sodass dieses Medikament bei eingeschränkter Nierenfunktion oder hoher Gefahr eines akuten Nierenversagens vermieden werden sollte.

Cyclophosphamid wird in der Leber zu einem Alkylantium aktiviert, das für alle schnell proliferierenden Zellen, insbesondere Epithelzellen inklusive der Haarfollikel, und das Knochenmark toxisch ist. Eine Knochenmarkstoxizität kann sich auch erst als Langzeitfolge nach einer hohen Kumulativdosis manifestieren. Die akute hohe Toxizität am Urothel erklärt sich aus der renalen Ausscheidung von aktiven Metaboliten und kann durch Gabe von Mesna (oral oder intravenös) antagonisiert werden. Im Langzeitverlauf bleibt aber die Inzidenz von Malignomen deutlich erhöht. Diese Problematik ist mit den aktuellen, cyclophosphamidsparenden Protokollen, zunächst der intravenösen Puls- anstelle der oralen Dauertherapie, aber auch dem zunehmenden Ersatz durch Mycophenolat (SLE) und Rituximab (AN-CA-assoziierte Vaskulitiden) in der Induktionstherapie etwas geringer geworden. Cyclophosphamid ist teratogen, sodass während und sechs (Männer) bzw. zwölf Monate (Frauen) nach der Therapie sichere kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden sind. Es besteht ein hohes Risiko der Fertilitätsminderung, sodass Patienten mit nicht abgeschlossener Familienplanung über Spermienasservierung bzw. die Therapie mit einem LHRH-Agonisten (z.B. Goserelin) aufgeklärt werden sollten.

Der Antimetabolit Azathioprin ist eines der ältesten aktuell eingesetzten Immunsuppressiva mit einem gut bekannten Nebenwirkungsspektrum. Neben Knochenmarks- und Lebertoxizität, die meist dosisabhängig sind, wurden sepsisähnliche akute Hypersensitivitätsreaktionen und langfristig eine erhöhte Tumorinzidenz, vor allem der Haut, beobachtet. Wichtig zu beachten ist die massive Erhöhung des Wirkspiegels bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, die immer noch zu lebensbedrohlichen Neutropenien führt.

Mycophenolat, mit dem Gegenion Mofetyl und als Natriumsalz und deswegen in zwei etwas abweichenden Dosierungen im Handel, wirkt etwas lymphozytenspezifischer als Azathioprin. Typisch sind neben einer Knochenmarksdepression gastrointestinale Nebenwirkungen, meist als Diarrhöen, gelegentlich als Obstipation.

Der Einsatz von *Biologicals* bei Vaskulitiden erfolgt aktuell noch meist in Studien [30]. Langzeitfolgen sind häufig noch nicht bekannt.

Eine B-Zelldepletion mit Rituximab hat z.B. bei den ANCA-assoziierten Erkrankungen und bei Formen der kryoglobulinämischen Vaskulitis den klinischen Alltag erreicht. Dieser nur teilweise humanisierte monoklonale Mausantikörper kann akut schwere allergische Reaktionen auslösen, sodass die Gabe mit Überwachung, langsamer Dosissteigerung und prophylaktischer Gabe von Histaminrezeptorblockern empfohlen ist.

#### **Supportive Substanzen**

Mesna führt bei vielen Patienten zu allergischen Hautausschlägen oder sogar zu einem generalisierten allergischen Schock.

Trimethoprim-Sulfomethoxazol ist ebenfalls häufig allergen, ggf. muss stattdessen zur Pneumocystisprophylaxe Pentamidin oder Atovaquon eingesetzt werden. Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es durch Hemmung der tubulären Sekretion das Serumkreatinin und klinisch bedeutsam auch das Kalium erhöhen. Hier sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

#### Infektionsrisiko

Eine generell erhöhte Infektanfälligkeit kann auch Ausdruck der erfolgreichen Immunsuppression sein [31]. Die Patienten müssen über die Notwendigkeit der schnellen ärztlichen Vorstellung bei hohem Fieber aufgeklärt sein, zumal bei den meisten Therapieformen auch ein Risiko einer dosisunabhängigen toxischen Neutropenie besteht. Analysen der Infekte sind vor allem im Rahmen der kontrollierten Studien bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden erfolgt. Ein hohes Risiko hatten hier vor allem ältere Patienten, Patienten mit hohen Steroiddosen, mit schwerem Organbefall (zumeist der Lunge oder der Niere) und Patienten mit niedrigen Lymphozytenzahlen im peripheren Blut [31]. Die Rolle der IgG-Spiegel ist nicht eindeutig belegt.

Typisch für eine hochdosierte Steroidtherapie ist ein Soor, dem z.B. durch Amphotericintropfen oder Lutschtabletten vorgebeugt werden kann. Zur Prävention einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie eignet sich insbesondere eine Cotrimprophylaxe (800/160 mg 1 Tablette dreimal pro Woche). Auch unter Cyclophosphamid und nach B-Zelldepletion mit Rituximab besteht ein hohes Pneumocystisrisiko. Hepatitis B- und Tuberkuloseinfektionen können nach B-Zelldepletion reaktivieren, sodass vor dem Therapiebeginn entsprechende Untersuchungen (Serologie, Tuberkulin-Hauttest/Gamma-Interferon Releasing Assay [IGRA]) durchgeführt werden sollten. Aktive Infekte schließen diese Therapie aus. Außerdem kommt es immer wieder zu Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie, einem schwer zu behandelnden zerebralen Virusinfekt.



#### **Prognose**



Die Mortalität von Patienten aus vier großen ANCA-Vaskulitisstudien im ersten Jahr nach der Diagnose betrug 25% [29]. Dies war zu knapp 20% auf die Vaskulitis und zu fast 50% auf Infektionskomplikationen zurückzuführen. Im späteren Verlauf spielten, vergleichbar zur Allgemeinbevölkerung, kardiovaskuläre Todesursachen und Malignome eine größere Rolle. Ältere Patienten, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und initial anämische Patienten hatten ein höheres Risiko zu versterben.

Schwierig ist weiterhin die Vorhersage von Rezidiven. So waren in zahlreichen neueren Untersuchungen die ANCA-Titer und selbst eine ANCA-Negativität prognostisch nicht hilfreich [10,16]. Die Tatsache, dass die Lebenserwartung von ANCA-Vaskulitispatienten in einer ersten Erhaltungsstudie bereits normal war [20], lässt hoffen, dass auch die Remissionsinduktionstherapie hier noch weiter optimiert werden kann.

#### **Fazit**



Die Studienlage bietet stabile Evidenz zur Induktion und Kurzzeiterhaltungstherapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Das Überleben der früher immer tödlichen Erkrankungen ist signifikant gestiegen und war in der Erhaltungsphase auch schon normal. Langzeitfolgen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind hauptsächlich die terminale Niereninsuffizienz und seltener eine hochgradige pulmonale Funktionseinschränkung [32]. Die Lebenserwartung in der chronischen Phase bleibt vor allem durch Tumore und Infektionen reduziert.

Die Therapie der anderen, oft noch deutlich selteneren Vaskulitisformen ist stärker erfahrungsbasiert. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie und die Grunderkrankung sind ähnlich wichtige Ursachen von Morbidität und Mortalität. Typischen Infektkomplikationen sollte vorgebeugt und Arzneimittelinteraktionen sollten immer bedacht werden.

#### Interessenkonflikt



Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



#### Literatur

- 1 *Gutierrez-Gonzalez LA*. Biological Therapy-Induced Systemic Vasculitis. Current rheumatology reports 2016; 18: 39
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and rheumatism 2013; 65: 1–11
- 3 *Teng GG*, *Chatham WW*. Vasculitis related to viral and other microbial agents. Best practice & research. Clinical rheumatology 2015; 29: 226–243
- 4 Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG et al. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. Rheumatology 2014; 53: 145 152
- 5 Sharma A, Dhooria A, Aggarwal A et al. Connective Tissue Disorder-Associated Vasculitis. Current rheumatology reports 2016; 18: 31
- 6 Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. Rheumatology 2015; 54: 2230–2238
- 7 *Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A* et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. Autoimmunity reviews 2015; 14: 246–253
- 8 Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nature reviews. Rheumatology 2014; 10: 463 473
- 9 Comarmond C, Crestani B, Tazi A et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. Medicine 2014; 93: 340 – 349
- 10 Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. Nature reviews. Rheumatology 2014; 10: 484–493
- 11 McKinney EF, Willcocks LC, Broecker V et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis. Seminars in immunopathology 2014; 36: 461–478
- 12 Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic anti-body (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Annals of the rheumatic diseases 2016; 75: 1166 1169
- 13 Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. Clinical and experimental nephrology 2013; 17: 667 – 671
- 14 Mueller A, Holl-Ulrich K, Gross WL. Granuloma in ANCAassociated vasculitides: another reason to distinguish between syndromes? Current rheumatology reports 2013: 15: 376
- 15 West S, Arulkumaran N, Ind PW et al. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. Internal medicine 2013; 52: 5–13
- 16 *Haubitz M.* Vaskulitiden. Der Nephrologe 2016; 11: 124–133
- 17 Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutro-phil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013; 14: 73
- 18 Laudien M, Gadola SD, Podschun R et al. Nasal carriage of Staphylococcus aureus and endonasal activity in Wegener s granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. Clinical and experimental rheumatology 2010; 28 (Suppl. 57): 51–55
- 19 Tadema H, Heeringa P, Kallenberg CG. Bacterial infections in Wegener's granulomatosis: mechanisms potentially involved in autoimmune pathogenesis. Current opinion in rheumatology 2011; 23: 366–371
- 20 Pendergraft WF3rd, Cortazar FB, Wenger J et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2014; 9: 736–744

- 21 Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U et al. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura: case report and systematic review of the english literature. Seminars in arthritis and rheumatism 2013; 42: 391 400
- 22 Cacoub P, Comarmond C, Domon Ft et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. The American journal of medicine 2015; 128: 950 – 955
- 23 Jachiet M, Flageul B, Deroux A et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. Arthritis & rheumatology 2015; 67: 527 534
- 24 Schreiber J, Knolle J, Kachel R et al. [Differential diagnosis of diffuse pulmonary haemorrhage]. Pneumologie 2006; 60: 347 354
- 25 Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: pathology. Seminars in respiratory and critical care medicine 2011; 32: 254–263
- 26 Chan E, Sangle SR, Coghlan JG et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease treated with anti-TNFalpha: A case series and review of the literature. Autoimmunity reviews 2016; 15: 375 378

- 27 Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F et al. The use of autoantibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. Respiratory medicine 2016; 113: 80 – 92
- 28 Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. Frontiers in immunology 2014; 5: 471
- 29 Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Annals of the rheumatic diseases 2011; 70: 488 494
- 30 Holdsworth SR, Gan PY, Kitching AR. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases. Nature reviews. Nephrology 2016; 12: 217–231
- 31 Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. European journal of clinical investigation 2015; 45: 346–368
- 32 Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association European Renal Association. 2016; DOI 10.1093/ndt/gfw046 [ePub ahead of print]



### CME-Fragen Vaskulitiden mit pulmonaler **Beteiligung**

#### Beim Goodpasture-Syndrom gilt:

- Ein Erkrankungsgipfel findet sich bei jungen männlichen Rauchern.
- Der Anti-GBM Antikörpertiterverlauf hat kaum prognostische Relevanz.
- Klinisch lässt sich die pulmonale Beteiligung klar von C der ANCA-Vaskulitis abgrenzen.
- D Eine immunsuppressive Dauertherapie ist auch bei alleiniger Nierenbeteiligung geboten.
- E Typisch für die Nierenbeteiligung ist ein schubweiser Verlauf über mehrere Monate.

#### Beim Goodpasture-Syndrom:

- besteht ein hohes Rezidivrisiko nach Nierentransplantation.
- ist ein gleichzeitiges Vorliegen von ANCA prognos-В tisch günstig.
- C sollte die Indikation zur Plasmaaustauschbehandlung erst nach Vorliegen der immunologischen Diagnostik gestellt werden.
- ist eine Kreuzreaktion mit Kollagen IV ursächlich für die Manifestation in Lunge und Niere.
- Ē besteht eine starke familiäre Häufung.

#### Bei der Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Wegenersche Granulomatose):

- kann die Nierenbiopsie nur selten zur Therapieentscheidung beitragen.
- В ist ein ANCA zumeist gegen das Zielantigen Proteinase 3 gerichtet.
- ist die Mononeuritis multiplex eine seltene Erstmanifestation.
- D sprechen Orbitagranulome mit als erstes auf die immunsuppressive Therapie an.
- Ē ist eine gleichzeitige immunsuppressive und antibiotische Therapie kontraindiziert.

#### Eine Staphylokokkenbesiedlung der Nase:

- ist bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis häufiger als in der Normalbevölkerung.
- geht mit vermehrt neurologischem Befall einher.
- sollte durch hygienische Maßnahmen (Nasendusche), nicht jedoch mit einer antibiotischen Therapie behandelt werden.
- sollte durch HNO-ärztliche tiefe Abstriche verifiziert werden.
- Ē ist insbesondere mit ANCA mit dem Zielantigen Myeloperoxidase assoziiert.

### Lungenfibrose bei positivem ANCA:

- Ist typischerweise die Komplikation eines anti-PR3 ANCA.
  - Hat bei ANCA-Vaskulitis häufig einen hyperakuten Verlauf.
  - Ist häufig mit einer chronischen Nierenbeteiligung C assoziiert.
  - D Sollte vor allem bei Vorliegen von Granulomen immunsuppressiv behandelt werden.
- Ē Ist gewöhnlich mit einer Eosinophilie vergesellschaftet.

#### Bei Immunkomplexvaskulitis: 6

- ist mit den neuen Therapiemöglichkeiten der Hepatitis C-Erkrankung die Vaskulitistherapie vor Hepatitiseradikation nicht mehr notwendig.
- В sind bei einer IgA-Vaskulitis nach der Akutphase nur selten Rezidive zu beobachten.
- sollte eine Immunsuppression nicht vor Beginn der C antiviralen Hepatitis B-Therapie begonnen werden.
- D ist die Prognose bei Klasse I-Kryoglobulinen am schlechtesten.
- Ē muss zur Bestimmung des Kryokrits ein gekühlter Labortransport angefordert werden.

#### Bei der immunsuppressiven Therapie einer pulmonalen Vaskulitis gilt:

- Eine typische Nebenwirkung von Mycophenolat sind allergische Reaktionen.
- В Unter oraler Cyclophosphamidtherapie ist eine Blasenprotektion mit Mesna verzichtbar.
- C Eine Osteoporoseprophylaxe unter Hochdosissteroidtherapie erfordert die Gabe von Bisphosphonaten.
- Bei Azathioprin ist mit relevanten Arzneimittel-D interaktionen nicht zu rechnen.
- Ē Methotrexat wird vor allem renal ausgeschieden.

#### Typischen Infektionskomplikationen unter Immunsuppression beugen Sie vor, indem:

- Sie beim Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion auf Rituximab ausweichen.
- В Sie bei allen Patienten eine prophylaktische Harnsäurenormalisierung mit Allopurinol anstreben.
- Sie Cotrim (960 mg 1-0-1 täglich) zur Vorbeugung einer Pneumocystispneumonie verordnen.
- D Sie vor einer Rituximabgabe eine Hepatitis B-Testung durchführen.
- Ē Sie bei Mycophenolatgabe Amphotericin B als Lutschtablette verordnen.

### Bei der Induktionstherapie bei einem Patienten mit Erstmanifestation einer ANCA-Vaskulitis gilt:

- A Bei der Cyclophosphamidtherapie sind orale und parenterale Gabe gleichwertig.
- B Eine Therapie mit Rituximab ist insbesondere bei granulomatöser Lungenbeteiligung erprobt.
- Bei initial schwerer Glomerulonephritis sind Cyclophosphamidboli und eine Rituximabgabe gleichwertig.
- Eine Steroidgabe ist mit den aktuellen Therapieschemata verzichtbar.
- E Lungenblutungen sind eine Kontraindikation zum Plasmaaustausch.

# Zur Erhaltungstherapie bei ANCA-assoziierter Vaskulitis beachten Sie Folgendes:

- A Eine Dauertherapie mit Methotrexat ist insbesondere bei renaler Beteiligung geeignet.
- B Eine Azathioprintherapie ist einer Erhaltungstherapie mit Mycophenolat überlegen.
- C Daten zur Erhaltungstherapie mit Rituximab liegen zurzeit nicht vor.
- Nach zwei Jahren immunsuppressiver Therapie ist eine Therapiepause geboten.
- E Bei steigendem ANCA-Titer sollte die Therapie zur Rezidivprophylaxe intensiviert werden.