

Redaktion

H.P. Schuster, Hildesheim (Schriftleitung)
H. Lydtin, Starnberg
K. Wilms, Würzburg
U.K. Lindner, Heidelberg

Die Beiträge der Rubrik „Weiterbildung“ sollen dem Stand des zur Facharztprüfung für den Internisten notwendigen Wissens entsprechen und zugleich dem Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf gesicherte Aussagen zum Thema.

Primär systemische Vaskulitiden:
Teil I: Allgemeine Übersicht
Teil II: Krankheitsbild
→ **Teil III: Pathogenese und Therapie**

► **FAUCI-Schema**

► **Prognosefaktoren**

W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH

Primär systemische Vaskulitiden

Teil III: Pathogenese und Therapie

Die Behandlung der primär systemischen Vaskulitiden (PSV) ist heute außerordentlich differenziert. Sie wird im akuten Stadium von der definitiven Diagnose (Krankheitsentität), der Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung sowie von den Prognosefaktoren bestimmt. Neben den „klassischen Immunsuppressiva“ werden zunehmend selektive Immunmodulatoren („biologics“) und/oder auch Virustatika (bei Virus-assoziierten PSV) eingesetzt. Das akute Stadium vieler PSV wird zunächst mit der aggressiveren Induktionstherapie behandelt. Nach Remissionsinduktion wird eine weniger toxische Erhaltungstherapie gewählt. In therapieresistenten oder -refraktären Situationen wird die Eskalationstherapie notwendig. Ziel dieses graduierten therapeutischen Prozederes ist die Reduktion der gefürchteten frühen Nebenwirkungen und der Spät komplikationen durch die „klassischen Immunsuppressiva“. Diese stadien- und aktivitätsadaptierte Immunsuppression stellt hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt sowohl im Hinblick auf die Akutversorgung als auch auf die kontinuierliche Betreuung der meist chronisch rezidivierenden Erkrankungen.

Konventionelle Behandlungsstrategien

Die Krankheitsgruppe der primär systemischen Vaskulitiden (PSV) ist außerordentlich heterogen. Während die Riesenzellarteriitiden der großen Arterien seltener lebensbedrohliche Situationen hervorrufen, kommt es bei den Kleingefäßvaskulitiden, speziell den ANCA-assoziierten Vaskulitisformen, häufiger zu schwersten lebens- und organbedrohlichen Situationen. Demzufolge wurde in der Vergangenheit die Gruppe der Riesenzellarteriitiden meist mit einer Glukokortikoid (GC)-Monotherapie versorgt, während die ANCA-assoziierten Vaskulitiden, speziell die Wegener'sche Granulomatose (WG) meist mit Cyclophosphamid (CYC) und Glukokortikoiden (GC) nach dem ► **FAUCI-Schema** behandelt wurde.

Mit den beschriebenen diagnostischen Instrumenten ist in den vergangenen 10 Jahren die Zahl der diagnostizierten PSV sprunghaft angestiegen und es ist damit die klinische Erfahrung gewachsen. So sieht man mittlerweile auch die Heterogenität der klinischen Ausprägung und des Verlaufs bei den einzelnen Krankheitsentitäten. Dementsprechend wird man heute das therapeutische Prozedere auch von der Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung sowie von ► **Prognosefaktoren** (Tabelle 1) abhängig machen.

Prof. W. L. Gross • Poliklinik für Rheumatologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (MUL) und Akademisches Lehrkrankenhaus der MUL an der Rheumaklinik Bad Bramstedt GmbH, Oskar-Alexander-Straße 26, D-24576 Bad Bramstedt

Tabelle 1

Prognostisch bedeutsame Organmanifestationen bei primär systemischen Vaskulitiden

Hauptsächlich betroffene Gefäße	Name nach der Chapel Hill Conference 1992	Problematische Organmanifestationen
Große Arterien	Riesenzellerarteriitis Takayasu-Arteriitis	EY*: Erblindung H*: Hypertonus, Apoplex, Nierenversagen Myokardinfarkt
Mittelgroße Arterien	Polyarteriitis nodosa	GI*: Darmperforation/Hämorrhagie, Pankreatitis K*: Proteinurie (> 1g/d); ZNS
Kleine Gefäße	Wegener'sche Granulomatose Mikroskopische Polyangiitis Churg-Strauss-Syndrom	K*, L*, oder K + L*: pulmorenales Syndrom K*, L* oder K + L*: pulmorenales Syndrom H*: Cardiomyopathie P*: progrediente (Mono-/Poly-) Neuritis
	Henoch-Schönlein-Purpura Essentielle cryoglobulinämische Vaskulitis	K*: rapid-progressive Glomerulonephritis K*: rapid-progressive Glomerulonephritis P*: progrediente (Mono-/Poly-)Neuritis

* Abkürzungen gemäß DEI: EY = eye, GI = gastrointestinal, K = kidney, L = lung, H = cardiovascular, P = peripheral nervs

Die Induktionstherapie richtet sich nicht nur nach der Diagnose, der Krankheitsausdehnung und -aktivität, sondern auch nach den Prognosefaktoren.

- ▶ Additive Maßnahmen
- ▶ Neue „biologische“ Immunmodulatoren

Die hohe Mortalität vieler Immunvaskulitiden führte speziell bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zu einer relativ starren Therapie nach dem FAUCI-Schema.

Induktionstherapie: Das Ziel der Behandlung von PSV liegt zunächst in der Remissionsinduktion. Die Induktionstherapie richtet sich somit nicht nur nach der Diagnose, der Krankheitsausdehnung und -aktivität, sondern auch nach den Prognosefaktoren. Da die Induktionstherapie sowohl im Hinblick auf die verwendeten Pharmaka als auch auf deren Dosis mit einem höheren Nebenwirkungspotential einhergeht, versucht man, diese durch einen zeitlichen Rahmen (z.B. 6 Monate) zu beschränken. Bei einem Großteil der PSV wird nach diesem Zeitraum mit den für die Induktionstherapie gewählten Substanzen eine stabile Teilremission erreicht, d. h. es ist zu einer deutlichen Besserung der Gesamtsituation gekommen, und speziell wurden lebens- bzw. organbedrohliche Komplikationen abgewendet.

Erhaltungstherapie: Mit der remissionserhaltenden Therapie (Erhaltungstherapie) werden sowohl weniger toxische Pharmaka als auch niedrigere Dosen von GC eingesetzt, da mit dieser Erhaltungstherapie der Gefahr einer Überbehandlung bzw. iatrogenen Schädigung durch die Immunsuppressiva begegnet werden soll.

Eskalationstherapie: Mit der Eskalationstherapie werden therapieresistente bzw. -refraktäre Verlaufsformen behandelt. Hier werden zu den konventionellen Immunsuppressiva ▶ **additive Maßnahmen** (z. B. Plasmapherese, Immunadsorption, o.ä.) und/oder ▶ **neue „biologische“ Immunmodulatoren** (z.B. Interferone; monoklonale Antikörper gegen Immunzellen bzw. deren Produkte; Fusionsprodukte von Zytokinrezeptorantagonisten o.ä.) eingesetzt, nachdem zuvor die Dosis der eingesetzten Substanzen ausgeschöpft (z.B. „intensiviertes“ FAUCI-Schema) worden war (Tabelle 2).

Die auch heute noch gefürchtete, erschreckend hohe Mortalität vieler Immunvaskulitiden (20% der WG-Patienten überlebten 2 bzw. 10% der Polyarteriitis nodosa-Patienten überlebten nur 5 Jahre ohne Immunsuppressiva) führte speziell bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zu einer relativ starren und schematischen Therapie nach dem FAUCI-Schema. Mit dem FAUCI-Schema (Synonym: NIH-Standard) konnte eine 5-Jahresüberlebenszeit von > 80% erreicht werden. Erkauft wurde dieser Erfolg mit schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Tabelle 2

Aktivitäts- und ausdehnungsadaptierte Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden

	Klinik	Substanz	Dosis/Applikation ¹
Induktionstherapie			
Cotrimoxazol	„Initialphase“ ^{9,10}	T/S	2x960 mg/die p.o.
Methotrexat ⁶	blande ⁸	MTX	0,3 mg/kg/Wo. i.v.
„Fauci-Schema“ ¹			
NIH-Standard ^{2,5}	aktiv	CYC	2 mg/kg/die p.o.
intensiviert ^{3,5,6}	progressiv/foudroyant	CYC	3-4 mg/kg/die p.o.
„Austin-Schema“ ^{4,5}	mäßig-aktiv bzw. überwiegend renale Vaskulitis	CYC	15-20 mg/kg i.v.
Plasmapherese ¹²	foudroyant mit Nierenversagen		40-60 ml/kg (4-7x)
Erhaltungstherapie			
Cotrimoxazol ⁶	Voll-/Teilremission	T/S	2x960 mg/die p.o.
Methotrexat ⁶	Teilremission	MTX	0,3 mg/kg/Wo. i.v.
Azathioprin	Teilremission	AZA	2-3 mg/kg/die p.o.
Cyclosporin A ⁷	nach Organtransplantation	CsA	3-5 mg/kg/die p.o.
Behandlung refraktärer Verläufe			
i.v. Immunglobuline ¹⁰	refraktär	IVIg	400 mg/kg i.v. an 5 Tagen
Monoklonale AK	refraktär	anti CD4 plus anti CD52	sequentielle Gabe i.v.
Antithymozynglobulin	refraktär	ATG	mg/kg i.v. 10Tage ¹¹

¹Dosis ist immer der Nierenfunktion und Alter anzupassen: Leukozyten:>4.000/ul; cave: >60 Lj

²Dosis wird bis zum Erreichen der Remission beibehalten (modifiziertes FAUCI-Schema)

³Dosis orientiert sich an Gesamtleukozytenzahl, Ziel: zwischen 3000 und 4000/ul, meist nur wenige Tage

⁴Dosis orientiert sich am Leukozyten nadir (8.-12.Tag nach Bolus: > 3000/ul), Wiederholung alle 3 Wochen

⁵Stets kombiniert mit Prednisolon (vergleiche Text)

⁶CAVE: eingeschränkte Nierenfunktion (Krea > 3 mg/dl) und Lebensalter (> 60 Lj)

⁷Nach Organtransplantation meist ausreichend (kombiniert mit Prednisolon)

⁸Nicht lebensbedrohliche, generalisierte Verläufe ohne Nierenfunktionseinschränkung

⁹Bei WG mit ausschließlichem Befall des oberen/unteren Respirationstraktes als Monotherapie anzuwenden („Initialphase“)

¹⁰Additiv zur „Standardtherapie“

¹¹Anpassung an die Lymphozytenzahl

¹²Evtl. sinnvoll bei der RPGN, stets kombiniert mit der Standardtherapie

¹³T/S: Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)

Schwerwiegende Therapiekomplicationen sind:

- schweren Infektionen,
- Neoplasien,
- Ovarialinsuffizienz,
- Hämorrhagische Zystitis,
- Steroidkatarakt,
- Frakturen und aseptische Knochennekrosen.

Bei therapieresistenter PSV wird man je nach Krankheitsbild und -symptom die Therapie intensivieren.

Therapiekomplicationen

Die schwerwiegenden Therapiekomplicationen zeigten sich in schweren Infektionen (3% der Patienten starben), in Neoplasien (33fach höheres Blasenkarzinomrisiko, 11fach höheres Lymphomrisiko, 2,4 fach erhöhtes allgemeines Malignomrisiko) und anderen schwerwiegenden Komplikationen wie z. B. einer Ovarialinsuffizienz (57%), einer CYC-induzierten hämorrhagischen Zystitis (43%), einem Steroidkatarakt (21%), Frakturen und aseptischen Knochennekrosen (14%).

Die Infektionen waren mit der Höhe, Dauer und Applikationsform von GC korreliert. Die übrigen Nebenwirkungen waren CYC-abhängig, und es hat sich gezeigt, daß eine kumulative Dosis (cave: > 100 g CYC), aber auch die unsachgemäße Applikation (cave: Abenddosis und ungenügende Flüssigkeitszufuhr) die Nebenwirkungsrate drastisch ansteigen läßt.

Bei einem Teil der Patienten kommt es unter der Induktionstherapie nicht zu einer stabilen Teilremission. Ist die Erkrankung trotz der eingeleiteten Maßnahmen weiter progressiv („therapieresistente“ PSV), dann wird man je nach Krankheitsbild und -symptom die Therapie intensivieren. So wird man bei der Behandlung akuter ANCA-assoziiierter Vaskulitiden die intensivierte Form des FAUCI-Schemas (Tabelle 2) wählen

und/oder additiv eine Immunglobulin-Hochdosistherapie (IVIG) einsetzen. Kommt es trotz dieser eingeleiteten Maßnahmen nicht zu einem Progressionsstopp, dann wird in dieser therapierefraktären Situation („therapierefraktäre“ PSV) eine Eskalationstherapie notwendig. Hier kann z. B. bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern (Anti-CD4, Anti-CD52 bzw. Antithymozytenglobulin) eingesetzt werden (Tabelle 2).

Die Remissionsinduktion muß natürlich nur bei einem Teil der PSV mit dem hochtoxischen Cyclophosphamid (CYC) eingeleitet werden. So wird man die Riesenzellarteriitiden und/oder die Henoch-Schönlein Purpura nur ausnahmsweise mit CYC behandeln. Auch bei den weniger aktiven und nur gering ausgedehnten ANCA-assoziierten Vaskulitiden kann bei Fehlen negativer Prognosefaktoren das ► **AUS-TIN-Schema** (CYC-Bolus-Therapie) eingesetzt werden. Ferner wurde mit ► **low-dose Methotrexat** (MTX 0,3 mg/kg/Woche) bei „nicht-renalen“ WG-Patienten ermutigende Ergebnisse erzielt. Da diese Substanz renal eliminiert wird, ist bei potentieller Nierenbeteiligung Vorsicht geboten (Tabelle 3).

Tabelle 3

Nebenwirkungen und Überwachung von häufig eingesetzten Immunsuppressiva bei entzündlichen Systemerkrankungen*

Substanz	Nebenwirkungen	Kontrollen*
Cyclophosphamid (CYC)	Haarausfall Zytopenie (v.a. Leukopenie) MCV-Anstieg cave: Myelodysplastisches Syndrom hämorrhagische Zystitis, cave: Blasenkarzinom Teratogenität Karzinogenität Infertilität Infektanfälligkeit	CYC-Dauertherapie: BB: 1-3x/Wo. ¹ Urin: 2x/Mo. CYC-Bolustherapie: BB: 8., 10., 12. Tag ² Urin: 1x/Mo. Cave: kumulative Dosis > 100 g möglichst vermeiden Trinkmenge! Uromitexan
Methotrexat (MTX)	Stomatitis, Exanthem Übelkeit, Erbrechen Transaminasenanstieg Zytopenie (v.a. Leukopenie) MCV-Erhöhung Pneumonitis Teratogenität Infektanfälligkeit	BB (alle 2 Wo), GOT, GPT, GGT, AP, Krea (alle 4 Wo.) Cave: MTX + T/S Fol- bzw. Folsäuresubstitution ca. dosisgleich zu MTX (8 h nach MTX)
Azathioprin (AZA)	Exanthem Übelkeit, Erbrechen Leberwerterhöhung Zytopenie (v.a. Leukopenie) Drug-fever Infektanfälligkeit	BB, GGT, AP, GPT (alle 4 Wo.) Cave: AZA+Allopurinol
Cyclosporin A (CYA)	Hypertrichose, Tremor Gingivahyperplasie Übelkeit, Erbrechen Niereninsuffizienz RR-Erhöhung	BB, AP, GPT, Krea*, K (alle 2-4 Wo.) *Cave: Nephropathie RR [↑]

*Adaptiert an die Empfehlungen der Projektgruppe „Diagnose- und Therapierichtlinien“ der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in der DGRh

¹ in Abhängigkeit von Dosis („intensiviert“) und Alter

² Leukozyten-Nadir um 10. Tag

- ▶ Interferon-α
- ▶ Virustatika

▶ Patientenschulung

▶ Psychologische Führung

„Biologics“ sind in aller Regel rekombinante humanisierte Moleküle, die an zentralen Stellen der Entzündungskaskade ansetzen und so die überschießenden Immunreaktionen bei den Immunvaskulitiden dämpfen.

Bei Virus-assoziierten Immunvaskulitiden (HBV-assoziierte Polyarteriitis nodosa, HCV-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis) kann bei nicht lebens- oder organbedrohlichem Verlauf eine Remissionsinduktion mit ▶ Interferon-α und ▶ Virustatika (wie z. B. Lamivudin oder Ribavirin) versucht werden.

Die remissionserhaltende Therapie wird je nach Krankheitsbild und -verlauf sehr unterschiedlich sein. Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden kann die Erhaltungstherapie mit low-dose MTX, Azathioprin (AZA) und nach Organtransplantationen mit Cyclosporin A (CYA) durchgeführt werden. Cotrimoxazol (T/S) eignet sich zwar zur Behandlung der Initialphase der WG (= WG ohne Vaskulitis), aber nur bedingt zur remissionserhaltenden Therapie einer Generalisationsphase.

Häufig handelt es sich bei der immunsuppressiven Therapie der Immunvaskulitiden um eine Langzeittherapie, d.h. die Behandlung erfordert nicht selten mehrere Jahre. Deshalb müssen die Nebenwirkungen der eingesetzten Immunsuppressiva bekannt sein und die Kontrollen der Blutwerte in regelmäßigen Intervallen erfolgen (Tabelle 3). Wie bei allen Patienten mit chronischem Verlauf empfiehlt sich auch bei den Immunvaskulitiden eine ▶ Patientenschulung im Hinblick auf die frühzeitig zu erkennenden Nebenwirkungen und die Compliance. Nicht selten muß auch eine ▶ psychologische Führung in Anspruch genommen werden, da bei den meisten Immunvaskulitiden trotz mehrjähriger Behandlung und des Erreichens einer Vollremission immer wieder mit einem Rezidiv gerechnet werden muß.

Über die genannten klassischen Immunsuppressiva hinaus wird es in den kommenden Jahren eine kontinuierlich wachsende Substanzgruppe geben, die im Englischen schlicht als „biologics“ bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich in aller Regel um rekombinante humanisierte Moleküle, die an zentralen Stellen der Entzündungskaskade ansetzen und so die überschießenden Immunreaktionen bei den Immunvaskulitiden dämpfen. Deshalb soll im nachfolgenden in aller Kürze auf die neuen Vorstellungen zur Immunpathogenese von Immunvaskulitiden eingegangen werden.

Immunpathogenese

In der Ätiopathogenese primär systemischer Vaskulitiden spielen immunpathologische Abläufe eine zentrale Rolle. Nachdem in den vergangenen Jahrzehnten Antigen-/Antikörper-Komplementkomplexen (Immunkomplexen) eine zentrale Rolle als Auslöser einer Vaskulitis (Immunkomplexvaskulitis) zugestanden wurde, hat man in der

Tabelle 4

Prädominante Immunphänomene bei primär-systemischen Vaskulitiden in Assoziation zu den immunpathologischen Reaktionstypen nach Coombs & Gell

	Coombs & Gell Reaktionstyp	Blutanalysen	Immunhistochemie in situ (im Blutgefäß)
Churg-Strauss-Syndrom	I	IgE↑↑, Eos↑↑, ANCA?*	pauci-immun?* und Immundepots?* Eos↑↑
Wegener's Granulomatose	II	PR3-ANCA	pauci-immune**
Mikroskopische Polyangiitis	II	MPO-ANCA	pauci-immune**
Kawasaki-Syndrom	II	AECA	?
Polyarteriitis nodosa	III	Hepatitis B-Virus, C'↓	Immundepots
Henoch-Schönlein Purpura	III	IgA↑	IgA Immundepots
Ess. gemischte Kryoglobulinämie	III	Hepatitis C-Virus, C'↓, Cryocrit ↓	IgG/mRF Immundepots
Riesenzellarteriitis	IV	CD3+/CD8+ ↓ aktivierte CD68+ ↑	CD3+/CD4+ ↑ aktivierte CD68+↑

I = sofortige Hypersensitivität; II = Antikörper vermittelte Hypersensitivität; III = Immunkomplex vermittelte Hypersensitivität; IV = T-Zell vermittelte Hypersensitivität; C' ↓ = Komplementverbrauch; Eos ↑↑ = Hypereosinophilie; ** pauci-immun = wenig oder keine Immundepots im Gewebe; CD68 = Makrophagenmarker; mRF = monoklonaler Rheumafaktor; C' = Komplement.

* unterschiedliche Befunde in der Literatur: ANCA und Immundepots wurden gefunden

vergangenen Dekade gelernt, daß auch anderen immunpathologischen Reaktionsformen eine Rolle bei der Entstehung der entzündlichen Gefäßerkrankungen zukommen kann (Tabelle 4). Da sich das rationale therapeutische Prozedere zunehmend an der Ätiopathogenese orientiert, soll zunächst der aktuelle Kenntnisstand zur Immunpathogenese skizziert werden.

Die Immunologie nimmt in pathogenetischen Konzepten der **Immunvaskulitiden** und damit der PSV naturgemäß einen zentralen Platz ein. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß auch andere Mechanismen (z.B. eine Infektion der Endothelzelle) zur Gefäßentzündung (infektiöse Vaskulitis) führen können, d. h., daß nicht jede Vaskulitis immunpathogenetisch entsteht. In einem stark vereinfachten Schema werden in Abb. 1 die immunpathogenetischen Wege in Anlehnung an die bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen nach Gell & Coombs (Tabelle 4) skizziert.

Die bei der **„Allergie-assoziierten Vaskulitis“** („vasculitis strongly associated with atopic disorders“) wie z. B. der Urtikariavaskulitis (UV) und beim Churg-Strauss-Syndrom (CSS) auftretenden Gefäßentzündungen und Gewebläsionen lassen sich cum grano salis auf den Reaktionstyp I zurückführen: **Überaktive Th2 Lymphozyten** produzieren die Interleukine (IL) IL4, IL5 und IL13 und induzieren eine Akkumulation von Mastzellen, Basophilen und besonders Eosinophilen. Mit der Quervernetzung der IgE-Rezeptoren kommt es zur Ausschüttung inflammatorischer und toxischer Mediatoren (Abb. 1). Die UV wird stärker durch die Mastzelldegranulation und das CSS stärker durch die Aktivierung der Eosinophilen induziert; bei letzteren scheint den Produkten eosinophil cationic protein, eosinophil derived neurotoxin, und Lipidmediatoren (LTC4, PAF) eine wichtige gewebsschädigende Rolle bei der Entstehung der **eosinophilen Vaskulitis** zuzukommen.

Interleukin 5 (IL5) ist - im Vergleich zu GM-CSF und/oder IL3 - ein für Eosinophile spezifischer Wachstums- und Differenzierungsfaktor, der im Gewebe auch selektiv chemoattraktiv funktioniert. Darüber hinaus wirkt Eotaxin selektiv und sehr potent als Chemotaxin für Eosinophile neben den „unspezifischen“ Chemotaxinen

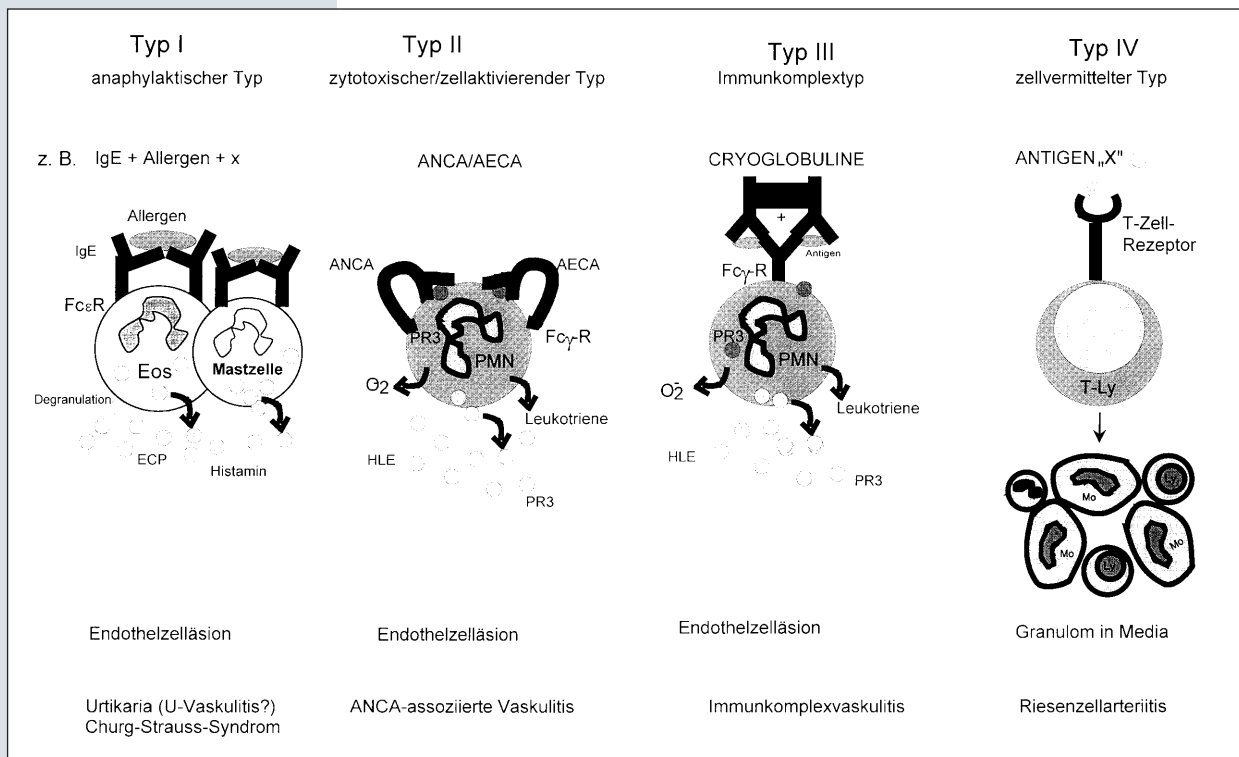


Abb. 1 ▲ Immunoallergische Reaktionen nach Coombs & Gell

Eotaxin kann spezifisch den auf Eosinophilen exprimierten Chemokin-Rezeptor CCR₃ binden und die Zellen so aktivieren.

► IL5

Verschiedene „biologics“ sind mittlerweile verfügbar, die die Inbalance TH1/TH2 verändern können.

(z. B. RANTES, MIP1a, MCP2, 3 und 4). Eotaxin kann spezifisch den auf Eosinophilen exprimierten Chemokin-Rezeptor CCR₃ binden und die Zellen so aktivieren. Monoklonalen Antikörpern (oder anderen Rezeptorantagonisten), die CCR₃-Rezeptoren kompetitiv antagonisierend binden, kommt im Hinblick auf eine Blockierung der Eotaxin-induzierten eosinophilen Chemotaxis großes klinisches Interesse beim Churg-Strauss-Syndrom entgegen. Ferner kann ► IL5 die CD18/11b Expression auf Eosinophilen (aber nicht Neutrophilen) induzieren; diese verstärkte Expression von CD18/11b ist mit der verstärkten Adhäsion von Eosinophilen an human mikro-vaskuläre Endothelzellen in vitro verbunden. IL5 (aber auch: IL3 und GM-CSF) können Eosinophile in vitro aktivieren und zur Degranulation veranlassen; platelet activation factor (PAF) und Eotaxin sind synergistisch wirksam (Übersicht: Abb. 2).

Verschiedene „biologics“ sind mittlerweile verfügbar, die die Inbalance Th1/Th2 – hier zugunsten von Th2 – verändern können. Interferon-α drängt z. B. das Übergewicht von Th2 zurück bzw. in Richtung Th1 (vgl. Therapie CSS). CCR3-Rezeptorblocker sind in absehbarer Zeit verfügbar.

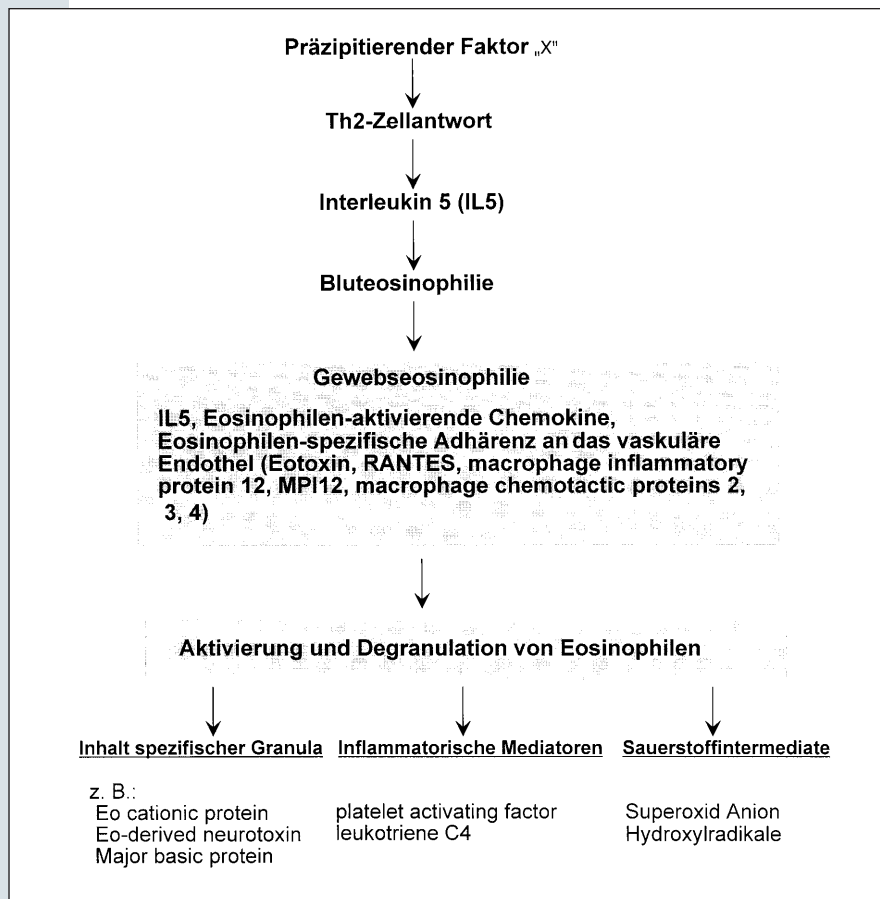


Abb. 2 ▲ Weg zur Gewebsschädigung bei Erkrankungen mit Hypereosinophilie (nach Pickerin & Walport, 1998)

Autoantikörper medierte Vaskulitis

Bei den „Autoantikörper vermittelten Vaskulitiden“ („vasculitis strongly associated with autoantibodies“), z. B. den durch ► Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA) induzierten Vaskulitiden (M. Wegener, Mikroskopische Polyangiitis, z. T. auch Churg-Strauss-Syndrom) kommt es im Gewebe zu der pauci-immunen Vaskulitis.

► Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper (ANCA)

Hier findet sich keine bzw. nur eine minimale (= „pauci-immun“) Immunkomplexablagerung in situ. Diese neue Bezeichnung bezieht sich dementsprechend lediglich auf das Fehlen von humoralen Komponenten (Immunglobuline, Komplementbestandteile) in der Gefäßwand und nicht auf das generelle Fehlen von Bestandteilen des Immunsystems (z. B. immunkompetente Zellen) in situ. Diese Vaskulitis-Gruppe ist charakteristischerweise mit bestimmten ANCA-Subspezifitäten assoziiert („ANCA-assoziierte Vaskulitiden“), geht nur sehr selten mit einer Hypergammaglobulinämie (und mit Kryoglobulinen) einher und zeigt peripher keinen Komplementverbrauch. Den ANCA (PR3-ANCA; MPO-ANCA) wird eine vaskulitisauslösende Rolle zugeschrieben; der postulierte Immunpathomechanismus ist in Abb. 3 schematisch grob skizziert. Nach verschiedenen in vitro Studien lassen sich die pathogenen Effekte so zusammenfassen:

1. Mit niedrig dosierten ▶ **TNF α voraktivierte („priming“)** PMN können mit PR3-(MPO-)ANCA (im weiteren einfach: ANCA) zur Produktion von reaktiven Sauerstoffintermediaten (ROI) und Lipidmediatoren sowie zur Degranulation mit dem Freisetzen von lysosomalen Proteinen (Elastase, Proteinase 3 etc.) aktiviert werden. Dieser Prozeß erfolgt nur nach Adhärenz der PMN, die zumindest partiell über β 2-Integrine erfolgt. Priming (und Apoptose) führen zur Oberflächenexpression der Zielantigene für ANCA. Die „volle“ ▶ **PMN-Aktivierung erfolgt über die Bindung der ANCA a)** an das Zielantigen (z.B. PR3) und b) an den Fc-Rezeptor; die Bindung an unterschiedliche Fc-Rezeptoren (Allele) scheint das Ausmaß der Aktivierung zu bestimmen: Die Bindung an die NA1-Allele des Fc γ RIII scheint zur stärkeren PMN-Aktivierung zu führen als die an NA2 bzw. Fc γ RIIa.

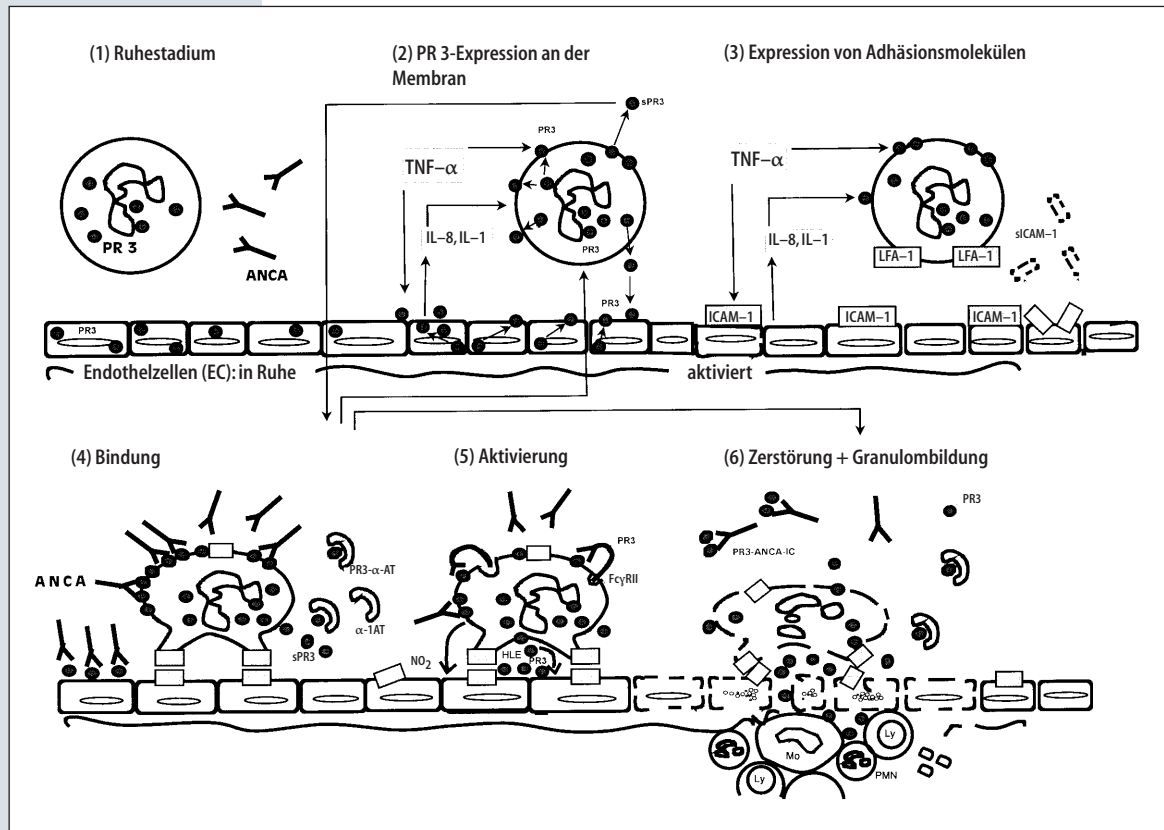


Abb. 3 ▲ ANCA-Zytokin-Sequenztheorie

PMN = polymorph-kernige neutrophile Granulozyten; PR3 = Proteinase 3; IC = Immunkomplex; α -1-AT = α -1-Antitrypsin

Zahlreiche „biologics“, die das Zytokin $TNF\alpha$ neutralisieren oder an der Generation hindern, sind in Erprobung oder stehen kurz davor.

► Polyklonale Hypergammaglobulinämie
► Autoantikörper

► Kryoglobuline

Die Komplement-(C')-Spaltprodukte führen zur Leukozytenchemotaxis.

► PMN-Aktivierung über Immunkomplexe

► IgM-Rheumafaktoren

2. Die ANCA-induzierte PMN-Aktivierung geht mit einer Aktivierung des 5-Lipoxygenase-Stoffwechselwegs einher und führt zur Überproduktion von Leukotrien B₄ (LTB₄); LTB₄ ist ein potentes Chemotoxin („chemoattractant“) für PMN.
3. Die ANCA-induzierte PMN-Aktivierung führt zur Zytokinproduktion (z. B. IL1 β).
4. Die ANCA-induzierte Monozytenaktivierung führt zur Bildung aktiver Sauerstoffradikale und zur Chemokinproduktion (z. B. MCP-1).
5. MPO und PR3 führen (nach Inkubation mit Endothelzellen) a) zu deren Zell-Lyse und b) zur Expression von Adhäsionsmolekülen.
6. Interferenzen von PR3-ANCA mit PR3 können die Inaktivierung von PR3 durch α_1 -Antitrypsin blockieren; diese Blockade kann möglicherweise zu einer prolongierten bzw. persistenten Aktivität von PR3 Anlaß geben. Ein Hypothetisches Modell zur ANCA-vermittelten Vaskulitis zeigt Abb. 3.

Eine ganze Palette von „biologics“, die das mutmaßlich zentrale proinflammatorische Zytokin $TNF\alpha$ („PMN priming via $TNF\alpha$ “, s.o.) neutralisieren (humanisierte $TNF\alpha$ -Antikörper; lösliche $TNF\alpha$ -Rezeptorkonstrukte, etc.) oder an der Generation hindern, stehen kurz vor der Erprobung bzw. werden in offenen Studien schon studiert.

Immunkomplexvaskulitis

Besonders zirkulierende und/oder in situ entstehende Immunkomplexe (IC) werden als Auslöser einer Vaskulitis allgemein anerkannt (Abb. 1). Man spricht im klinischen Alltag von einer „Immunkomplexvaskulitis“ („vasculitis strongly associated with immune-complexes“), wenn immunhistochemisch humorale Immunkomponenten (Immunglobulin- und Komplexkomponenten) in der Gefäßwand (in situ) nachgewiesen werden. Von den PSV werden die Henoch-Schönlein-Purpura, essentiell kryoglobulinämische Vaskulitis, kutane leukozytoklastische Angiitis, und die klassische Polyarteriitis nodosa den Immunkomplexvaskulitiden zugeordnet. Immunkomplexvaskulitiden gehen häufig mit einer ► polyklonalen Hypergammaglobulinämie und nicht selten auch mit verschiedenen ► Autoantikörpern, z. B. antinukleären Antikörpern (ANA) und/oder Rheumafaktoren (RF) einher. Als zentrale Zytokine sieht man bei einem leichten Th₂-Überwiegen Interleukin 10 (IL 10) und IL6.

Nicht selten finden sich in diesem Zusammenhang – aber auch bei chronischen Virusinfektionen (Hepatitis C-Virus) – ► Kryoglobuline. Bei den meisten floriden IC-Vaskulitiden zeigt sich im peripheren Blut („peripher“) eine Erniedrigung der C'-Komponenten C₃, C₄, und eine herabgesetzte gesamthämolytische Komplementaktivität (CH₅₀) als Ausdruck des C'-Verbrauchs oder auch als Hinweis auf einen kongenitalen Komplementdefekt.

HCV-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)

Die HCV-assoziierte CV ist ein klassisches Beispiel einer Immunkomplexvaskulitis. Auch hier wird postuliert, daß pathogene Kryoglobuline unter bestimmten Bedingungen in den Gefäßwänden deponiert werden und Komplement aktivieren. Die so entstehenden Komplement-(C')-Spaltprodukte führen zur Leukozytenchemotaxis. Neutrophile werden dann sowohl über diese Komplement-C'-Spaltprodukte als auch die Fc-Anteile der in den Immunkomplexen enthaltenen Immunglobuline aktiviert (► PMN-Aktivierung über IC) und zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren veranlaßt.

Gegenwärtige Hypothesen zur Kryoglobulinentstehung bei HCV-assoziiierter CV diskutieren eine Antigen-vermittelte Dauerstimulierung von B-Zellen, Super-Antigen-Eigenschaften des HCV, eine HCV-vermittelte polyklonale B-Zellaktivierung, eine verminderte Clearance von Immunkomplexen im RES der Leber, Kreuzreaktivität von verschiedenen Antigenen und die Aktivierung von Onkogenen. Der Nachweis von kreuzreaktiven Idiotypen der ► IgM-Rheumafaktoren deutet auf eine zumindest teilweise Antigen-unabhängige monoklonale Proliferation autoreaktiver B-Zellklone hin. Man geht da-

von aus, daß die HCV-Infektion lymphatischer Zellen eine progressive B-Zellproliferation auslöst, bei der eine zunächst „benigne“ lymphoproliferative Erkrankung mit anfänglich polyklonaler Proliferation in eine im weiteren Verlauf oligo-/monoklonale B-Zellproliferation und schließlich maligne Krankheit (Non-Hodgkin-Lymphom) übergeht. In diese Hypothese läßt sich auch die aus Längsschnittbeobachtungen bekannte Evolution der zunächst niedrig-titrigen polyklonalen (Typ III) Kryoglobulinämie in eine aus mono- und polyklonalen Anteilen bestehenden Typ II-Kryoglobulinämie mit im Verlauf ansteigendem Titer einfügen. Sowohl die positive als auch die negative (replikative) Einzelstrang-RNA des HCV wurde in Leukozyten aus dem peripheren Blut und Knochenmark nachgewiesen als Hinweis auf eine aktive Infektion von Leukozyten mit dem HCV, das somit nicht nur „hepato-“ sondern auch „lymphotrop“ ist.

Derzeitige Hauptstrategien zur Reduktion von Hypergammaglobulinämie (mit und ohne Autoantikörper) und/oder von zirkulierenden Immunkomplexen sind teure und nicht immer wirksame Verfahren wie Plasmapherese (oder: Immunadsorption etc.) oder die Immunglobulin-Hochdosisbehandlung (IVIg). Mit der Entdeckung der zentralen Rolle von FcRn („Fc-Receptor of the neonate“) als intrazellulärem Transportrezeptor für IgG, der als protektiver Rezeptor vornehmlich in Endothelzellen den Katabolismus von IgG bestimmt, ist nicht nur der pharmakologische Effekt von IVIg erkannt worden, sondern es ist mit ihm nun auch ein „target“ für verschiedenartige „biologics“ verfügbar, die letztlich billiger und effektiver den zentralen Punkt des therapeutischen Angriffs treffen können: Über die Zunahme des IgG-Katabolismus würde man (in Ergänzung zum Produktionsstop, s. o.) die Zahl der zirkulierenden IgG-Moleküle und damit auch die pathogenen Autoantikörper und/oder Immunkomplexe reduzieren können.

T-Zellen vermittelten Riesenzelleritiden

Als vierte Form einer Immunvaskulitis sieht man die T-Zell-vermittelten Riesenzelleritiden („vasculitis strongly associated with T cell mediated hypersensitivity“), die oft synonym auch als „granulomatöse Vaskulitis“ bezeichnet werden (Abb. 1). Der Begriff „granulomatöse Vaskulitiden“ ist mißverständlich und wird z.T. für Vaskulitiden mit Granulombildung in der Gefäßwand, z.T. auch für granulomatöse Prozesse, die mit einer pauci-immunen Vaskulitis einhergehen (M. Wegener, Churg-Strauss Syndrom), gebraucht. In jedem Fall finden sich bei den Riesenzelleritiden (M. Horton, M. Takayasu) weder Immunkomplexe in situ noch eine ANCA-Assoziation peripher. Charakteristischerweise findet sich in der Gefäßwand (z. B. der Temporalarterie) eine Ansammlung von „Rundzellen“ (Lymphozyten, Monozyten). Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, daß überwiegend CD4+ T-Zellen Interferon γ produzieren und somit den ► **Th1-Zellen** zugerechnet werden. Man geht somit vom immunpathologischen Reaktionstyp IV nach Gell & Coombs aus.

Pathophysiologie

Nach den geschilderten Mechanismen kommt bei der Entstehung der vaskulitischen Läsion auch anderen z.B. hämodynamischen Faktoren bei der Ausprägung der Gefäßentzündung eine wichtige Rolle zu. Hierfür spricht, daß z.B. nicht jede Kryoglobulinämie (bei einer HCV-Infektion) oder jeder PR3-ANCA (bei der WG) mit einer Vaskulitis einhergeht.

Die ► **Fließeigenschaften des Blutes** bestimmen in hohem Maße die Perfusion in diversen Gefäßprovinzen mit. Hämatokrit, Plasmaviskosität, Blutviskosität, Erythrozyten-Flexibilität und Erythrozytenaggregation stellen die wichtigsten interagierenden Determinanten der Durchblutung dar. Auf die besondere Bedeutung der neutrophilen Granulozyten (PMN) bei der Entstehung der Vaskulitis wurde im Rahmen der immunpathogenetischen Überlegungen schon hingewiesen. Neuerdings zeigen hämorheologische Forschungsergebnisse, daß den Neutrophilen auch wegen mechanischer Eigenschaften eine pathophysiologische Schlüsselstellung bei einer Reihe ischämischer Zustände, insbesondere auf mikrozirkulatorischer Ebene, zukommt. Bei den

Schon der nicht-aktivierte neutrophile Granulozyt stellt ein Hindernis bei jeder Kapillarpassage dar.

Mit der Aktivierung des PMN kommt es zur Adhäsion an das Gefäßendothel.

► Pentoxifyllin

► Immunsuppressive Therapie

ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind überwiegend die kleinen Blutgefäße („Kapillaritis“) betroffen; ferner wird bei dieser Vaskulitisform dem Neutrophilen aufgrund morphologischer Veränderungen im Gewebe und funktioneller Beobachtungen in vitro eine ganz besondere Bedeutung in der Pathogenese zugesprochen.

PMN besitzen normalerweise eine sphärische Form. Im Gegensatz zu Erythrozyten beherbergen sie einen Zellkern. Ihre Zellwand weist zahlreiche Faltungen und Einstülpungen auf. D. h. sie besitzen einen erheblichen „Überschuß“ an Zelloberfläche, der ihre passive Deformation ohne Oberflächenexpansion, d. h. Dehnung der Membran, erlaubt. Aktivierte PMN sind bekanntlich auch zur aktiven Deformation befähigt. Diese wichtige Eigenschaft befähigt die Zelle zur aktiven Bewegung (z. B. beim Verlassen der Blutbahn) und verleiht ihr ihre Mobilität im Interstitium. Dennoch kommt es aufgrund der hohen leukozytären Viskoelastizität schon beim nicht-aktivierten PMN dazu, daß er ein Hindernis bei jeder Kapillarpassage darstellt. Somit stellen PMN aufgrund ihrer rheologischen Eigenschaften einen erheblichen Teil des Gesamtwiderstandes auf mikrozirkulatorischem Niveau dar: Beim Kapillareintritt eines PMN kommt es zunächst zum kompletten Verschuß. Unter der wachsenden *vis a tergo* kommt es schließlich zum Eintritt in die Kapillare und zum langsamen Fluß. In dieser Phase kann der PMN nur vom Blutplasma, das sich zwischen Gefäßwand und PMN vorbeischiebt, überholt werden. Deswegen fließt für gewöhnlich dem Leukozyten in einer Kapillare ein breiter Saum von zellfreiem Plasma voraus, während sich hinter ihm eine dicht gepackte Menge an Erythrozyten aufstapelt. Mit der Aktivierung des PMN (z. B. durch ANCA, IC etc.) kommt es zur Adhäsion an das Gefäßendothel. Damit kommt es nochmals zu einer gewaltigen Steigerung der Behinderung im Kapillarbett.

In in vitro-Experimenten konnte gezeigt werden, daß Pentoxifyllin die Rigidifizierung von PMN verhindert. Ferner vermindert ► **Pentoxifyllin** die Adhäsion von PMN und Monozyten an Endothelzellen. Auch Hydrocortison und einige Kalzium-Antagonisten besitzen ähnliche, im Vergleich zu Pentoxifyllin aber weniger ausgeprägte Effekte.

Präzipitationsfaktoren

Weder ANCA (PR₃-ANCA oder MPO-ANCA) noch Kryoglobuline können ohne das „2. Signal“ (oder den „Präzipitationsfaktor“) die Vaskulitis allein auslösen. Häufig sind es Infekte, die vermutlich über die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen z. B. TNF α (s. o.), das Rezidiv ermöglichen. Ferner sind Medikamente (z. B. Hydralazin, Propylthiouracil, etc.) häufiger als Auslöser beschrieben.

Therapie

Allgemeine Behandlungsprinzipien

Primär systemische Vaskulitiden (PSV) werden immunsuppressiv behandelt. Die ► **immunsuppressive Therapie** ist mit einer beachtlichen Morbidität assoziiert und muß daher 1. der Prognose des jeweiligen Krankheitsbildes (Diagnose), 2. den prognostisch bedeutsamen Organmanifestationen bei der gleichen Erkrankung (cave: sehr variabler Verlauf (Tabelle 1)) und 3. der Aktivität sowie Ausdehnung der Erkrankung (staging) angepaßt werden.

Um gravierende Nebenwirkungen zu vermeiden (bzw. zumindest zu minimieren) muß eine engmaschige ärztliche Überwachung gewährleistet sein (Tabelle 3). Ferner kann – ähnlich wie beim Diabetes mellitus – eine Patientenschulung die therapiebedingte Morbidität minimieren. In der standardisierten Schulung von Vaskulitis-Patienten werden diese mit der Pathodynamik und den „Warnsymptomen“ (s. o.), den notwendigen Laborkontrollen, den Behandlungsmöglichkeiten und Ne-

Tabelle 5

„Standardtherapie“ zur Remissionsinduktion („Induktionstherapie“) von primär-systemischen Vaskulitiden

Hauptsächlich betroffene Gefäße	Namen nach der Chapel-Hill Conference 1992	Standardprotokoll
Große Arterien	Riesenzellarteriitis Takayasu-Arteriitis	nur GC-Therapie (GC-Monotherapie)
Mittelgroße Arterien	Polyarteriitis nodosa HBV-assoziierte Polyarteriitis Kawasaki-Syndrom	nur GC-Therapie (GC-Monotherapie) α -Interferon plus Vidarabin i.v. Immunglobulin plus ASS
Kleine Gefäße	Wegener'sche Granulomatose Mikroskopische Polyangiitis Churg-Strauss-Syndrom Henoch-Schönlein-Purpura Kutane leukozytoklastische Angiitis	GC plus CYC (FAUCI-Schema)* nur GC-Therapie (GC-Monotherapie) nur GC-Therapie nur GC-Therapie, wenn lokale Maßnahmen nicht ausreichen
	Essentiell cryoglobulinämische Vaskulitis (HCV-assoziierte EMC)	α -Interferon plus Ribavirin

GC = Glucocorticoid CP = Cyclophosphamid ASS = Aspirin GC & CYC = FAUCI-Schema

* ggf. mit Cotrimoxazol

benwirkungen und – in bestimmten Situationen – mit Selbstkontrollmöglichkeiten (z. B. Urinstix-Untersuchungen zum Nachweis einer Hämaturie) vertraut gemacht.

Speziell bei Einnahme zytotoxischer Medikamente (CYC) sind in Abhängigkeit der Dosis wöchentliche Blutbildkontrollen notwendig. Häufigste Fehler sind „Über- oder Unterbehandlung“: Die, zeitlich gesehen, zu lange hochdosiert durchgeführte Kortikosteroid-(GC)-Therapie (>0,5 mg Prednisolon/kg/d) birgt sehr stark die Gefahr opportunistischer Infektionen (z. B. Cytomegalievirus CMV, Pneumocystis carinii Pneumonie, PCP etc.). Ist diese hohe GC-Dosis unumgänglich, empfiehlt sich eine Cotrimoxazol-Prophylaxe (z. B. Bactrim forte 2 x 1 zweimal wöchentlich). Unter der zytotoxischen Therapie (CYC) sollte die Leukozytenzahl nicht unter 4000/ μ l fallen. Fällt die Leukozytenzahl z. B. bei intensivierter Therapie sehr stark ab (< 1000/ μ l), dann müssen – ähnlich wie bei onkologischen Patienten – Überwachungsmaßnahmen eingeleitet werden. Eine Therapie mit \blacktriangleright G-CSF (z. B. Neupogen[®]) muß zumindest bei länger dauernder (>3 Tage) Leukopenie in Erwägung gezogen werden. Auf die \blacktriangleright **Trinkmenge** und die Gabe von \blacktriangleright **Mesna** zum Schutz vor einer „Cyclophosphamid-Zystitis“ (Acrolein induziert als CYC-Abbauprodukt eine hämorrhagische Zystitis, die als Präkanzerose gilt) wurde schon hingewiesen.

Grobschematisch zeigt Tabelle 5 die „Standardtherapie“ zur Remissionsinduktion primär-systemischer Vaskulitiden mit unkompliziertem Verlauf.

Vaskulitiden kleiner Gefäße

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Die Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden (AAV) erfolgt aktivitäts- und ausdehnungsadaptiert. Dabei folgt man prinzipiell den geschilderten Prinzipien mit einer Induktionstherapie, (Remissions-) Erhaltungstherapie und einer Eskalationstherapie zur Behandlung therapieresistenter oder -refraktärer PSV (Tabelle 2).

Die Standardtherapie der Wegener'schen Granulomatose (WG) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zur Remissionsinduktion bildet das sog. FAUCI-Schema, eine Kombinationstherapie von peroralem Cyclophosphamid (CYC) mit Glukokortikoiden (GC).

Bei kardialer Mitbeteiligung ist meist eine additive Immunsuppression mit CYC erforderlich.

Die Therapie nach dem FAUCI-Schema führt häufig zu schweren Komplikationen:

- hämorrhagische Zystitis
- Blasenkarzinom und schwere Infektion.

► Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Wegen seines inhibitorischen Effekts auf die MTX-Elimination darf Cotrimoxazol nicht mit MTX kombiniert werden.

Das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) ist häufig allein mit GC (GC-Monotherapie) zu behandeln, bei kardialer Mitbeteiligung (Tabelle 1) ist jedoch in der Regel eine additive Immunsuppression mit CYC erforderlich. Da die AAV relativ gleichförmig behandelt werden, soll im nachfolgenden die Therapie der WG als pars pro toto beschrieben werden.

Aufgrund der retrospektiv ermittelten Behandlungsergebnisse der Arbeitsgruppe um FAUCI wurde dieses Therapieprotokoll in den 80er Jahren zum „Goldstandard“ erhoben und konsekutiv bei vielen anderen nekrotisierenden Vaskulitiden eingesetzt (Tabelle 5). Bei der WG, bei der noch bis in die 80er Jahre hinein stets von einer fatalen Prognose ausgegangen wurde, konnte mit dieser über mehrere Jahre durchgeführten Kombinationstherapie Remissionsraten von etwa 90% erreicht werden und es wurde sogar von Heilungen ausgegangen.

Die von der gleichen Arbeitsgruppe (NIH, Bethesda) eine Dekade später publizierte Reevaluation zeigte dann aber eine alarmierend hohe Rate von therapiebedingter Morbidität und Mortalität. Es kam bei fast der Hälfte der Patienten zu einer hämorrhagischen Zystitis (Präkanzerose), bei fast 3% zu einem Blasenkarzinom und ebenfalls bei fast 50% zu schweren hospitalisierungsbedürftigen infektiösen Komplikationen, die bei 3% aller Patienten letal verliefen. Die infektiösen Komplikationen waren in erster Linie mit der Dosis und der Dauer der GC-Therapie assoziiert. Ein Blasenkarzinom entwickelte sich ausschließlich aus einer vorherigen hämorrhagischen Zystitis. Das Blasen-Karzinom-Risiko stieg außerdem kontinuierlich mit der kumulativen CYC-Menge (> 100 g) und mit der Dauer der CYC-Einnahme (> 2 Jahre). Nach dieser Untersuchung besteht unter einer CYC-Dauertherapie im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 33fach erhöhtes Blasenkarzinom-Risiko, bei Patienten unter dem 65. Lebensjahr steigt das Risiko sogar auf das 51fache. Diese schwerwiegenden Komplikationen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und haben zusammen mit der schon genannten Erkenntnis, daß diese Therapie in der Regel nicht zur Heilung führt, an vielen Zentren zu weniger aggressiven Therapiemodalitäten geführt. Somit strebt man heute – nicht nur – bei den AAV eine aktivitäts- und ausdehnungsadaptierte Behandlung (Tabelle 2) an.

Behandlung zur Remissionsinduktion. Die charakteristischerweise blande verlaufende Initialphase der Wegener'schen Granulomatose (WG) (= „Granulomphase“) kann mit ► **Trimethoprim-Sulfamethoxazol** (Cotrimoxazol: T/S, 2x960 mg/d) behandelt werden, wenn eine engmaschige Kontrolle gewährleistet ist (Tabelle 3). Damit kann in ca. 2/3 der Behandelten eine über viele Jahre andauernde Remission erzielt werden. Der Wirkmechanismus von T/S bei der WG ist unklar (Immunmodulation?); andere Antibiotika haben keinen vergleichbaren Effekt gezeigt.

Bei der schwer verlaufenden akuten Generalisationsphase (= „Vaskulitisphase“ der WG) wird nach dem FAUCI-Schema (Tabelle 1; „NIH-Standard“) in der eingangs geschilderten Modifikation behandelt. Während die CYC-Dosis (2 mg/kg/d) über ca. 6-12 Monate unverändert bleibt, wenn nicht Komplikationen wie Zytopenien etc. auftreten, sollte entgegen den früheren Empfehlungen die GC-Dosis (initial 0,5-1 mg Prednisolon-Äquivalent/kg/d) im ersten Vierteljahr (Vermeidung infektiöser Komplikationen) unter die sog. Cushingschwellendosis (7,5mg/d) gesenkt werden. Der Blasentoxizität des CYC-Abbauproduktes Acrolein muß durch eine reichliche Flüssigkeitszufuhr (2-3l/d), eine ausschließlich morgendliche Einnahme von CYC und der Gabe von Mesna (in CYC-äquivalenter Dosis) vorgebeugt werden. Sollte trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen dennoch eine hämorrhagische Zystitis auftreten (bei ca. 10% der Patienten), verbietet sich in aller Regel die Fortsetzung der CYC-Dauertherapie (alternativ z.B. CYC-Bolustherapie nach dem AUSTIN-Schema bei unmittelbarer Organbedrohung, sonst Umstellung auf „low-dose“ MTX, s. u.).

Additiv kann Cotrimoxazol (z. B. Bactrim forte® 1 x 1/d) gegeben werden. Zum einen erreicht man damit eine PCP-Prophylaxe und zum anderen eine Verbesserung der klinischen Situation im Bereich des oberen Respirationstrakts. Wegen seines inhibitorischen Effekts auf die MTX-Elimination darf Cotrimoxazol nicht mit MTX kombiniert werden. Stehen Veränderungen im Bereich der Nasenhaupthöhle sehr

stark im Vordergrund der klinischen Symptomatik, dann kann auch mittels eines lokal applizierbaren Antibiotikums (Turixin®-Salbe) eine lokale Verbesserung erzielt werden. Nach ca. 6-12 Monaten kann nach Erreichen einer Remission eine Remissionserhaltung mit anderen, weniger toxischen Immunsuppressiva versucht werden.

Unter einer therapieresistenten Vaskulitis versteht man ein Krankheitsbild, welches auf die „Standardtherapie“ (Tabelle 5) nicht bzw. ungenügend anspricht. Es kommt somit unter Therapie zu keiner klinisch erkennbaren Besserung, d.h. zumindest einer Teilremission. Diese Situation erfordert eine Therapieintensivierung (Tabelle 2).

Bei einem Teil der Patienten (ca. 10%) ist mit dem geschilderten therapeutischen Vorgehen keine Remission induzierbar. So kommt es trotz Anwendung des FAUCI-Schemas in einigen Fällen mit therapieresistenter WG sogar zu einer weiteren Progression. Mehrere offene Studien haben gezeigt, daß die additive Gabe von hochdosiertem, intravenös applizierten Immunglobulin (IVIg: 30g/d über 5 Tage) bei mehr als 2/3 dieser Patientengruppe ein Behandlungserfolg erkennbar wird (Tabelle 6)

Behandlung bei therapieresistenter Verlauf: Bei etwa 10% der Patienten mit WG wird selbst mit dem intensivierten FAUCI-Schema (Tabelle 2) keine Remission erreicht. Hier kann bei einem Teil (30-50%) durch eine additive Gabe von hochdosierten Immunglobulinen i.v. (IVIg) eine stabile Teilremission erzielt werden. Liegt bei den „Non-Respondern“ eine Progression der WG in kritischen Organbereichen vor, dann wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen über eine erfolgreiche „Salvage-Behandlung“ mit monoklonalen Antikörpern gegen CD4 und CD52 oder mit Antithymozytenglobulin berichtet (Tabelle 6). Hierbei handelt es sich aber um experimentelle Therapieformen, die außerhalb von damit erfahrenen Zentren nicht durchgeführt werden sollten.

Beim Churg-Strauss-Syndrom (CSS) muß gelegentlich (z. B. schwere Herzmanifestation, progrediente Polyneuropathie) nach dem FAUCI-Schema vorgegangen werden. Auch können therapieresistente CSS-Patienten – ähnlich wie das Hypereosinophilie-Syndrom – auch von einer α -Interferon-Behandlung (beginnend mit 3x3 Mio E/Woche) profitieren. Auf zukünftige Therapiestrategien beim therapieresistenten CSS wurde im Teil „Immunpathogenese“ schon eingegangen.

Tabelle 6

Behandlung der therapieresistenten bzw. therapieresistenter PSV: intensivierte Therapiemöglichkeiten bei Progression

Name nach der Chapel Hill Conference 1992	intensiviertes Protokoll bei „therapieresistenten“ PSV	„therapieresistenter“ PSV
Riesenzellerarthritis Takayasu-Arteritis	GC plus AZA oder: GC plus MTX	GC plus CYC (FAUCI-Schema) GC plus CYC (FAUCI-Schema)
Polyarteriitis nodosa (PAN) Hepatitis B-Virus-assoz. PAN	GC & CYC-Bolus plus Plasmapherese IFN α & Lamivudin plus Plasmapherese	GC plus CYC (FAUCI-Schema)
Wegener'sche Granulomatose Churg-Strauss-Syndrom	GC & CYC (FAUCI-Schema) plus IVIG GC plus CYC (FAUCI-Schema)	AK: a-CD4/CD52* α -Interferon (bis 3 x 106/Woche)
Mikroskopische Polyangiitis	GC & CYC plus IVIG	α -Thymozytenglobulin Monoklonale AK: a-CD4/CD52
Henoch-Schönlein-Purpura Kutane leukozytoklastische Angiitis Essentiell kryoglobulinämische Vaskulitis (HCV-assoziierte EMC)	GC plus IVIG (evtl. CYC) GC plus AZA (MTX) α Interferon & Ribavirin plus Plasmapherese	GC plus CYC (AUSTIN-Schema) AUSTIN-Schema plus Plasmapherese

GC = Glucocorticoid AZA = Azathioprin „low-dose“ MTX = Methotrexat CYC = Cyclophosphamid GC & CP = FAUCI-Schema
 CP = Cyclophosphamid-bolus= AUSTIN-Schema

*humanisiertes anti-CD4, anti-CAMPATH 1 H

► Pulmo-renalen Syndrom

► Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN)

► Alveoläres Hämorrhagie-Syndrom

Bei der eher mild verlaufenden subakuten Generalisationsphase ohne Nierenbeteiligung ist eine low-dose Methotrexat-Behandlung sinnvoll.

Cushing-Schwelle:
ca. 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent/d.

Bei der foudroyant verlaufenden Generalisationsphase der WG oder bei unter der o. g. Therapie progressiv verlaufenden AAV, kann es z.B. zu dem lebensbedrohlichen ► **pulmo-renalen Syndrom** kommen. Hier wird das intensiviertere FAUCI-Schema häufig nicht zu vermeiden sein. Bei diesem wird nicht nur die CYC-Dosis vorübergehend erhöht (Tabelle 21: CYC 3-4 mg/kg/d), sondern auch die GC-Dosis maximiert (1 g Prednisolon-Äquivalent an 3 Tagen, ggf. danach für weitere 8 Tage dreimal täglich 1 mg Prednisolon/kg). Diese aggressive Immunsuppression darf tatsächlich nur in lebensbedrohlichen Extremsituationen und nur vorübergehend angewandt werden, da sie nicht nur zur Knochenmarksdepression sondern auch zu opportunistischen Infektionen (additiv: Cotrimoxazol) führen kann. Ältere (> 60. Lebensjahr) und niereninsuffiziente Patienten (Kreatinin > 5 mg/dl) sind hier besonders gefährdet und sollten nur ausnahmsweise in dieser Form behandelt werden. Eine ergänzende Plasmaseparation kann möglicherweise von Nutzen sein, wenn im Rahmen einer ► **rapid-progressiven Glomerulonephritis (RPGN)** eine Oligo-/Anurie eingetreten ist.

Bei der weniger schwer verlaufenden subakuten Generalisationsphase der WG, bei der insbesondere nur eine geringe Krankheitsausdehnung und keine problematische Organmanifestation wie z. B. eine halbmondbildende Glomerulonephritis oder ein ► **alveoläres Hämorrhagie-Syndrom** besteht, kann die deutlich weniger toxische CYC-Bolus-Therapie („AUSTIN-Schema“; Tabelle 2) als alternative Behandlungsart eingesetzt werden. Aus nephrologischer Sicht ist bei ganz überwiegender Nierenbeteiligung (WG oder MPA) die CYC-Bolustherapie der täglichen CYC-Therapie ebenbürtig.

Bei der eher mild verlaufenden subakuten Generalisationsphase ohne Nierenbeteiligung („nicht-renale WG“), bei der sich auch sonst keine Hinweise auf eine bedrohliche Organmanifestation (z. B. Lunge) erkennen lassen, konnte mit der low-dose Methotrexat-Behandlung (MTX 0,3mg/kg/Woche i. v.) demonstriert werden, daß eine wirkungsvolle Alternative zu dem hochtoxischen CYC existiert.

Behandlung zur Remissionserhaltung. Bei vielen Patienten mit WG ist nach ca. 6-12 monatiger Therapie nach dem modifizierten NIH-Standard (FAUCI-Schema) eine Vollremission oder zumindest eine stabile Teilremission erreicht und damit der Übergang zu einem weniger aggressiven Therapieprotokoll möglich (Tabelle 7). Wie schon zuvor betont sollte die GC-Therapie zu diesem Zeitpunkt die sog. Cushing-Schwelle (ca. 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent/d) erreicht bzw. unterschritten haben, da sie nicht nur zu den geschilderten Nebenwirkungen sondern auch zu einer Verschleierung der „Restsymptomatik“ führt. So wird man, sofern es das klinische Bild und die Labor-

Tabelle 7
„Standardtherapie“ primär systemischer Vaskulitiden zur Remissionserhaltung („Erhaltungstherapie“)

Hauptsächlich betroffene Gefäße	Name nach der Chapel Hill Conference 1992	Erhaltungstherapie
Große Arterien	Riesenzellarteriitis Takayasu-Arteriitis	„very low dose“ GC*
Mittelgroße Arterien	Polyarteriitis nodosa	„very low dose“ GC*
Kleine Gefäße	Wegener'sche Granulomatose Mikroskopische Polyangiitis Churg-Strauss-Syndrom	GC & MTX (AZA) GC & AZA GC < 7,5 mg Prednisolon (ggf. IFN α)
	Henoch-Schönlein-Purpura Essentiell kryoglobulinämische Vaskulitis	Fischöl very low dose GC*

* < 7,5 mg Prednisolon (ggf. mit GC-sparender Medikation: AZA oder MTX)

parameter erlauben, die GC-Dosis nach diesem Zeitraum in einen Bereich von 5 mg/d zu bringen versuchen, um danach in etwa monatlichen Abständen milligrammweise weiter zu reduzieren.

Über die Effizienz von Cotrimoxazol T/S als remissionserhaltende Therapie existieren kontroverse Studienergebnisse. Während in einer plazebo-kontrollierten multizentrischen Studie in dem T/S-Arm signifikant weniger Rezidive beobachtet, traten in einer monozentrischen, nicht plazebo-kontrollierten Beobachtung gleich häufig Rezidive in der T/S wie in der Kontrollgruppe auf. Während in der kontrollierten Studie die Hälfte der Patienten begleitend mit (reduzierter Dosis von) CYC und/oder GC behandelt wurden, basierte der remissionserhaltende Therapieversuch mit T/S in der deutschen Studie allein auf dieser Substanz (T/S-Monotherapie). Entschließt man sich zur additiven Behandlung mit T/S auch im Hinblick einer Prophylaxe opportunistischer Infektionen, dann muß die Wechselwirkung mit anderen Pharmaka beachtet werden: cave: Bei der Kombination T/S und MTX wurden schwerste

► **Panzytopenien** beschrieben.

Erste Erfahrungen mit low-dose MTX (Tabelle 2) als remissionserhaltende Therapie bei WG erbrachten signifikant weniger Rezidive im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit T/S-Monotherapie behandelt wurden. Hier ist jedoch anzumerken, daß MTX bei eingeschränkter Nierenfunktion (fast ausschließlich renale Elimination) nicht verwendet werden sollte. Inwieweit Azathioprin (AZA) als remissionserhaltende Substanz effektiv ist, wird kontrovers diskutiert und derzeit in der Europäischen Vasculitis-Studiengruppe (ECSYSVASTRIAL) kontrolliert. In der täglichen Praxis wird man AZA gegenüber MTX dann den Vorzug geben, wenn eine Niereninsuffizienz vorliegt.

Über den Einsatz von ► **Cyclosporin A (CsA)** bei der WG oder MPA existieren nur sehr begrenzte Erfahrungen. Bei transplantierten Patienten scheint CsA (bzw. die übliche Immunsuppression) zur Erhaltung des Transplantats in vielen Fällen auch die Aktivität der Grunderkrankung zu kontrollieren und es ist nur ausnahmsweise eine additive CYC-Therapie notwendig. Bei nichttransplantierten Patienten kann CsA allerdings nur für Patienten empfohlen werden, bei denen die Standardtherapie zu hämatologischen Komplikationen (z. B. anhaltende Zytopenien und/oder myelodysplastisches Syndrom) geführt hat.

Neuere immunsuppressive Substanzen wie z. B. ► **Mycophenolat Mofetil** (Cellcept®) oder ► **Leflunomid** (Arava®) zeigen in den ersten Ergebnissen offener Studien bei der WG eine sehr erfolgversprechende Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie. In kontrollierten Studien sollen diese neuen Substanzen gegenüber low-dose MTX oder Azathioprin geprüft werden.

Das klinische Bild der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) ist – läßt man die granulomatös bedingten Läsionen beiseite – dem der generalisierten WG zum Verwechseln ähnlich. Auch das Behandlungsprocedere entspricht weitgehend dem des für die WG geschilderten. Allerdings wird bei der MPA an vielen Zentren die CYC & GC-Kombinationstherapie nach dem AUSTIN-Schema (Bolus-Behandlung; Tabelle 2) dem FAUCI-Schema vorgezogen. Gleichfalls gehen viele von einer – im Vergleich zu WG – kürzer dauernden Induktionstherapie-Phase (ca. 3 Monate) aus. Die Remissionserhaltung wird meist mit Azathioprin (plus GC) angestrebt.

Henoch-Schönlein-Purpura (HSP)

Bei der HSP, die charakteristischerweise im Kindesalter auftritt, wird allgemein von einer sehr guten Prognose ausgegangen. Nur ausnahmsweise treten Rezidive auf. Bei Erwachsenen sieht man aber durchaus häufiger schwere und auch rezidivierende Verlaufsformen. Negative Prognosefaktoren (Tabelle 1) sind Niereninsuffizienz (zum Diagnosezeitpunkt), Proteinurie (>1,5 g/d) und Hypertonie.

Stehen allein rheumatische Beschwerden klinisch im Vordergrund, dann kann bei minimaler Nierenbeteiligung der Einsatz von ► **nichtsteroidalen Antirheumatika** (NSAR) erwogen werden (cave: Nephrotoxizität der NSAR, cave: Kombination mit

► **Fischöl**

Die KLA ist durch eine hohe Rate an Spontanremissionen gekennzeichnet.

► **Plasmaseparation**

► **CYC-Bolus-Therapie**

Das klinische Spektrum der ECV reicht von der monosymptomatischen palpablen Purpura bis hin zur rasch progredienten Organschädigungen.

► **Interferon- α (IFN α)**

► **Ribavirin**

► **CYC plus GC**

► **Plasmapherese**

GC = hohes Ulcus-Risiko). Alternativ kann der Versuch einer Behandlung mit hochdosierter Gabe von ► **Fischöl** gemacht werden.

Bei schweren Verlaufsformen mit Manifestationen im Bereich der Niere (z. B. rapid-progressive Glomerulonephritis) oder auch des Darmes (schwere Blutung) ist das therapeutische Prozedere umstritten. Vielfach erscheint bei entsprechender Überwachung häufig eine GC-Monotherapie ausreichend (0,5 mg/kg/d). Additiv können auch hier hochdosierte Immunglobuline (IVIg) einen weiteren Benefit bringen. Insbesondere bei sehr jungen Patienten sollte nur ausnahmsweise eine additive Immunsuppression mit CYC (oder AZA) eingeleitet werden. Dies ist bei einer RPGN notwendig, wenn bei Erwachsenen negative Prognosefaktoren vorliegen (Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose, Hypertonus, Proteinurie > 1,5 g/d) und/oder die Erkrankung auf die geschilderten Maßnahmen nicht ausreichend anspricht. Die HSP ist – besonders im Kindesalter – durch eine hohe Rate an anhaltenden Remissionen (Heilungen) charakterisiert, so daß häufig keine remissionserhaltende Therapie notwendig ist.

Kutane Leukozytoklastische Angiitis (KLA)

Hier ist zunächst eine ausführliche Ausschlußdiagnostik von besonderer Bedeutung, da Hautvaskulitiden häufig bei systemischen Vaskulitiden auftreten. Liegt tatsächlich eine isolierte (kutane) leukozytoklastische Vaskulitis vor, dann werden neben einer low-dose GC-Therapie (Cushing-Schwellen-Dosisbereich: 7,5 mg/d) weitere supportive Maßnahmen (Kompression bei Befall der unteren Extremität) eingesetzt. Die KLA ist durch eine hohe Rate an Spontanremissionen gekennzeichnet.

Essentielle Kryoglobulinämische Vaskulitis (ECV)

Bei der ECV handelt es sich um eine Immunkomplexvaskulitis, die im akuten Stadium zu rasch progredienten Glomerulonephritiden oder Polyneuropathien (Tabelle 1) führen kann. Zur raschen Remissionsinduktion scheint der adjuvante Wert der ► **Plasmaseparation** (Entfernen der Kryoglobuline) unbestritten. Selbstverständlich muß additiv immunsuppressiv vorgegangen werden und man wird sich je nach Schwere des Krankheitsbildes entweder für das sog. AUSTIN-Schema (► **CYC-Bolus-Therapie**, Tabelle 2) oder bei schwerstem bzw. therapieresistentem Verlauf sogar für das FAUCI-Schema (NIH-Standard) entscheiden.

Der größte Teil (80-90%) der Patienten, der noch vor kurzem als „essentiell“ bezeichneten – und somit den primär systemischen Vaskulitiden zugerechneten-kryoglobulinämischen Vaskulitis wird durch eine Hepatitis C-Virus-(HCV)Infektion verursacht. Die HCV assoziierte CV ist eine Immunkomplexvaskulitis mit im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung sehr variablem Krankheitsbild. Das klinische Spektrum reicht von der monosymptomatischen palpablen Purpura bis hin zu rasch progredienten Organschädigungen in Form von rapid-progressiven Glomerulonephritiden oder rasch progredienten Schwerpunktpolyneuropathien.

► **Interferon- α (IFN α)**, beginnend mit 3x3 Mio E/Woche s.c., wird als Therapie der Wahl für die nicht unmittelbar organbedrohende HCV-assoziierte CV angesehen (Tabelle 5). Neuerdings wird in Anlehnung an das Behandlungsprotokoll bei der chronischen HCV-Hepatitis sofort mit ► **Ribavirin** kombiniert; das therapeutische Ziel (Viruselimination) wird allerdings auch hier nur in einem Teil der Fälle erreicht.

Rasch progrediente, unmittelbar organbedrohende Krankheitsverläufe erfordern aber eine vorausgehende Induktionstherapie mit ► **CYC plus GC** (meist: AUSTIN-Schema ausreichend), die bei fulminanten Verläufen durch ► **Plasmapherese** (Tabelle 6) zur raschen Reduktion zirkulierender Immunkomplexe ergänzt werden kann. Die immunsuppressive Therapie führt jedoch zwangsläufig zu einer vermehrten Virusreplikation und Viruspersistenz, so daß nach Erreichen der Remission die antivirale Therapie zur Remissionserhaltung propagiert wird. Auch bei weniger bedrohlichem Verlauf wird häufig die IFN α -Therapie initial mit niedrig dosiertem GC kombiniert.

Die häufig beobachtete Resistenz der Polyneuropathie gegenüber der IFN α -Therapie ist ein besonderes Problem, da hierfür sowohl eine Progredienz der zugrundeliegenden CV als auch die Neurotoxizität des IFN α ursächlich für verantwortlich sein kann. Bei dieser Resistenz oder einer sonstigen Progredienz der CV muß eine immunsuppressive Therapie mit CYC und GC (ggf. additive Plasmapheresen) erfolgen. Ein vorübergehendes Absetzen des IFN α mit anschließender Fortführung der IFN α -Therapie in niedrigerer Dosis erscheint als oftmals gangbarer Weg bei der IFN α -bedingten Neurotoxizität. Manchmal kann auch ein Wechsel der IFN α -Präparation hilfreich sein.

Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

Kawasaki-Syndrom

Das ausschließlich bei Kindern auftretende Kawasaki-Syndrom wird mit der ► **Immunglobulin-Hochdosis-Behandlung (IVIg)** therapiert. Damit läßt sich bei frühzeitigem Einsatz die Entstehung der gefürchteten koronariitischen Aneurysmen vermeiden bzw. reduzieren. Hier scheint die einmalige Gabe von 2g/kg an einem Tag über 8-10 h dem sonst üblichen Vorgehen mit der Verteilung der Dosis über 5 Tage überlegen zu sein. Ferner wird die Gabe von ASS empfohlen: die ersten zwei Wochen 100 mg/kg/d, später 5 mg/kg/d für weitere 6 Wochen.

Polyarteriitis nodosa (PAN)

Die Polyarteriitis nodosa (PAN) ist nach der neuen CHC-1992-Definition ein selteneres Krankheitsbild, da definitionsgemäß eine Kleingefäßbeteiligung die Diagnose einer PAN ausschließt. So sind sicher viele bisher in der Literatur beschriebene PAN-Fälle vermutlich Patienten mit MPA. Die nicht virus assoziierte PAN wird die prognostischen Kriterien, die im ► **Five Factors Score (FFS)** zusammengefaßt sind, berücksichtigen: Eine höhere Mortalität ist assoziiert mit gastrointestinalen Manifestationen, Proteinurie (>1 g/d), Niereninsuffizienz (> 140 μ mol/l bzw. 1,4 mg/dl), Kardiomyopathie und/oder ZNS-Beteiligung. Bei Fehlen dieser negativen Prognosefaktoren (FFS \leq 1) kann die GC-Monotherapie – so wie meist von französischen Autoren empfohlen – gewagt werden; Voraussetzung ist dann eine noch strengere Überwachung. Finden sich negative Prognosefaktoren (FFS \geq 1) oder erweist sich die Erkrankung unter dieser Therapie als „resistent“, dann empfiehlt sich additiv eine CYC-Bolustherapie (z. B. nach dem AUSTIN-Schema: Tabelle 2). Erst nach Ausschöpfen dieses therapeutischen Procederes wird bei therapierefraktärer Situation das FAUCI-Schema empfohlen; die Indikation zur Plasmapherese wird auch hier zunehmend zurückhaltender gestellt.

Bei der ► **Hepatitis-B-Virus-assoziierten PAN** - die selbst in südlichen Ländern heute sehr selten ist - konnte die Kombinationstherapie mit einem Virustatikum (Vidarabin) oder mit den IFN α zu sehr guten Behandlungsergebnissen (10-Jahres-überlebenszeit: 83%) führen. Das Behandlungsprocedere des größten Zentrums (Paris) orientierte sich an der Aktivität und stoppte zunächst mit GC die hochfloriden Krankheitssituation vor der antiviralen Therapie. Heute wird ► **Vidarabin** zunehmend durch Lamivudin ausgetauscht.

Vaskulitiden großer Gefäße

Riesenzell- (Temporal-) Arteriitis (AT)

Die Riesenzell-(Temporal-)Arteriitis tritt charakteristischerweise im höheren Lebensalter auf und ist häufig (in ca. 50%) mit der Polymyalgia rheumatica (PMR) assoziiert. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, Fieber und polymyalgische Beschwerden. Ophthalmologische Komplikationen treten „nur“ in ca. 1/3 der Patienten

► GC-Monotherapie

► GC-assozierte Morbidität

Bei Visusverlust oder bei zerebrovaskulärem Insult im Rahmen einer perakuten Riesenzell-(Temporal-) Arteriitis muß notfallmäßig mit der intensivierten GC-Monotherapie behandelt werden.

Bei der subakuten AT kann mit niedrigerer Dosis begonnen werden.

ten auf, führen aber dann zu einer Notfallsituation (z. B. ischämische Opticusneuropathie). Zerebrale Zirkulationsstörungen treten eher selten (<7%) auf und sind meist Folge einer Mitbeteiligung extrakranieller Gefäße.

Behandlung zur Remissionsinduktion (inkl. Notfall). Die AT kann ebenso wie andere Vasculitiden einen sehr variablen Verlauf nehmen. Auch wenn sich bei der akuten AT zunächst „nur“ Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen und/oder leichtere Myalgien zeigen (AT ohne Gefäßkomplikationen), sollte unmittelbar mit der klinischen Diagnose (z. B. tastbar verhärtete und schmerzhafte Temporalarterie), d. h. noch vor der histologischen Sicherung der Diagnose, vor dem Hintergrund der drohenden Komplikationen (Erblindung) mit der ► **GC-Monotherapie** (ca. 0,5 mg/kg/d: Prednisolonäquivalent, z.B. ca. 40-50 mg/d, begonnen werden (Tabelle 8).

In diesem Zusammenhang soll auf die ► **GC-assozierte Morbidität** eingegangen werden: GC-bedingte Nebenwirkungen steigen mit der Höhe der Initialdosis, der Häufigkeit der Applikation (mehrfach am Tag) und der Dauer der GC-Therapie (kumulative Dosis). Besonders drastisch ist der Knochenmasseverlust in den ersten 6 Monaten einer GC-Therapie. Insbesondere bei den AT-Patienten, also überwiegend älteren Menschen, sollten simultan bereits mit Beginn der GC-Therapie mitverordnet werden: Kalzium (3x500 mg/d), Vitamin D₃ (1000 E/d) und zumindest initial (bei „Über-Cushingschwellendosis“ sowie bei schwerer Osteoporose) Kalzitonin, bei osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen Bisphosphonat und bei Frauen (auch im höheren Lebensalter) Hormonsubstitution.

Bei bereits eingetretenem Visusverlust (AT mit Komplikationen) oder z.B. dem infolge arteriitischer Verschlüsse der Vertebralarterien und/oder der A. carotis interna entstandenen zerebrovaskulärem Insult im Rahmen einer perakuten Riesenzell-(Temporal-)Arteriitis muß notfallmäßig mit der intensivierten GC-Monotherapie (0,5 mg/kg/dreimal/d) sofort behandelt werden. Dieses aggressivere Behandlungsregime wird in aller Regel für einen kürzeren Zeitraum (1-2 Wochen) beibehalten. Alternativ kann in diesen Situationen auch initial die GC-Megadosistherapie (500 mg Prednisolon/d für 3 Tage) eingesetzt werden (Tabelle 8).

Bei der deutlich weniger schwer verlaufenden subakuten AT, bei der charakteristischerweise der Muskelschmerz der Polymyalgia rheumatica im Vordergrund steht und die AT nur bei entsprechender Aufmerksamkeit (in etwa 1/3 der Fälle) zu beobachten ist, kann angesichts der o. g. Nebenwirkungen mit niedrigerer GC-Dosis (20mg/d) begonnen werden.

Tabelle 8

Remissionsinduktion und -erhaltung mit GC1 bei der Arteriitis temporalis (AT)

	Remissionsinduktion (1.-3. Mon.)	Remissionserhaltung (3.-6. Mon.)	Remissionserhaltung (12.-36. Mon.)
AT ohne Gefäßkomplikationen	50mg/d2 (ca. 0.5 mg/kg) ²	10-15mg/d2	5-10mg/d2
AT mit Gefäßkomplikationen	500 mg 3x2,3 (oder ca. 0.5 mg/kg 3x pro d)	10-15mg/d2	5-10mg/d2

¹Dosisangaben in Prednisolon-Äquivalent. Therapie zur Vermeidung von GC-bedingten Nebenwirkungen s. o.

²„Richtgrößen“; Dosisreduktion s. o.

³=„intensivierte GC-Therapie“

Behandlung zur Remissionserhaltung. Die Mehrzahl der AT-Patienten muß über mehrere Jahre (im Median ca. 2 Jahre) behandelt werden. Die geschilderte Initialtherapie zur Remissionsinduktion wird man – nach klinischem Ansprechen und humoralen Entzündungsparametern – ca. 2-4 Wochen applizieren. Der GC-„Rückzug“ kann nicht schematisch durchgeführt werden, sondern bedarf kontinuierlicher klinischer und labortechnischer (BSG CRP) Kontrollen. Generell kann gesagt werden, daß nach dem genannten Zeitraum (Remissionsinduktionsphase: ca. 4 Wochen) die GC-Dosis bis zu einer Tagesdosis von 30 mg in wöchentlichen Schritten um 10 mg reduziert werden kann. Anschließend wird man in 14-tägigen Abständen (bis zur Cushingschwellendosis) jeweils um weitere 5 mg zurückgehen, sofern das klinische Bild und die Serologie dies erlauben. Hiernach wird – angepaßt an die Klinik und Laborbefunde – in monatlichen Abständen um 1 mg (z. B. mit Decortin H® 1 mg-Tabletten) versucht, die GC-Dosis in den therapeutisch erforderlichen Bereich zu bringen und nach ca. 2 Jahren durch kontinuierliche monatliche Reduktion ganz auszuschleichen. In dieser letzten Therapiephase muß natürlich besonders auf ein Rezidiv der AT geachtet werden, welches durch eine schnellere GC-Reduktion häufig vorprogrammiert ist.

Behandlung bei therapieresistentem/-refraktärem Verlauf. Läßt sich die GC-Medikation nach dem genannten Schema in dem geschilderten Zeitraum nicht in den sog. Cushing-Schwellendosisbereich (ca. 7,5-10 mg Prednisolon-Äquivalent) bringen, dann muß angesichts der GC-Nebenwirkungen eine ► „Kortison-einsparende Therapie“ erwogen werden. Hierfür bieten sich Azathioprin (1-2 mg/kg/d) und „low-dose“-Methotrexat (Cave: eingeschränkte Nierenfunktion) an. Angesichts des höheren Nebenwirkungspotentials von „low-dose“ MTX bei älteren Patienten wird man eine eher niedrigere Dosierung (z. B. 7,5-15 mg/Woche) und – aus Compliance-Gründen – eine parenterale Applikation (i. v.) bevorzugen. Eine additive Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika ist insbesondere bei den älteren Patienten sehr gefährlich und damit obsolet.

Unter einer therapierefraktären AT versteht man das mangelhafte Ansprechen der Behandlungsmaßnahmen mit Persistenz bzw. Progression der Symptomatik trotz hoher GC-Dosis (>20 mg/d) plus „GC-einsparender Maßnahmen“ (AZA; low-dose MTX). Diese Situation muß äußerst sorgfältig abgeklärt sein, bevor außerordentliche Maßnahmen („Eskalationstherapie“) mit hohem Nebenwirkungspotential getroffen werden (= Einleitung des FAUCI-Schemas). Handelt es sich bei dieser Temporalarteriitis um eine Riesenzellarteriitis oder eine vaskulitische Manifestation einer anderen PSV.

Takayasu-Arteritis

Beim M. Takayasu erkranken charakteristischerweise junge Frauen, und es sind neben der Aorta selbst ihre großen Äste und auch die Pulmonalarterien betroffen. Bei dieser obliterierenden Vaskulitis kann es zu dem ► **Aortenbogensyndrom** durch die Stenosen im Abgangsbereich aortennaher großer Gefäße kommen. Wenn auch insgesamt gesehen eine niedrige Mortalitätsrate (10 Jahresüberlebensrate über 90%) angegeben wird, so darf nicht übersehen werden, daß besonders die ► **chronisch rezidivierende Verlaufsform** unter Einbeziehung der Herzkranzgefäße, der kopfversorgenden Gefäße und auch der Nierenarterien als prognostisch ungünstiger bezeichnet werden muß.

Prinzipiell empfiehlt sich die gleiche therapeutische Vorgehensweise (GC) wie bei der Riesenzell-(Temporal-)Arteriitis. In einer offenen Studie konnte gezeigt werden, daß zur GC-Einsparung low-dose Methotrexat (0,3 mg/kg/Woche) effektiv ist. Bei besonders aggressivem Verlauf muß Cyclophosphamid nach dem modifizierten FAUCI-Schema eingesetzt werden.

Eine sehr vereinfachte Übersicht zur „Erhaltungstherapie“ nach Erreichen einer (Partial-)Remission zeigt Tabelle 7.

Ausblick: Zukünftige Therapieprinzipien

Dem Abschnitt „Immunpathogenese“ ist leicht zu entnehmen, daß das Verständnis um die pathophysiologischen Abläufe in der letzten Dekade enorm gewachsen ist. Damit bieten sich auch neue Angriffspunkte für neue Behandlungsprinzipien. Generell werden die „biologics“ zur Verschiebung des immunologischen Gleichgewichts (z. B. Th1 vs. Th2) in absehbarer Zeit z. B. bei den AAV eingesetzt. Bei PSV mit prädominantem proinflammatorischen Zytokin (z. B. TNF α) können humanisierte Antikörper und/oder Rezeptorkonstrukte schon heute in desparaten Situationen eingesetzt werden. Ferner wird weltweit über den Einsatz von antiinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL10) diskutiert. Seit geraumer Zeit steht auch die Stammzell-Therapie in der Diskussion; die ersten Behandlungsversuche lassen aber sicher noch keine allgemeingültigen Schlüsse zu.

Fragen und Antworten zur Erfolgskontrolle

1. Welche Medikamente beinhaltet das sog. „FAUCI-Schema“?

2. Welches sind häufige Therapiekomplicationen unter dem „FAUCI-Schema“?

3. Welche Strategien können die Cyclophosphamid-Toxizität minimieren?

4. Welches sind pauci-immune Vaskulitiden und was charakterisiert sie?

5. Welches sind Immunkomplex-Vaskulitiden und was charakterisiert sie?

Das „FAUCI-Schema“ beinhaltet Glukokortikoide und Cyclophosphamid als tägliche (meist orale) Gabe.

Häufige Therapiekomplicationen unter dem „FAUCI-Schema“ sind schwere Infektionen, Neoplasien, hämorrhagische Zystitis, Ovarialinsuffizienz und Katarakt.

Sinnvolle Strategien sind: ausschließlich morgendliche Einnahmen, ausreichende Trinkmenge, Blasenschutz und Mesna und Limitierung der kumulativen Dosis bzw. zeitlich befristete Therapie (6-12 Monate).

Die Wegenersche Granulomatose, die Mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom sind pauci-immune Vaskulitiden. Sie sind in der Regel ANCA-assoziiert, gehen peripher ohne Komplement-Verbrauch einher, in der Immunhistochemie fehlen Ablagerungen von Immunkomplexen und/oder Komplement.

Die Kryoglobulinämische Vaskulitis (mit oder ohne HCV-Assoziation) ist eine Immunkomplex-Vaskulitis, die durch häufige Hypergammaglobulinämie, positive Autoantikörper (ANA, RF), peripheren Komplement-Verbrauch und immunhistochemischen Nachweis von Immunkomponenten in der Gefäßwand charakterisiert ist.

Literatur

1. Cid MC, Font C, Coll-Vinent B, Grau JM (1998) **Large vessel vasculitides**. *Curr Opin Rheumatol* 10:18-28
2. Fauci AS, Barton H, Katz P, Wolff S (1983) **Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years**. *Ann Intern Med* 98:76-85
3. Gross WL, Reinhold-Keller E, Trabandt A (1997) **Konventionelle Immunsuppression chronisch-entzündlicher Systemerkrankungen**. *Internist* 38:520-531
4. Gross WL (1998) **New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis**. *Curr Op Rheumatol* 11:41-46
5. Guillevin L, Lhote F (1998) **Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis (Review)**. *Arthritis Rheum* 41:2100-2105
6. Hagen EC, deKeizer RJW, Andrassy K, van Boven WPL, Buijn JA, van Es LA, van der Woude FJ (1995) **Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit antithymocyte globulin**. *Clin Nephrol* 43:351-3597. Hoffman GS (1997) **Treatment of Wegener's granulomatosis: time to change the standard of care? (Editorial)**. *Arthritis Rheum* 49:1099-2104
8. Jayne DRW, Lockwood CM (1993) **Pooled immunoglobulin in the management of systemic vasculitis**. In: Gross WLe (ed) *ANCA-associated vasculitides*. Plenum Press, London, pp 469-472
9. Langford CA (1998) **Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: Rheumatologic and renal diseases**. *Ann Intern Med* 128:1021-1028
10. Langford CA (1998) **Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity**. *Ann Intern Med* 12:49-58
11. Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, Hale G, Waldmann H (1993) **Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy**. *LANCET* 341:1620-1622
12. Reinhold-Keller E, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL (1996) **Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease**. *Q J Med* 89:15-23
13. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatee Y, Petit-Phar M, Philippin C, Deforges L (1994) **High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura**. *Ann Intern Med* 120:476-484
14. Schmitt WH, Gross WL (1998) **Vasculitis in the seriously ill patient: diagnostic approaches and therapeutic options in ANCA-associated vasculitis**. *Kidney Int* 53:39-44
15. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS (1995) **An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone**. *Arthritis Rheum* 38:608-613
16. Stegemann CA, Cohen Tervaert JWC, de Jong PE (1996) **Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the prevention of relapse of Wegener's granulomatosis**. *N Engl J Med* 335:16-20
17. Szer IS (1996) **Henoch-Schönlein purpura: when and how to treat**. *J Rheumatol* 23:1661-1665
18. Tatsis E, Müller M, Schnabel A, Reinhold-Keller E, Gross WL (1996) **Treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon-alpha**. *Arthritis Rheum* 39:64
19. Wilke WS, Hoffman GS (1995) **Treatment of corticosteroid resistant giant cell arteritis**. *Rheum Dis Clin North Am* 21:59-71