

Kommentar für Patienten

zur

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

F. Moosig¹, S. Engel², U. Garske² und J. U. Holle¹

1. Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte
2. Vaskulitis-Selbsthilfegruppe der Deutschen Rheuma-Liga.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Frank Moosig

Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte

Kuhberg 5a-7

24534 Neumünster

Einleitung

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat ein Expertengremium beauftragt, erstmals deutschsprachige Leitlinien (LL) für die Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) zu erstellen. Bisher bestanden bereits internationale Leitlinien und Empfehlungen, die jedoch nicht immer einheitlich ausfielen, deutsche Besonderheiten, z.B. im Bereich der Zulassung von Medikamenten nicht berücksichtigten und naturgemäß auch nicht in deutscher Sprache verfasst sind. Zudem ist ein stetiger wissenschaftlicher Fortschritt zu verzeichnen, der regelmäßige Anpassungen erforderlich macht. Die deutsche Leitlinie wurde im Dezember 2017 in der Zeitschrift für Rheumatologie veröffentlicht. Sie richtet sich an Ärzte, hauptsächlich internistische Rheumatologen und Nephrologen, die Patienten mit AAV behandeln. Demnach ist sie inhaltlich und sprachlich für ein Fachpublikum vorgesehen. Daher kann die Lektüre und Interpretation für Patienten und Angehörige, bzw. allgemein für medizinische Laien, erschwert sein. Es ist aber wichtig, dass auch diese Zielgruppe Zugang zu den wesentlichen Empfehlungen erhalten kann, da nur so das heute immer angestrebte „shared decision making“, also die gemeinsame Therapieentscheidung von Patient und Arzt, auf der Grundlage eines Austausches „auf Augenhöhe“ möglich ist. Auf Initiative der Vaskulitisselbsthilfegruppe in der Deutschen Rheuma-Liga wurde daher unter Mitwirkung von Patienten die hier vorliegende kommentierte Patientenfassung der Leitlinie erstellt.

Die vorliegende Leitlinie befasst sich zentral mit den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) bei Erwachsenen. Kindern werden hierin nicht berücksichtigt. Bei den AAV handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die als wesentliches Merkmal eine Entzündung kleiner bis mittelgroßer Blutgefäße aufweisen und bei denen sich häufig Antikörper im Blut nachweisen lassen, die sich gegen Bestandteile bestimmter weißer Blutkörperchen (der Neutrophilen) richtet (ANCA=Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper).

Es werden drei Erkrankungen unterschieden:

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Morbus Wegener oder Wegener'sche Granulomatose)
- Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom)

Auf eine genauere Beschreibung der Krankheitsbilder wird hier verzichtet, da diese in guter Qualität z.B. in den Informationen der Deutschen Rheuma-Liga verfügbar sind.

Die Leitlinie beinhaltet drei übergeordnete Empfehlungen und 21 spezifische Empfehlungen. Darüber hinaus wurden 77 Nebenempfehlungen formuliert. In dieser Patientenversion werden die übergeordneten und die spezifischen Empfehlungen dargestellt. Dabei gehen auch viele der Nebenempfehlungen ein, ohne aber im Detail dargestellt zu werden. Da die verfügbare Datenlage für die drei im Wesentlichen behandelten Krankheiten nicht einheitlich gut ist, sind manche Empfehlungen auf einzelne AAV beschränkt. Diese sind dann in Klammern angegeben. Insbesondere für die seltenste AAV, die EGPA, sind deutlich weniger Daten aus Studien verfügbar. Alle hier getroffenen Aussagen beziehen sich auf den Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie. Ggf. vorhandene neuere Studiendaten werden - wie in der LL selbst auch - nicht berücksichtigt.

Allgemeine Empfehlungen

A. Diagnostik und Therapie der AAV sollten durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum erfolgen, in der Regel koordiniert durch einen internistischen Rheumatologen.

Die AAV sind seltene bis sehr seltene Erkrankungen. Daher werden die meisten Ärzte wenig oder keine Erfahrung in deren Behandlung haben. Ähnlich wie bei

Operationen ist es für Patienten aber von großem Vorteil, wenn die behandelnden Ärzte viele Patienten mit AAV behandeln und so über Erfahrung verfügen. Zudem werden die Ärzte dann eher auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand sein. Als Konsequenz hieraus lässt sich eine etwas weitere Anreise an ein geeignetes Zentrum oft nicht vermeiden, sofern der Gesundheitszustand dies erlaubt. An den meisten Zentren wird die Behandlung durch einen internistischen Rheumatologen koordiniert, der als einziger Arzt des Behandlungsteams nicht auf einzelne Organsysteme spezialisiert ist. Ein Behandlungsteam ist erforderlich, da die AAV in aller Regel zu einer Beteiligung und Schädigung mehrerer Organsysteme führen. Häufig benötigte Fachärzte sind Nierenspezialisten (Nephrologen), HNO-Ärzte, Nervenärzte (Neurologen), Hautärzte (Dermatologen) und Augenärzte (Ophtalmologen). Gelegentlich werden auch Fachärzte für den Verdauungstrakt (Gastroenterologen) und Lungenfachärzte (Pneumologen) benötigt. Selten müssen weitere Spezialisten hinzugezogen werden. Ebenfalls zum Behandlungsteam sollten Röntgenärzte (Radiologen) und Laborexperthen gehören.

Tabelle 1: Empfohlene Basisuntersuchungen für die Erstdiagnostik

Empfohlene Basisuntersuchungen für die Erstdiagnostik
Vollständige körperliche Untersuchung einschl. klinisch neurologischer Untersuchung
Labor inkl. Untersuchung auf ANCA Urinstatus und -sediment
EKG (Elektrokardiogramm), Herzultraschall (Echokardiographie)
Röntgen der Lunge (Röntgen Thorax in 2 Ebenen) Lungenfunktionsuntersuchung
Sonographie des Bauches (Abdomensonographie)
MRT (Magnetresonanztomographie) des Kopfes, mindestens bei Verdacht auf GPA

B. Diagnostische und Therapeutische Entscheidungen sollten unter Einbeziehung der Patienten getroffen werden.

Mittlerweile ist es eine Selbstverständlichkeit, dass Patienten in die Entscheidung über ihre diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einbezogen werden und diese mit ihrem Arzt zusammen nach umfassender Information treffen. Der Arzt sollte dabei dem Patienten die relevanten Informationen über Therapie und diagnostische Möglichkeiten, Alternativen hierzu sowie die jeweiligen Erfolgsaussichten und Risiken zur Verfügung stellen. Darüber hinaus sollten auch die individuellen Wünsche und Bedürfnisse des Patienten ermittelt und berücksichtigt werden. Ein Beispiel hierfür wäre die Frage nach Kinderwunsch, die bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden muss. Diese Vorgehensweise wird heute als „shared decision making“ bezeichnet. Eine solche Vorgehensweise sollte auch und gerade bei schwerwiegenden chronischen Erkrankungen, die über lange Zeit wesentliche Aspekte des Lebens bestimmen, berücksichtigt werden. Obwohl es sich hierbei um einen medizinischen Grundsatz in allen medizinischen Bereichen handelt, hat sich dieses Prinzip noch immer nicht vollständig durchgesetzt und wird daher auch in dieser Leitlinie noch einmal ausdrücklich erwähnt.



Tabelle 2. Erweiterte Diagnostik

Erweiterte Diagnostik zur Abklärung bestimmter Organbeteiligungen	
V.a. Nierenbeteiligung	Weitere Urinuntersuchungen zur Bestimmung der Eiweißausscheidung (Krea-Klearance mit 24h-Proteinurie oder Protein/Kreatinin Ratio) Mikroskopische Untersuchung des Urins auf verformte rote Blutkörperchen (dsymorphe Erythrozyten, Akanthozyten)
V.a. Hautbeteiligung	Hautärztliche Untersuchung, ggf. Biopsie
V.a. Polyneuropathie (Beteiligung der peripheren Nerven)	Neurologische Untersuchung einschl. sog. elektrophysiologischer Untersuchungen, ggf. Nervenbiopsie
V.a. Hirnbeteiligung	MRT des Kopfes, Nervenwasserpunktion (Liquorpunktion)
V.a. Beteiligung von Nase und Nasennebenhöhlen oder Augenhöhle	HNO-ärztliche Untersuchung, ggf. CT zur Erfassung knöcherner Schäden bei GPA
V.a. Augenbeteiligung einschl. Beteiligung der Augenhöhle	MRT des Kopfes Augenärztliche Untersuchung
V.a. Lungenbeteiligung mit Auffälligkeiten in der Röntgenuntersuchung, Bluthusten, unklare Blutarmut	CT des Thorax, ggf. Lungenspiegelung (Bronchoskopie) mit Gewinnung von Spülmaterial zur Untersuchung auf Lungenblutung (bronchoalveoläre Lavage), ggf. Biopsie
V.a. Herzbeteiligung	Echokardiographie, Bestimmung bestimmter Herzmarker (z. B. Troponin), Langzeit-EKG, ggf. Herz-MRT, ggf. Herzkatheteruntersuchung
V.a. Darmbeteiligung	Sonographie des Bauches, Magen- und Darmspiegelung inkl. Biopsie

C. Behandlungsziele sind die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Steigerung beziehungsweise der Erhalt von Lebensqualität.

Hier werden die heute wichtigen Therapieziele formuliert, da das prinzipielle Ziel einer Heilung weiterhin noch nicht erreicht werden kann. Während früher das Überleben ganz im Vordergrund aller Überlegungen stand, rückt mit verbesserten Therapiemöglichkeiten zunehmend auch der Erhalt, beziehungsweise die Wiederherstellung der Lebensqualität in den Vordergrund. Hierzu sollten daher zur Beschreibung der Krankheitssituation nicht nur objektivierbare medizinische Messdaten, sondern auch Selbsteinschätzungen des Patienten regelhaft herangezogen werden.

Spezifische Empfehlungen

1. Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis sollte die notwendige Diagnostik, einschließlich einer ANCA-Testung, rasch erfolgen.

Diese Empfehlung spiegelt die Versorgungsrealität wider, in der häufig auch heute noch ein erheblicher zeitlicher Verzug zwischen Beginn der Erkrankung mit ersten Symptomen und der Diagnosestellung mit Einleitung der Therapie liegt. Da es hier um Vorgänge geht, die zum Teil in kurzer Zeit zu erheblichen Organschädigungen führen können, sind eine rasche Diagnosesicherung und ein rascher Behandlungsbeginn erforderlich. Die ANCA-Testung wird hierbei besonders erwähnt, da diese einerseits nicht in allen Laboren zeitnah durchgeführt werden kann, andererseits wegen der hohen Aussagekraft aber großen Einfluss auf das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen hat. ANCA (=Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper) sind Eiweiße, die bei Erkrankten gebildet werden und sich gegen körpereigene Strukturen, in diesem konkreten Fall Bestandteile weißer Blutkörperchen, richten. Man spricht daher von sogenannten Autoantikörpern (Auto = selbst). ANCA finden sich nur vergleichsweise selten bei Gesunden oder bei ande-

ren Krankheiten, so dass der Nachweis einen starken Hinweis auf das Vorliegen einer AAV gibt. Als spezifisch gilt für die AAV der Nachweis von ANCA, die sich gegen das Neutrophilenprotein Proteinase 3 (PR3-ANCA) und das Neutrophilenprotein Myeloperoxidase (MPO-ANCA) richten. Dabei sind PR3-ANCA insbesondere mit der GPA, MPO-ANCA mit der MPA und EGPA assoziiert. PR3-ANCA und MPO-ANCA werden mittels eines Labortests nachgewiesen, der ELISA heißt. Zumeist wird zunächst ein Suchtest durchgeführt (IFT); wenn dieser positiv ist, wird ein ELISA durchgeführt. Ein fehlender Nachweis eines ANCA schließt die Diagnose einer AAV allerdings nicht aus: Patienten mit EGPA sind zu ca. 60% ANCA-negativ und Patienten in der sog. lokalisierten Phase der GPA, in der ein isolierter Befall des HNO-Trakts und/oder eine granulomatöse Lungenbeteiligung vorliegen, sind oft ANCA-negativ. Die ANCA-Werte steigen bei einem Rezidiv oft an; ein alleiniger Anstieg des ANCA (ohne Hinweise auf eine Krankheitsaktivität) sollte beobachtet werden, aber nicht zu einer Änderung der Therapie führen.

2. Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden.

Die Symptome und Untersuchungsbefunde lassen nicht immer eine zweifelsfreie Diagnose zu. Oft reichen diese nur für eine Eingrenzung möglicher Diagnosen aus. Die größte diagnostische Sicherheit liefert oft eine Gewebeuntersuchung durch den Pathologen. Hierzu muss Gewebe aus einem Organ entnommen werden, das mit hoher Wahrscheinlichkeit betroffen ist. Dies nennt man Biopsie. Häufig wird eine Biopsie der Nieren vorgenommen, sofern Urin- und Blutbefunde auf eine Entzündung hindeuten. Neben einer Beschreibung des Entzündungsvorganges, die häufig zur richtigen Diagnose beiträgt, kann hierüber teilweise auch eine Aussage zur Prognose getroffen werden. Bei der GPA wird oft auch aus der Nasenschleimhaut eine Gewebeprobe entnommen. Hier finden sich seltener beweisende oft aber hinweisende Veränderungen. Auch andere Organe, wie z.B. die Haut oder die Niere, können biopsiert werden. Je nach Organ unterscheidet sich das Risiko der Biopsie, die naturgemäß mit einer künstlichen Verletzung einhergeht. Patienten sollten sich in ihrem konkreten Einzelfall den zusätzlichen Nutzen

der Biopsie und auch das damit verbundene Risiko erläutern lassen. Durch die Biopsie sollte der Beginn einer Therapie, auf der Grundlage der ohne Biopsie wahrscheinlichsten Diagnose, nicht verzögert werden. Die Gewebeprobe ist auch nach einigen Tagen einer Therapie, z.B. mit Kortison, noch aussagekräftig.

3. Entsprechend der klinischen Symptomatik sollten eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erfolgen.

In der Steuerung der Therapie wird angestrebt, so intensiv wie nötig, aber auch nicht stärker als notwendig, zu behandeln. Bei einer nicht ausreichenden Therapie drohen vermeidbare Organschäden, bei einer zu intensiven Therapie hingegen unnötige Nebenwirkungen der Medikamente. Um hier individuell die richtige Medikation bestimmen zu können, ist es daher wichtig festzustellen, welche Organe in welchem Ausmaß von der Vaskulitis betroffen sind. Da AAV praktisch alle Organe betreffen können, ist in der Regel eine umfassende Diagnostik erforderlich. Nicht alle Organbeteiligungen machen sich für Patienten unmittelbar bemerkbar. So kann beispielsweise eine Entzündung der Nieren oft lange Zeit unbemerkt verlaufen, da sie zumeist schmerzfrei ist.

4. Die Stadien- und Aktivitätsbestimmungen sollten regelmäßig wiederholt werden, wobei im Verlauf auch chronische Langzeitschäden erfasst werden sollten.

Wie unter 3. dargestellt, wird die Therapie an die Aktivität und Ausbreitung der Erkrankung angepasst. Diese ändert sich aber im Laufe der Zeit, einerseits durch die Behandlung, andererseits aber auch durch den natürlichen Verlauf der Krankheit. So können durch Medikamente Zustände ohne Krankheitsaktivität (=Remission) erreicht werden, andererseits treten aber auch Schübe der Erkrankungen auf, d.h. es kommt spontan zu einer Zunahme der Aktivität (=Rezidiv). Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Überprüfung der Situation sinnvoll. Welche Untersuchungen dabei in welchen Abständen erfolgen sollten, muss individuell festgelegt werden. So kann z.B. bei langjähriger Remission ein längeres Intervall als zu Beginn der Erkrankung gewählt werden. Hierbei ist es zudem wichtig,

zwischen Einschränkungen von Organfunktionen zu unterscheiden, die durch noch vorhandene Entzündung zu erklären sind, und solchen, die als nicht mehr änderbare Langzeitfolgen („Narben“) zustande kommen. Hierfür ist insbesondere die Nierenfunktion ein gutes Beispiel. Diese kann bei aktiver Vaskulitis der Niere vermindert sein, aber auch durch eine schon vorangeschrittene Vernarbung, also durch einen chronischen Organschaden. In ersterem Fall kann durch Therapie eine Verbesserung erreicht werden, während das Narbenstadium keiner solchen Besserung zugänglich ist.

Eine strukturierte Erfassung von Stadien, Aktivität und Schäden (englisch: damage) dient aber nicht nur dem einzelnen Patienten zur optimalen Steuerung seiner Therapie, sondern hat darüber hinaus auch den Zweck, Daten unterschiedlicher Zentren für wissenschaftliche Zwecke vergleichbar zu machen. Dies ermöglicht z.B. die Zusammenfassung in Registern. Diese Art der Forschung ist besonders bei seltenen Erkrankungen wichtig.

5. In organ- oder lebensbedrohlichen Erkrankungsstadien soll eine Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (alle AAV) oder Rituximab (GPA, MPA) erfolgen.

Mit Einführung der Cyclophosphamid-Therapie in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts verbesserte sich die Prognose der AAV dramatisch. Die früher häufig in kurzer Zeit tödlich verlaufenden Erkrankungen konnten hiermit überwiegend in einen chronischen Verlauf überführt werden.

Als problematisch stellte sich hierbei jedoch die relativ hohe Toxizität (Giftigkeit) dieser Therapie heraus, die ihrerseits zum Teil zu schwerwiegenden Schädigungen, zum Beispiel zu bösartigen Bluterkrankungen (Leukämie) oder Blasenkrebs, führen kann. Die weiteren Bemühungen in klinischen Studien waren daher darauf ausgerichtet, bei gleich guter Wirksamkeit besser verträgliche Therapien zu finden.

Zunächst konnte gezeigt werden, dass eine intravenöse Applikation des Cyclophosphamids der intensiveren und somit giftigeren oralen Dauertherapie (Tablettenform) für die Induktion der Remission in etwa gleichwertig ist. Später wurden auch neue Medikamente im Vergleich zu Cyclophosphamid untersucht. Hier konnte insbesondere mit Rituximab, einem Medikament, das als sog. Biologikum ein

Eiweiß ist und der Struktur nach ein sog. Antikörper ist, eine gleich effektive Therapieform gefunden werden. Nach heutigem Erkenntnisstand sind beide Therapieformen in etwa gleichwertig, wobei in bestimmten Situationen der einen oder anderen Therapie der Vorzug gegeben wird. Dies ist auch stark von der Präferenz des Patienten abhängig. Ein Beispiel für Patienten, bei denen tendenziell Rituximab bevorzugt eingesetzt wird, sind junge Patienten bei denen der Erhalt der Zeugungsfähigkeit, beziehungsweise Fruchtbarkeit von Bedeutung ist, die unter Cyclophosphamid beeinträchtigt werden kann.

Cyclophosphamid wird intravenös verabreicht. Die individuelle Dosis richtet sich nach dem Alter des Patienten und seiner Nierenfunktion. In der Regel erhält der Patient 6 Infusionen im Abstand von 2-3 Wochen. Die ersten 3 Infusionen werden oft in einem zweiwöchigen Intervall, die Folgeinfusionen dann in einem Abstand von je drei Wochen verabreicht. Es wird empfohlen, unter Cyclophosphamid das Blasenschutzmedikament Mesna zu verabreichen, um das Risiko eines Blasenkrebses zu senken. Parallel erhält der Patient zur Infusion auch Medikamente zur besseren Verträglichkeit bzw. gegen Übelkeit. Cyclophosphamid ist nach der Fachinformation nur für die GPA zugelassen, wobei die Datenlage für die MPA ähnlich und für die EGPA relativ gut ist, so dass das Medikament in der klinischen Routine häufig eingesetzt wird.

Rituximab wird nach einem festen Dosisprotokoll zur Induktion einer Remission verabreicht. Die Dosis pro Infusion beträgt 375 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche. Die Infusion wird viermal im Abstand von je einer Woche verabreicht. Rituximab ist für die GPA und MPA zur Induktion einer Remission zugelassen, nicht jedoch für die EGPA. Bei der EGPA wird daher in der Regel Cyclophosphamid eingesetzt.

6. Die Induktionstherapie sollte initial hoch dosierte Glukokortikoide enthalten (1 mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent pro Tag, maximal 80 mg)

Immunsuppressive Medikamente wie Cyclophosphamid, Rituximab oder auch Methotrexat benötigen einige Zeit, bis sie ihre volle Wirkung entfalten. Je nach Medikament kann dies Tage bis Wochen in Anspruch nehmen. Da bei hoher Krank-

heitsaktivität mit bleibenden Schädigungen von Organen zu rechnen ist, wird jedoch eine rasche Reduktion der entzündlichen Aktivität benötigt. Diese lässt sich in der Regel effektiv durch den Einsatz von Glukokortikoiden ("Kortison") erreichen, sodass diese Medikamente trotz des bekannten, ausgeprägten Nebenwirkungsprofils unverändert wichtiger Bestandteil der Therapie sind. Üblich ist es, rasch nach Beginn der hochdosierten Glukokortikoidtherapie mit dem Kortisonabbau nach einem Reduktionsschema zu beginnen. Es wird angestrebt nach 3-monatiger Therapie eine Prednisolondosis von 7,5 mg pro Tag oder weniger erreicht zu haben, wobei davon gelegentlich auch individuell abgewichen werden muss. Bei besonders schwerwiegenden Verläufen werden gelegentlich auch noch höherdosierte Glukokortikoidpulse verabreicht, wobei deren Nutzen durch klinische Studien nur unzureichend belegt ist.

7. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis soll eine Plasmaseparationsbehandlung erwogen werden.

Insbesondere bei GPA und MPA geht man davon aus, dass die Autoantikörper, also die ANCA, eine direkt krankmachende Wirkung aufweisen. Es wurden daher Studien durchgeführt, die bei besonders schwer erkrankten Patienten mit einem (drohenden) Versagen der Nierenfunktion zusätzlich zur oben genannten medikamentösen Therapie eine Blutwäsche durch Austausch des Blutplasmas untersuchten. Als Blutplasma wird der Teil des Blutes, der nicht aus den Blutzellen besteht, bezeichnet. Auch wenn eine ganz abschließende Beurteilung dieses Therapieverfahrens derzeit noch nicht möglich ist, weisen die verfügbaren Informationen auf eine höhere Rate an dialysefreien Patienten durch zusätzliche Plasmaseparation, wenigstens im kurzfristigen Verlauf, hin. Ergebnisse größerer Studien, die diese Frage endgültig klären sollen, stehen noch aus. Ein Plasmaaustausch wird in der Regel mehrfach (3 bis 5 mal) über einen Dialysekatheter durchgeführt. Im Unterschied zur Dialyse werden hierbei jedoch nicht nur Substrate (Stoffwechselprodukte) aus dem Blut gefiltert, sondern der nicht zelluläre Bestandteil gegen Spenderplasma ausgetauscht.

8. Bei fehlender Lebens- oder Organfunktion-bedrohender Manifestation der AAV soll eine Remissionsinduktion mit Glukokortikoiden und Methotrexat erwogen werden.

Auch bei den AAV gibt es zum Teil mildere Krankheitsverläufe, bei denen bei Erstdiagnose der Erkrankung keine gravierende Organbeteiligung nachweisbar ist. In solchen Fällen ist eine intensive medikamentöse Behandlung, die naturgemäß auch mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen einhergeht, nicht unbedingt erforderlich. Hier kann auch mit weniger stark wirksamen Medikamenten, insbesondere mit Methotrexat, behandelt werden.

9. Nach Erreichen einer Remission, üblicherweise 3 bis 4 Monate nach Beginn einer Remissionsinduktion, soll eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie erfolgen.

Die AAV neigen stark zu Rezidiven und erfordern daher auch nach Erreichen einer Remission eine längerfristige Therapie, da hierdurch das Rezidivrisiko gesenkt werden kann. Nach Einführung der Cyclophosphamidtherapie wurde dies zunächst durch einen dauerhaften Einsatz dieses Medikamentes erreicht. Da hohe Gesamtdosen von Cyclophosphamid aber mit erheblichen unerwünschten Wirkungen verbunden sein, können wurde nach besser verträglichen Alternativen gesucht. Heutige Konzepte sehen zunächst eine intensive Therapie zum Erreichen einer Remission (=Induktion), gefolgt von potentiell weniger problematischen Medikamenten zum Remissionserhalt vor.

10. Methotrexat und Azathioprin sollten als gleichwertig potente Medikamente der ersten Wahl zum Remissionserhalt eingesetzt werden.

In einer großen Untersuchung wurde nachgewiesen, dass eine Erhaltungstherapie mit Methotrexat ebenso effektiv ist wie mit Azathioprin. Noch frühere Studien zeigten, dass man eine dauerhafte und damit stark nebenwirkungsbelastete The-

rapie mit Cyclophosphamid nach Erreichen einer Remission durch Azathioprin ersetzen kann. Eine weitere Studie zeigte, dass Azathioprin und MTX in ihrer Effektivität bezüglich des Erhalts der Remission als gleichwertig zu betrachten sind. Diese beiden Medikamente gelten seither als erste Wahl zum Remissionserhalt, auch wenn sie formal für diese Indikation nicht zugelassen sind. Welches der beiden im Einzelfall eingesetzt wird, hängt u.a. von den Begleitumständen ab. Z.B. kann Methotrexat bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden. Darüber hinaus wird natürlich auch die Präferenz des Patienten und des Arztes in die Entscheidung einbezogen. MTX wird in der Regel einmal pro Woche unter die Haut gespritzt und kann auch oral (in Tablettenform) verabreicht werden. Die empfohlene MTX-Dosis pro Woche beträgt 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Wenn ein Patient MTX erhält, so muss zur besseren Verträglichkeit Folsäure (5-10 mg als Tablette) am Tag nach MTX eingenommen werden. Azathioprin muss täglich in Tablettenform genommen werden. Die übliche Dosis beträgt 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

11. Ein Remissionserhalt mit Rituximab 500mg i.v. halbjährlich soll erwogen werden, wenn die Mittel der ersten Wahl wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Therapieversagen nicht eingesetzt werden können.

Daten einer französischen Studie zufolge ist eine Erhaltungstherapie auch mit Rituximab bei GPA und MPA möglich und effektiv. Weiteren Daten bestätigen diesen Befund. Die Studien reichen aber noch nicht aus, um diese Medikation in den Empfehlungen vor die gut untersuchten Standardmedikamente zu stellen. Insbesondere muss noch besser erforscht werden, ob eine Erhaltungstherapie mit Rituximab auch dann gut funktioniert, wenn die Induktionstherapie zuvor ebenfalls mit Rituximab erfolgt ist. Rituximab ist zur Remissionserhaltung in der Dosis von 500 mg i.v. halbjährlich noch nicht zugelassen.

12. Die remissionserhaltende Therapie sollte bei fehlenden Kontraindikationen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach Erreichen der Remission fortgeführt werden.

Auch die Frage nach der notwendigen Dauer einer Erhaltungstherapie lässt sich nicht auf der Grundlage von Studien beantworten, da solche Daten nicht vorliegen und wegen der langen Studiendauer, die zur Beantwortung benötigt würden, auch in absehbarer Zeit nicht ausreichend vorliegen werden. Einige Faktoren konnten jedoch ermittelt werden, die mit einem größeren Risiko für Rezidive verbunden sind. Dies sind hauptsächlich die Diagnose einer GPA, der Nachweis eines PR3-ANCA, der anhaltende Nachweis von ANCA nach der Induktionstherapie, ein Anstieg des ANCA-Titers, eine vollständige Beendigung einer Kortisoneinnahme und eine Verringerung der immunsuppressiven Medikamente neben anderen Faktoren. Dennoch ist weiterhin eine zuverlässige Vorhersage von Rezidiven nicht möglich. In der Regel wird daher der Patient zusammen mit seinem Arzt über ein Absetzen oder eine Verringerung der Erhaltungstherapie im Verlauf immer wieder neu entscheiden, wobei neben der Einschätzung des Rezidivrisikos auch die Verträglichkeit der Medikamente, das Wohlbefinden des Patienten mit diesen Medikamenten und evtl. auch die Schwere der initialen Erkrankung berücksichtigt werden. Auch hier spielt die Vaskulitiserfahrung des Arztes eine große Rolle.

13. Bei primärer Cyclophosphamid-refraktärer Erkrankung sollte Rituximab eingesetzt werden.

Und

14. Bei primärer Rituximab-refraktärer Erkrankung sollte Cyclophosphamid eingesetzt werden.

Sofern die primäre Therapie ausreichend dosiert und ausreichend lange durchgeführt nicht zum Therapieerfolg führt, ist es sinnvoll, das Therapieprinzip zu wechseln. Diese Vorgehensweise wird bei Versagen von Cyclophosphamid zumindest von Daten aus Fallserien gestützt. Umgekehrt liegen Informationen für Patienten mit primärem Versagen von Rituximab kaum vor. Auch aus Mangel an Alternativen erscheint jedoch der jeweilige Wechsel des Medikamentes plausibel. Sofern die Therapie mit Cyclophosphamid als Infusionsbehandlung durchgeführt wurde, besteht hier auch die Möglichkeit eines Wechsels zur stärker wirksamen, aber auch komplikationsträchtigeren Tablettentherapie.

15. Patienten mit refraktärer AAV sollten grundsätzlich an einem oder in enger Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum behandelt werden, um Therapiealternativen zu prüfen oder den Einschluss in klinische Studien zu ermöglichen.

Wegen der Seltenheit der AAV sind Studiendaten im Vergleich zu häufigen Krankheiten nur begrenzt verfügbar, da es schwierig ist, eine ausreichende Fallzahl hierfür zu erreichen. Dieses Problem verschärft sich bei Patienten mit einer refraktären Erkrankung, da diese Situation (glücklicherweise) noch seltener eintritt. Zur Einschätzung der Lage und für die Wahl der bestmöglichen Therapie ist daher das Erfahrungswissen der Behandler wichtig und noch bedeutsamer als z.B. in der Standardsituation einer Ersterkrankung. Um perspektivisch auch hier zu einer besseren Datenlage zu kommen, wäre es sinnvoll, Patienten konsequent die Teilnahme an Studien zu ermöglichen oder ihren Behandlungsverlauf in einem Register zu dokumentieren. Beides wird naturgemäß eher an einem erfahrenen Zentrum möglich sein.

16. Bei einem Rezidiv mit organbedrohender Manifestation (Major-Rezidiv) soll eine erneute Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (MPA, GPA, EGPA) oder Rituximab (GPA, MPA), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden, durchgeführt werden.

Ein schweres Rezidiv soll dieser Empfehlung nach genauso behandelt werden wie eine Neuerkrankung. Diese Empfehlung spiegelt wieder, dass in den Therapiestudien zumeist sowohl Patienten mit neuer Erkrankung als auch solche mit einem schweren Rezidiv eingeschlossen wurden. Daten aus kontrollierten Studien mit Rituximab liegen nur für die GPA und MPA, nicht aber für die EGPA, vor, und eine Zulassung besteht auch nur für MPA und GPA. Wie in Empfehlung 17. dargestellt, wird bei der Auswahl die früher durchgeführte Therapie u.U. berücksichtigt. Vereinfacht gesagt, kann nach einer früheren Rituximabtherapie diese wiederholt

werden, während nach einer Cyclophosphamidtherapie eher Rituximab eingesetzt werden soll.

17. Bei rezidivierender Erkrankung mit vorangegangener Remissionsinduktion durch Cyclophosphamid sollte Rituximab eingesetzt werden (GPA, MPA).

Die Studien, die zur Zulassung von Rituximab für die Behandlung der AAV (GPA, MPA) geführt haben, schlossen neben erstmals Erkrankten auch Patienten mit einem schweren Rezidiv ein. Hierbei zeigte sich, dass gerade diese Patienten ein besseres Therapieansprechen auf Rituximab aufwiesen, als bei erneuter Behandlung mit Cyclophosphamid. Dies sollte daher in der genannten Situation bevorzugt werden.

18. Rezidive ohne organbedrohende Manifestationen sollten durch eine vorübergehende Dosiserhöhung der GC und eine Dosiserhöhung der remissionserhaltenden Therapie behandelt werden.

„Kleinere“ Rezidive erfordern in der Regel keine erneute stark wirksame Therapie. Hier reicht es häufig aus, die bestehende Erhaltungstherapie in der Dosis anzupassen, sofern die individuelle Höchstdosis noch nicht eingesetzt wurde. Andernfalls kann auch von einer Art der Erhaltungstherapie zu einer anderen, also z.B. von Methotrexat zu Azathioprin, umgestellt werden. Da solche Änderungen nicht sofort wirksam werden, wird zumeist vorübergehend, als schnell wirksame Maßnahme, die Kortisondosis (richtiger: Glukokortikoide (GC), als Medikamentenname zumeist Prednisolon) gesteigert. Dies ist zumeist wirksam und kann in Einzelfällen auch als einzige Maßnahme durchgeführt werden. Sofern nur ein kurzer „Kortisonstoß“ durchgeführt wird, besteht allerdings ein höheres Risiko für weitere Rezidive. Es wird daher spätestens beim zweiten Rezidiv auch eine Anpassung der Erhaltungsmedikation empfohlen.

19. Während der gesamten Behandlung sollten individuelle supportive Maßnahmen durchgeführt und die Behandlung von Komorbiditäten optimiert werden.

Bei vielen Patienten bestehen neben der AAV weitere Erkrankungen, also sogenannte „Komorbiditäten“. Diese müssen bei der Therapie berücksichtigt werden und spielen für die Auswahl der Medikamente und Dosierungen eine große Rolle. Solche vorbestehenden Erkrankungen können u.U. durch die Vaskulitistherapie weiter verschlechtert werden. Beispielsweise kann ein Bluthochdruck durch den Einsatz von Kortison verschlechtert werden und bedarf dann einer angepassten Medikation. Ähnlich verhält es sich bei bestehender Zuckerkrankheit, bei der die Blutzuckerwerte durch eine Kortisontherapie ebenfalls ansteigen können.

Die AAV-Therapie selbst bringt oftmals aber auch neue Probleme mit sich, die berücksichtigt und beherrscht werden müssen. Praktisch alle Therapien sind mit einer gesteigerten Neigung zu Infektionen, also einer Abwehrschwäche, verbunden. Die Akutsterblichkeit bei schwerer AAV ist heute bereits stärker durch Infektionen als durch die Erkrankungen selbst geprägt. Bei einigen Therapien werden daher vorbeugend Medikamente eingesetzt, um Infektionen oder andere Komplikationen zu vermeiden. Hierbei handelt es sich insbesondere um die sog. Prophylaxe vor einer Pneumocystisinfektion mit dem Antibiotikum Cotrimoxazol, das verabreicht wird, wenn die Patienten eine hohe Kortisondosis in Verbindung mit den Medikamenten Cyclophosphamid oder Rituximab erhalten. Es wird dazu geraten, die nach den üblichen Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und DGRh empfohlenen Impfungen durchführen zu lassen. Zu beachten ist, dass Lebendimpfstoffe kontraindiziert sind.

Patienten unter Cyclophosphamid erhalten zum Blasenschutz das Medikament Mesna, um das Risiko für Blasenkrebs zu reduzieren. Die zumeist unvermeidbare Kortisontherapie führt regelhaft zu unerwünschten Wirkungen, z.B. einer Begünstigung von Osteoporose. Auch dies muss überwacht und vorbeugend behandelt werden (Knochendichtemessung, Osteoporoseschutz mit Vitamin D). Bei hohen Kortisondosen wird zumeist auch ein Magenschutzpräparat verabreicht.

Diese Therapien werden als sogenannte supportive, also unterstützende Maßnahmen zusammengefasst. Hierzu würde bei entsprechender Symptomatik auch eine Schmerztherapie gehören.

Zusätzlich ist darauf zu achten, dass die erforderlichen Laborkontrollen zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und zur Kontrolle der Medikamentenverträglichkeit bzw. zum Ausschluss von Medikamentennebenwirkungen (z. B. Leberwertanstieg, Abfall der Leukozytenzahlen) nach den Vorgaben des behandelnden Arztes durchgeführt werden.

Tabelle 3. Unterstützende Therapie.

Unterstützende Therapiemaßnahmen bei AAV	
Allgemein Unter Immunsuppression	Laborkontrollen gemäß Informationsblättern der DGRh
Unter Glukokortikoidtherapie	Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D Magenschutz mit einem Protonenpumpenhemmer bei hohen GC-dosen Kontrolle von Blutdruck und Blutzucker unter hohen GC-dosen Ggf. Knochendichtemessung
Unter Cyclophosphamid- oder Rituximab- therapie (Remissionsinduktion)	Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> mit Cotrimoxazol
Unter Cyclophosphamidtherapie	Blasenschutz mit Mesna (Uromitexan)
Impfungen	Keine Lebendimpfstoffe unter Immunsuppression Durchführung der Impfungen gemäß Empfehlungen der DGRh bzw. STIKO
Herz-Kreislaferkrankungen	Kontrolle und Einstellung von Herz-Kreislaufisriefaktoren wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus

20. Patienten sollten über Krankheitsbilder und Therapien informiert und geschult werden.

Wie schon bei den übergeordneten Prinzipien dargestellt, werden Therapieentscheidungen heute gemeinsam mit dem Patienten getroffen. Dies setzt selbstverständlich voraus, dass der Patient ausreichend über das Krankheitsbild, Therapiemöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen und auch die individuellen Befunde informiert wird. Neben den zentral notwendigen Gesprächen mit den behandelnden Ärzten sind hier auch Schulungen in Gruppen sinnvoll. Wie bei anderen Erkrankungen konnte auch für die AAV gezeigt werden, dass Schulung zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Da Ärzte über seltene Erkrankungen oftmals nicht gut informiert sind (und dies bei der Vielzahl an Erkrankungen auch nicht immer sein können), ist es umso wichtiger, dass die Patienten selbst über mögliche Symptome und auch Therapienebenwirkungen unterrichtet sind, um eine entsprechende Reaktion hierauf zu ermöglichen oder auch einzufordern. Ein weiterer Effekt ist, dass geschulte Patienten sich zumeist besser an die gemeinsam vereinbarten Behandlungspläne halten, also z.B. Kontrollen regelmäßiger wahrnehmen und Medikamente zuverlässiger einnehmen, weil sie die Zusammenhänge und den Nutzen hiervon besser verstehen.

21. Patienten sollten auf bestehende Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

Das Prinzip der Selbsthilfe ist bei vielen Erkrankungen etabliert. Wissenschaftliche Belege darüber, ob Selbsthilfe einen positiven Beitrag zur Lebensqualität und Krankheitsbewältigung leistet, liegen auf dem Gebiet der AAV nicht vor. Dennoch erscheint es mehr als plausibel, dass der Austausch mit anderen Betroffenen für viele Patienten sehr hilfreich und unterstützend sein kann. Da die AAV seltene Krankheiten sind, ist der Hinweis auf eventuell vorhandene lokale Selbsthilfegruppen besonders wichtig, weil die Wahrscheinlichkeit, Patienten mit diesen Erkrankungen „zufällig“ zu treffen, gering ist.



Glossar

Antikörper	Eiweißstoffe, auch Immunglobuline genannt, die von bestimmten Immunzellen, sog. Plasmazellen, als Immunreaktion auf Fremdstoffe (Antigene), also insbesondere Keime, gebildet werden. Sie dienen der Infektabwehr.
Autoantikörper	Antikörper, die sich gegen körpereigene Strukturen richten.
Biologikatherapie	Biotechnologisch hergestellte Eiweißsubstanzen, die Antikörper oder Antikörperkonstrukte darstellen, und gegen bestimmte Entzündungsbotenstoffe gerichtet sind, die im Rahmen von Autoimmunerkrankungen vermehrt durch Immunzellen produziert werden. Die Biologikatherapie macht diese Entzündungsbotenstoffe unschädlich, so dass der Botenstoff für die Unterhaltung der Autoimmunerkrankung nicht mehr zur Verfügung steht.
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zur feingeweblichen Untersuchung.
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.
ELISA	Englische Abkürzung für „Enzyme-linked immunosorbent Assay“. Laborverfahren, das angewendet wird, um das Serum eines Patienten auf das Vorhandensein und die Konzentration von PR3-ANCA und MPO-ANCA zu untersuchen.



Granulom	Vom lateinischen „granulum“= Körnchen. Knötchenartige Entzündungsreaktion mit einem bestimmten feingeweblichen Aufbau, das im Rahmen einer Immunreaktion im Körper gebildet wird. Granulome können im Rahmen von Infektionskrankheiten zur Infektabwehr gebildet werden, oder aber auch bei Autoimmunerkrankungen. Die granulomatöse Entzündung spielt bei der GPA eine Rolle. Hier können Entzündungsknötchen in den Nasennebenhöhlen, der Augenhöhle und der Lunge auftreten.
IFT	IFT steht für „Immunfluoreszenztest“. Suchtest auf ANCA. Ist der IFT positiv, so muss ein Bestätigungstest in Form eines ELISA durchgeführt werden, der auch auf PR3 und MPA untersucht.
Immunsuppression	Medikamentöse Therapie, die das Immunsystem unterdrückt und für Autoimmunerkrankungen angewendet wird.
Kortison	<p>Der Begriff Kortison wird häufig (auch in diesem Text) als Synonym für Glukokortikoide, zumeist mit dem Wirkstoffnamen Prednisolon, verwandt. Strenggenommen ist das nicht richtig, da es unterschiedliche sogenannte Kortikoide, also Hormone aus der Nebennierenrinde gibt, die auch ganz unterschiedliche Wirkungen im Körper entfalten und durch die verschiedensten synthetischen Medikamente ersetzt werden.</p> <p>ANCA (Anti-Neutrophilen-Zytoplasmatischer Antikörper): Autoantikörper, der sich gegen bestimmte Bestandteile (PR3 = Proteinase 3 oder MPO= Myeloperoxidase) weißer Blutkörperchen richtet.</p>



Leitlinie	<p>Eine medizinische Leitlinie gibt auf der Grundlage verfügbarer wissenschaftlicher Information (und wo nicht verfügbar, auch von Expertenmeinungen) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen, die den Patienten und Behandlern die Entscheidungsfindung erleichtern sollen. Anders als bei Richtlinien sind diese aber nicht bindend, und es kann hiervon in begründeten Fällen auch abgewichen werden.</p>
refraktär	<p>Unter „refraktär“ versteht man eine anhaltende Krankheitsaktivität trotz durchgeführter Therapie, also ein Nicht-Ansprechen auf die Medikation.</p> <p>Induktion: Die Induktion bezeichnet die Phase der Therapie, in der ausgehend von hoher Krankheitsaktivität durch intensive Therapie eine starke Reduktion der Aktivität bis hin zur Remission angestrebt wird. Von der Induktionsphase abgegrenzt wird die Phase der sogenannten Erhaltungstherapie.</p>
Remission	<p>Eine Remission bedeutet grundsätzlich Abwesenheit jeder Krankheitsaktivität. Manche Definitionen der Remission berücksichtigen auch die medikamentöse Therapie, insofern also dass zum Beispiel bei Prednisolondosen von mehr als 7,5 mg/Tag trotz fehlender Zeichen von Krankheitsaktivität nicht von einer Remission gesprochen werden kann. Hier sind jedoch nicht alle verwendeten Definitionen einheitlich.</p>
Rezidiv	<p>Ein Rezidiv bezeichnet ein Wiederauftreten von Krankheitsaktivität.</p>



STIKO

Abkürzung für „Ständige Impfkommission“ des Robert-Koch Instituts. Diese Impfkommission veröffentlicht regelmäßig, zumeist einmal jährlich, Impfempfehlungen.