

Innere Medizin 2022 · 63:947–960
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01386-w>
Angenommen: 5. Juli 2022
Online publiziert: 2. August 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Wissenschaftliche Leitung

G. Hasenfuß, Göttingen
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
N. Jung, Köln
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg



CME

Zertifizierte Fortbildung

ANCA-assoziierte Vaskulitis

Marco L. Krasselt¹ · Julia U. Holle^{2,3}

¹ Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

² Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Neumünster, Deutschland

³ Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Kiel, Deutschland

Zusammenfassung

Die mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitiden (AAV) sind rheumatologische Systemerkrankungen, die mit einer Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße einhergehen. Es werden drei Formen unterschieden: die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Typische Organmanifestationen bei GPA und MPA sind Lungen- und Nierenbeteiligung, bei der EGPA bestehen in der Regel Asthma sowie eine Nasennebenhöhlen- und Lungenbeteiligung, in höherer Frequenz treten auch Herz- und Nervenbeteiligungen auf. Die Remissionsinduktion der organbedrohenden Erkrankung erfolgt in der Regel mit Cyclophosphamid oder Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden; als remissionserhaltende Optionen stehen in erster Linie Rituximab sowie Methotrexat und Azathioprin in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Kleingefäßvaskulitis · Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper · Granulomatose mit Polyangiitis · Mikroskopische Polyangiitis · Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die typischen Manifestationen der einzelnen ANCA-assoziierten Vaskulitiden.
- können Sie die notwendigen diagnostischen Maßnahmen einschließlich der erforderlichen Laborbestimmungen indizieren.
- sind Sie in der Lage, die etablierten und möglichen neuen medikamentösen Therapieprinzipien korrekt anzuwenden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Ein 49-jähriger männlicher Patient stellt sich mit Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Hämoptysen in der Notaufnahme vor. Er berichtet außerdem von einem chronischen Schnupfen mit behinderter Nasenatmung. Vorerkrankungen lassen sich nicht eruieren.

Einleitung

Die mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitiden (AAV) sind häufig **schwere Systemerkrankungen** mit Gemeinsamkeiten hinsichtlich Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. Im Laufe der Jahrzehnte hat sich die Behandlung mit der Einführung neuer Immunsuppressiva (wie Cyclophosphamid [CYC] in den 1970er-Jahren und Rituximab [RTX] in den letzten 10 Jahren) verändert, wodurch das **Langzeitoutcome** deutlich verbessert werden konnte: Unbehandelt betrug das mittlere Überleben in historischen Arbeiten 5 Monate [1], während heute die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70% liegt [2].

Nomenklatur und Einteilung

Die heutigen Bezeichnungen der einzelnen AAV gehen auf die **Chapel-Hill-Konsensuskonferenz** (CHCC) von 2012 zurück, in der eine revidierte Fassung der ersten Konsensuskonferenz aus

Abkürzungen

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
c-ANCA	Zytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
CHCC	Chapel-Hill-Konsensuskonferenz
CT	Computertomographie
CYC	Cyclophosphamid
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	„Enzyme-linked immunosorbent assay“
ERA	European Renal Association
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GC	Glukokortikoide
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HES	Hypereosinophiliesyndrom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IFT	Immunfluoreszenztest
IGRA	Interferon- γ -release-Assay
ILD	„Interstitial lung disease“ (interstitielle Lungenerkrankung)
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
p-ANCA	Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PCR	„Polymerase chain reaction“ (Polymerase-Kettenreaktion)
PNP	Polyneuropathie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR3	Proteinase 3
RPGN	Rapid-progressive Glomerulonephritis
RTX	Rituximab
SOC	„Standard of care“

ANCA-associated vasculitis

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) are rheumatic diseases characterized by small-to-medium vessel vasculitis. Three different entities can be distinguished: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). While lung and renal involvement are typical manifestations of both GPA and MPA, EGPA usually shows paranasal sinus and lung involvement as well as a history of bronchial asthma. Furthermore, EGPA is frequently associated with cardiac disease and peripheral neuropathy. Cyclophosphamide or rituximab, combined with glucocorticoids, are used to induce remission of severe disease. Maintenance therapy options include rituximab as the first-line treatment, as well as methotrexate or azathioprine plus low-dose glucocorticoids.

Keywords

Vasculitis, small vessel · Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies · Granulomatosis with polyangiitis · Microscopic polyangiitis · Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

dem Jahr 1990 erarbeitet wurde; dabei wurde ein Wechsel von Eponymen („Morbus Wegener“) hin zu pathophysiologisch geprägten Bezeichnungen („Granulomatose mit Polyangiitis“) empfohlen [3]. Der Auslöser für diese Änderung war das Bekanntwerden von Friedrich Wegeners Verbindungen zum Nationalsozialismus [4]. Es werden drei Formen der AAV unterschieden:

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

Die Namen der Erkrankungen enthalten somit wesentliche klinische und histopathologische Merkmale: Alle Erkrankungen gehen mit einer Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße einher. Die GPA ist zusätzlich durch eine **granulomatöse Entzündung** gekennzeichnet, die EGPA durch eine **periphere Eosinophilie** sowie **eosinophile Organinfiltration**. Die MPA hingegen manifestiert sich allein mit einer **nekrotisierenden Vaskulitis** der kleinen Gefäße [3].

Die weltweit erste **genomweite Assoziationsstudie** zu GPA und MPA zeigt, dass die beiden Erkrankungen einen distinkten genetischen Hintergrund haben; interessanterweise bestand in dieser Studie zwischen den als signifikant identifizierten genetischen Risikofaktoren und dem Serostatus (Proteinase-3[PR3]-ANCA/Myeloperoxidase[MPO]-ANCA) eine stärkere genetische Assoziation als mit dem klinischen Syndrom (GPA/MPA; [5]). Es gibt daher Stimmen, die eine **serologische Einteilung** nach ANCA-Spezifität (PR3- vs. MPO-Antikörper) anstelle der klinischen Einteilung (GPA vs. MPA) favorisieren [6]. Zu bemerken ist allerdings, dass der **ANCA-Status** bei der GPA in der sogenannten lokalisierten Phase oft (noch) negativ ist [7] und bei der EGPA auch über den Krankheitsverlauf in bis zu 50% der Fälle negativ bleibt [8, 9], sodass eine Klassifikation allein anhand des ANCA-Status für alle Formen und Stadien der AAV nicht ausreichend erscheint [5].

Es gibt bis heute keine diagnostischen Kriterien für die AAV. Ersatzweise werden die erst kürzlich veröffentlichten Klassifikati-

Tab. 1 Klassifikationskriterien von ACR/EULAR [10, 11, 12] und Definitionen der CHCC [3]		
Erkrankung	ACR/EULAR	CHCC
Granulomatose mit Polyangiitis	<i>Klinisch:</i>	Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die meist die oberen und unteren Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die kleine bis mittelgroße Gefäße (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen) betrifft. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig
	Nasenbeteiligung mit blutigem Ausfluss, Ulzerationen, Verkrustungen, Verstopfung oder Septumdefekt/-perforation +3	
	Knorpelbeteiligung mit Entzündung von Nasen-/Ohrknorpel, Heiserkeit, Stridor, endobronchialer Beteiligung oder Sattelnase +2	
	Schallleitungs- oder sensorineuraler Hörverlust +1	
	<i>Laborchemisch/bildgebend/histologisch:</i>	
	Positive c-ANCA oder PR3-Antikörper +5	
	Pulmonale Knötchen, Infiltrate oder Kavernen +2	
	Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung, Riesenzellen +2	
	Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der (para-)nasalen Sinus oder des Mastoids +1	
	Pauci-immune GN +1	
	Positive p-ANCA oder MPO-Antikörper –1	
	Periphere Eosinophilie $\geq 1 \cdot 10^9/l$ –4	
≥ 5 Punkte für Klassifikation erforderlich		
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	<i>Klinisch:</i>	Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die häufig die Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die prädominant kleine bis mittelgroße Gefäße betrifft und mit Asthma und Eosinophilie assoziiert ist. ANCA treten häufiger auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist
	Obstruktive Atemwegserkrankung +3	
	Nasale Polypen +3	
	Mononeuritis multiplex +1	
	<i>Laborchemisch und histologisch:</i>	
	Eosinophilie $\geq 1 \cdot 10^6/l$ +5	
	Extravaskuläre Eosinophilen-prädominante Entzündung in der Biopsie +2	
	Positiver Test auf c-ANCA oder PR3-ANCA –3	
	Hämaturie –1	
	≥ 6 Punkte für Klassifikation erforderlich	
Mikroskopische Polyangiitis	<i>Klinisch:</i>	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenig oder ohne Immunkomplexablagerungen, hauptsächlich kleine Gefäße betreffend (z. B. Kapillaren, Venolen oder Arteriolen). Nekrotisierende Arteriitis, die kleine und mittelgroße Arterien betrifft, kann vorkommen. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist sehr häufig. Pulmonale Kapillaritis tritt häufig auf. Granulomatöse Entzündung kommt nicht vor
	Nasale Beteiligung: blutiger Schnupfen, Ulzera, Krusten, Obstruktion, septaler Defekt/Perforation –3	
	<i>Laborchemisch/bildgebend/histologisch:</i>	
	Positiver Test auf p-ANCA oder MPO-ANCA +6	
	Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung +3	
	Pauci-immune GN in der Biopsie +3	
	Positiver Test auf c-ANCA oder PR3-ANCA –1	
	Eosinophilie $\geq 1 \cdot 10^6/l$ –4	
	≥ 5 Punkte für Klassifikation erforderlich	

ACR American College of Rheumatology, ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, c-ANCA zytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, CHCC Chapel-Hill-Konsensuskonferenz, EULAR European Alliance of Associations for Rheumatology, GN Glomerulonephritis, MPO Myeloperoxidase, p-ANCA perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, PR3 Proteinase 3

onskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) von 2022 sowie die Definitionen der CHCC von 2012 herangezogen (Tab. 1; [3, 10, 11, 12]).

► Merke

Auch wenn die drei Erkrankungen GPA, MPA und EGPA unter dem Begriff AAV zusammengefasst werden, gibt es Frühformen oder bestimmte Verlaufsformen, die ANCA-negativ sind. Der fehlende Nachweis von ANCA schließt eine Erkrankung nicht aus.

Epidemiologie

Die AAV sind **seltene Erkrankungen** mit einer in den letzten Jahren steigenden Inzidenz; derzeit liegt sie bei etwa 25/1.000.000 pro Jahr für alle AAV (Tab. 2; [13, 16]). AAV sind Erkrankungen des **höheren Erwachsenenalters**, die höchste Inzidenz findet sich zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr, die meisten Patienten sind älter als 40 Jahre [17]. Dennoch können AAV auch bei Kindern auftreten [18]. Die Erkrankungen sind etwas häufiger bei Männern als bei Frauen [17].

Laborchemisch fallen ein Kreatinin von 585 µmol/l und ein C-reaktives Protein von 188 mg/l auf, im Urin findet sich eine geringe, unselektive Proteinurie und es lassen sich Akanthozyten nachweisen. Der Patient gibt an, trotz normaler Trinkmenge täglich weniger als einen knappen Liter Urin auszuscheiden. Aufgrund der Hämoptysen wird notfallmäßig eine Computertomographie (CT) des Thorax veranlasst.

Klinik

Die GPA induzieren je nach Organbefall unterschiedlichste klinische Symptome. Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (**B-Symptomatik**) finden sich häufig und können bei allen AAV auftreten. Wichtig ist, dass die GPA und EGPA in der Regel einen **stadienhaften Verlauf** aufweisen und die verschiedenen AAV **Prädilektionen** für einen bestimmten Organbefall haben. Einen Überblick über mögliche Manifestationen gibt **Abb. 1**, die Häufigkeiten bei den einzelnen AAV sind in **Tab. 3** dargestellt.

Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA beginnt in der Regel mit einer auf den **Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Trakt** (Rhinitis, Sinusitis) und gegebenenfalls auf die **Lunge** (pulmonale Raumforderungen) beschränkten Erkrankung (**lokalisiertes Stadium** oder Initialphase; [19]). Systemische Symptome fehlen und ANCA sind in der Regel negativ.

Typische Symptome sind Epistaxis, „blutig-borkiger“ Schnupfen (zum Teil mit eitrigem Ausfluss) und Zeichen der Sinusitis (zu selteneren Manifestationen siehe **Abb. 1**). Die chronische nekroti-

sierende Entzündung kann zu einer **Septumperforation** und zur typischen **Sattelnase** (**Abb. 2**) führen.

Eine Beteiligung der Lunge ist häufig. Gekennzeichnet ist sie vor allem durch die Bildung von Granulomen und zum Teil ausgeprägten Kavernen (**Abb. 3**), hier muss eine **Tuberkulose** differenzialdiagnostisch bedacht werden. Selten können Raumforderungen retroorbital auftreten [20, 21].

Etwa 5 % der Patienten mit GPA verbleiben dauerhaft in einem lokalisierten Stadium [7]. Auch wenn sich diese **Abortivform** ohne Vaskulitismanifestationen darstellt und oft ANCA-negativ ist, wird sie der GPA zugerechnet. Aufgrund der Klinik und Histopathologie ist das auch sinnvoll, da sie identisch mit den HNO-Manifestationen der „generalisierten Erkrankung“ ist. In der Regel „generalisiert“ die lokalisierte Erkrankung aber im Verlauf. Neben einer B-Symptomatik treten dann **klassische Vaskulitismanifestationen** auf, insbesondere an Lunge (alveoläre Hämorrhagie, pulmonale Kapillaritis) und **Niere** (rapid-progressive Glomerulonephritis [RPGN]). Eine alveoläre Hämorrhagie kann mit Hämoptysen einhergehen und einen ausgeprägten, Hämoglobin(Hb)-wirksamen Blutverlust verursachen, der zur Beatmungspflicht führen kann.

Auch eine Beteiligung der Nieren als **pauci-immune RPGN** ist eine häufige und schwere Komplikation, die zu einer intermittierenden oder dauerhaften **Dialysepflicht** führen kann (weitere Organmanifestationen in **Abb. 1** und **Tab. 3**).

► Merke

Die GPA ist die häufigste AAV. Sie ist insbesondere mit PR3-ANCA assoziiert, hat einen stadienhaften Verlauf und eine Prädilektion für HNO-Trakt, Lunge und Niere.

Tab. 2 Epidemiologie und Antikörperspezifität der einzelnen Formen ANCA-assoziiierter Vaskulitiden

Erkrankung	Inzidenz (/1.000.000 Einwohner und Jahr; [13])	Prävalenz (/1.000.000 Einwohner; [13])	ANCA-Spezifität	Typisches ANCA-Zielantigen [8, 14, 15]
Granulomatose mit Polyangiitis	15,6	261	c-ANCA	Proteinase 3 (bis zu 84 % der Fälle)
Mikroskopische Polyangiitis	6,5	58,2	p-ANCA	Myeloperoxidase (bis zu 96 % der Fälle)
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	2,7	32,9	p-ANCA	Myeloperoxidase (23 % der Fälle)

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, c-ANCA zytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, p-ANCA perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Tab. 3 Häufigkeit der Organmanifestationen. (Nach [8, 9, 14, 15])

Symptom	Granulomatose mit Polyangiitis (%)	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (%)	Mikroskopische Polyangiitis (%)
Allgemeinsymptome	40–100	50–78	92
Nierenbeteiligung	58	19–22	79
Lungenbeteiligung	53	61–91	50
Muskuloskeletale Beschwerden	60	61–69	81
Hals-Nasen-Ohren-Trakt	93	48–93	2
Augenbeteiligung	30	7–12	10
Hautbeteiligung	20	40–49	17
Kardiale Beteiligung	13	47	6
Beteiligung des zentralen Nervensystems	10	5–15	2
Peripher-neurologische Beteiligung	40	51–77	39
Gastrointestinale Beteiligung	2	23–29	4

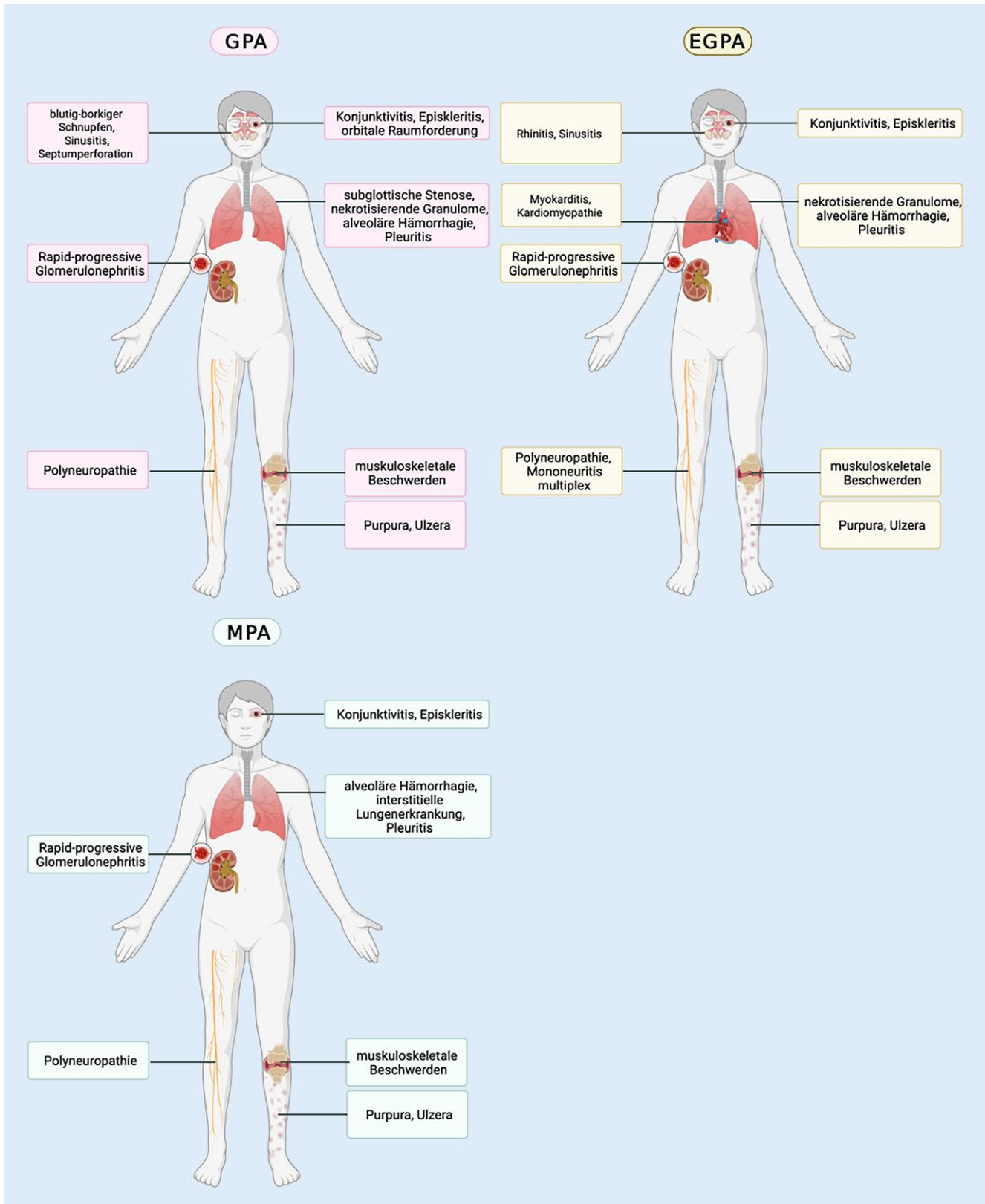


Abb. 1 ▲ Typische Organmanifestationen der einzelnen ANCA-assoziierten Vaskulitiden. ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EGPA eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, GPA Granulomatose mit Polyangiitis, MPA mikroskopische Polyangiitis. (Created with BioRender.com)



Abb. 2 ◀ Sattelnase bei Granulomatose mit Polyangiitis

Mikroskopische Polyangiitis

Die MPA ist als reine Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße durch eine Prädisposition für Lunge (alveoläre Hämorrhagie durch pulmonale Kapillaritis) und Niere (RPGN) charakterisiert. Eine Übersicht über weitere Organmanifestationen gibt **Tab. 3**. Interessanterweise ist eine **interstitielle Lungenerkrankung** („interstitial lung disease“ [ILD]) bei der MPA deutlich häufiger zu finden als bei der GPA oder EGPA, sie betrifft 7–15% der Patienten [14, 22]. Die MPA ist daher eine relevante Differenzialdiagnose bei Erstdiagnose einer vermeintlich idiopathischen ILD; Patienten mit MPA-ILD weisen eine ungünstigere Prognose auf [14].

► Merke

Bei der MPA sind häufig Niere und Lunge betroffen. Typischerweise besteht eine Assoziation mit einem MPO-ANCA.

Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die EGPA ist in der Regel durch ein vorbestehendes, oft im Erwachsenenalter auftretendes und therapierefraktes Asthma gekennzeichnet (**Prodromalphase**). In dieser Phase kann – wie bei einer isolierten klassischen Asthmaerkrankung – bereits eine Eosinophilie vorliegen; oft besteht auch eine (allergische) Rhinitis oder Sinusitis. Das Vollbild der Erkrankung ist dann durch eine eosinophile Organinfiltration und eine Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße gekennzeichnet.

Eine Beteiligung der Lunge in Form von Infiltraten (**eosinophile Alveolitis**) ist häufig. Weitere typische Organbeteiligungen sind die **Mononeuritis multiplex** sowie eine kardiale und gastrointestinale Beteiligung, beispielsweise mit Blutungen durch **Ulzera** [8, 9]. Histologisch findet sich eine extravaskuläre eosinophile Organinfiltration.

Die „klassischen“ Vaskulitismanifestationen an Lunge und Niere sind bei der EGPA seltener als bei GPA/MPA. Wenn sie auftreten, sind sie in der Regel mit einem Nachweis von ANCA, und zwar fast ausschließlich von MPO-ANCA, assoziiert. Generell wird daher diskutiert, dass die EGPA eigentlich **zwei Phänotypen** aufweist: einen

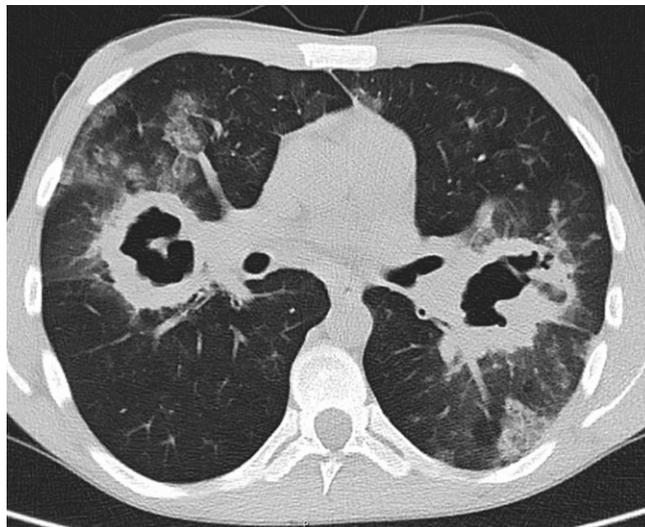


Abb. 3 ▲ Axiales Computertomogramm des Thorax eines männlichen Patienten mit einer Granulomatose mit Polyangiitis. Auffällig sind zwei große, kavernöse Raumforderungen beidseits pulmonal. Die infiltrativen Verdichtungen rechts ventral entsprechen am ehesten einer alveolären Hämorrhagie. Links dorsal lässt sich ein additives Infiltrat nicht sicher ausschließen

prädominant eosinophilen Phänotyp, der vor allem durch eine eosinophile Organinfiltration (beispielsweise mit Herzbeteiligung) gekennzeichnet und ANCA-negativ ist, sowie einen Phänotyp mit einem prädominant vaskulitischen Verlauf mit typischer Lungen- und Nierenbeteiligung (alveoläre Hämorrhagie und RPGN wie bei GPA/MPA), der MPO-ANCA-positiv ist und damit der MPA ähnelt. Diesen Phänotypen liegen auch unterschiedliche **genetische Risikofaktoren** zugrunde, wie in der weltweit ersten genomweiten Assoziationsstudie herausgearbeitet werden konnte. Diese zeigte eine enge Assoziation zwischen der ANCA-positiven EGPA und dem humanen Leukozytenantigen **HLA-DQ**, während dieser Zusammenhang bei der ANCA-negativen EGPA nicht nachgewiesen werden konnte [23]. Der HLA-DQ-Locus ist auch ein genetischer Risikofaktor der MPA [5].

Aufgrund der häufig stark ausgeprägten **peripheren Eosinophilie** sind sowohl die eosinophile Leukämie als auch das Hypereosinophiliesyndrom (HES) wichtige Differenzialdiagnosen.

► Merke

Die EGPA weist zwei Phänotypen auf, die sich auch genetisch unterscheiden; einen prädominant vaskulitischen Phänotyp mit Assoziation zu MPO-ANCA und einen prädominant eosinophilen Phänotyp, der in der Regel ANCA-negativ ist. Insgesamt sind nur etwa 40% der Patienten mit EGPA ANCA-positiv. Beide Phänotypen können überlappen; auch ANCA-negative Formen werden, sofern sie die Klassifikationskriterien erfüllen, als EGPA und damit als AAV aufgefasst.

Stadien und Verlauf

Vonseiten der European League Against Rheumatism (EULAR) wurden Krankheitsstadien definiert, die insbesondere auf die GPA angewendet werden können (**Tab. 4**; [24]).

In der CT des Thorax zeigen sich rechts zentral kavernöse Veränderungen und diffuse Infiltrate. Ein Anhalt für eine Tuberkulose ergibt sich bei negativer Polymerase-Kettenreaktions(PCR)-Untersuchung im Sputum und unauffälligem Interferon- γ -release-Assay (IGRA) nicht. Laborchemisch lassen sich hochtitrig PR3-ANCA nachweisen. Bei Verdacht auf eine GPA mit pulmonaler Beteiligung und Glomerulonephritis erfolgt eine Nierenbiopsie. Diese zeigt multiple Glomeruli mit fibrozellulärem Halbmond, Immunkomplexe lassen sich nicht nachweisen.

Diagnostik

Biopsie

Für die Diagnosesicherung ist der histologische Nachweis der typischen CHCC-Kriterien sinnvoll. Bei der GPA lässt sich der Nachweis einfach über eine unkomplizierte Biopsie der **Nasenschleimhaut** führen. Bei Organbeteiligung muss das Risiko individuell abgewogen werden, etwa bei ungünstig gelegener Lungenbeteiligung. Sofern der Verdacht auf eine Nierenbeteiligung besteht, empfiehlt sich aufgrund der hohen diagnostischen Ausbeute eine **Nierenbiopsie** (Abb. 4; [24]). Wichtige Hinweise auf einen Nierenbefall gibt das **Kreatinin** bzw. die **glomeruläre Filtrationsrate**. Zudem ist typischerweise ein **nephritisches Urinsediment** nachweisbar, das heißt eine unselektive Proteinurie und dysmorphe Erythrozyten, sogenannte Akanthozyten. Bei ANCA-Nachweis und typischer Klinik kann eine Biopsie verzichtbar sein, insbesondere wenn der Biopsieort schwer zugänglich ist oder dem Patienten eine derartige Prozedur nicht zugemutet werden kann. Da ANCA auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder auftreten können, beispielsweise im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, sollte im Zweifelsfall eine Biopsie erfolgen.

ANCA-Diagnostik

Ein wichtiger Baustein in der Diagnostik ist die Testung auf ANCA. ANCA sind Autoantikörper gegen Enzyme (PR3 oder MPO) von **neutrophilen Granulozyten**. Pathogenetisch können ANCA Neutrophile durch Bindung an **oberflächenexprimierte Enzyme** (MPO, PR3) exzessiv aktivieren. In der Folge kommt es unter anderem zu einer Zytokinproduktion sowie der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und lytischen Enzymen. Die resultierende **Endothelschädigung** ist ein wesentliches Korrelat der Vaskulitis. In diesen Prozess ist auch der alternative Weg des **Komplementsystems** involviert, da das Anaphylatoxin C5a die Expression von MPO und PR3 auf

der Oberfläche von Neutrophilen unterstützt [25]. **Triggerfaktoren** für die ANCA-Bildung können neben bakteriellen Erregern wie *Staphylococcus aureus* auch Medikamente (beispielsweise Hydralazin) oder Drogen (Kokain) sein („drug-induced AAV“; [3]).

Für die AAV hat der klassische Nachweis von ANCA mittels **Immunfluoreszenztest** (IFT) in den letzten Jahren an Bedeutung verloren. Durch einen IFT lässt sich lediglich ein bestimmtes Fluoreszenzmuster bestimmen, das zwar auf eines der möglichen Zielantigene hinweist, dieses aber nicht direkt nachweist. Eine zytoplasmatische Fluoreszenz (c-ANCA) ist in der Regel mit einem PR3-ANCA-Nachweis im „enzyme-linked immunosorbent assay“ (**ELISA**) assoziiert, ein perinukleäres Muster (p-ANCA) mit einem MPO-ANCA. Da die Performance von ELISA mittlerweile ähnlich gut ist wie die der IFT, wurde 2017 eine Konsensempfehlung veröffentlicht, die primär die Durchführung von Immunassays bzw. ELISA (Nachweis von PR3-/MPO-ANCA) empfiehlt und nicht mehr die abgestufte Untersuchung mittels IFT gefolgt von einem ELISA [26]. Die ANCA-Diagnostik dient bei begründetem klinischem Verdacht dem **Screening** auf das Vorliegen einer AAV, da gerade GPA und MPA sehr häufig mit diesen Antikörpern assoziiert sind.

Organdiagnostik

Die weiterführende Diagnostik erfolgt abhängig von der Klinik:

- Röntgenuntersuchung des Thorax
- Lungenfunktionsprüfung
- Gegebenenfalls High-resolution-CT und Bronchoskopie zur Erfassung pulmonaler Granulome, einer alveolären Hämorrhagie oder einer ILD

Rundherde sollten bei Erstdiagnose gegebenenfalls biopsiert werden, um die Diagnose einer GPA zu sichern und andere Ätiologien (Bronchialkarzinom, Tuberkulose) auszuschließen.

Bei Verdacht auf eine GPA sollten eine **HNO-ärztliche Vorstellung** und gegebenenfalls eine **kraniale Magnetresonanztomographie** (MRT) oder **CT** erfolgen, um granulomatöse Veränderungen der Nasennebenhöhlen oder der Orbita, eine seltene meningeale Beteiligung oder eine zerebrale Kleingefäßvaskulitis nicht zu übersehen.

Bei der EGPA empfiehlt sich aufgrund der häufigen kardialen Beteiligung eine **kardiologische Diagnostik** mit

- Elektrokardiogramm (EKG),
- gegebenenfalls Langzeit-EKG (Herzrhythmusstörungen?),
- Echokardiographie sowie

Stadium	Vaskulitis außerhalb von Hals-Nasen-Ohren-Trakt und Lunge	Bedrohte Organfunktion	Weitere Charakteristika	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
Lokalisiert	Nein	Nein	Keine B-Symptomatik, ANCA in der Regel negativ	< 120
Frühsystemisch	Ja	Nein	B-Symptomatik, ANCA negativ oder positiv	< 120
Generalisiert	Ja	Ja	ANCA positiv	< 500
Schwer	Ja	Organversagen	ANCA positiv	> 500
Refraktär	Ja	Ja	SOC nicht erfolgreich	Jedes

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, SOC „standard of care“

Es wird eine Induktionstherapie mit hoch dosiertem Prednisolon sowie RTX i.v. begonnen. Hierunter kommt es zu einem raschen klinischen Ansprechen, die Hämoptysen sistieren. C-reaktives Protein und Kreatinin fallen ab, zudem zeigen sich bereits während der ersten 4 Wochen die PR3-ANCA deutlich regredient. Über die folgenden Wochen bessert sich die Nierenfunktion stetig. Nach erfolgreicher Prednisolonreduktion und Eintritt in die Remission wird eine remissionserhaltende Therapie mit RTX alle 6 Monate i.v. fortgeführt.

- Bestimmung von Troponin T/Kreatinkinase und pro-natriuretischem Peptid vom B-Typ (proBNP).

Eine **Kardio-MRT** kann gerade bei der EGPA zur Detektion einer subklinischen myokardialen Beteiligung („late enhancement“) sinnvoll sein, sofern eine Echokardiographie keine aussagekräftigen Befunde liefert. Eine weitere Diagnostik ergibt sich aus der individuellen Symptomatik (gegebenenfalls augenärztliche Vorstellung, neurologische Beurteilung einschließlich elektrophysiologischer Untersuchung bei Verdacht auf periphere Neuropathie).

► Merke

Eine bioptische Sicherung sollte möglichst angestrebt werden.

Therapie

Neben einer älteren Empfehlung der EULAR und European Renal Association (ERA) aus dem Jahr 2016 [27] gibt es eine deutsche S1-Leitlinie von 2017 [24] sowie eine kürzlich publizierte ACR-Leitlinie von 2021 [28]. Die Leitlinien werden zurzeit aktualisiert und sind daher nicht auf dem neuesten Stand. Wir referieren und bewerten daher unter anderem auch die ACR-Leitlinie und die aktuelle Studienlage.

Grundsätzlich wird eine an die Krankheitsaktivität und das Krankheitsstadium angepasste **immunsuppressive Therapie** empfohlen. So erfolgt bei aktiver Erkrankung zunächst eine Remissionsinduktion, an die sich eine remissionserhaltende Therapie anschließt.

Die Unterscheidung zwischen organ- bzw. lebensbedrohlicher und nicht organ- bzw. lebensbedrohlicher Erkrankung hat sich klinisch gegenüber der ausführlicheren EULAR-Einteilung (Tab. 4) weitgehend durchgesetzt.

Diagnostik und Therapie von Patienten mit AAV sollten von einem **interdisziplinären Team** an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum durchgeführt werden [24].

Remissionsinduktion

Grundsätzlich sind **Glukokortikoide** (GC) in der Remissionsinduktion eine Säule der Therapie. Bei allen Erkrankungen wird in der Regel mit einer Prednisolon(äquivalent)dosis von 1 mg/kg Körpergewicht und Tag oral begonnen; bei schwerer, organbedrohender Erkrankung können initial auch (Methyl-)Prednisolonstöße i.v. verabreicht werden [24, 27, 28]. Während der Phase der Remissionsinduktion sollten die GC reduziert werden und zum Zeitpunkt der Umstellung auf die remissionserhaltende Therapie bei 7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag liegen [24].

Neue Daten aus der PEXIVAS-Studie belegen, dass GC bei GPA/MPA schneller reduziert werden können als bisher angenommen. So ließen sich schwere Infektionen während der Induktionsphase bzw. im ersten Jahr der Therapie signifikant reduzieren (Tab. 5; [29]). Die neue amerikanische ACR-Leitlinie empfiehlt daher bereits die Remissionsinduktion mit diesem **Low-dose-GC-Schema** [28]. Wichtig ist, dass die PEXIVAS-Studie nur Patienten mit GPA/MPA eingeschlossen hat. Unklar ist daher, ob das Schema auch bei der EGPA angewendet werden kann.

Zudem wurde im Januar 2022 der orale C5a-Rezeptor-Inhibitor **Avacopan** zugelassen, der in Kombination mit „standard of care“ (SOC) eine deutlich schnellere GC-Reduktion erlaubt als bisher üblich [30]. **C5a** ist ein sehr potenter **chemotaktischer Lockstoff** für Neutrophile. Durch Blockade seines Rezeptors wird die Aktivierung von Neutrophilen gehemmt [31]. Die Zulassung bezieht sich nur auf GPA/MPA im organbedrohenden aktiven Stadium in Kombination mit GC und CYC oder RTX. Aufgrund der gerade

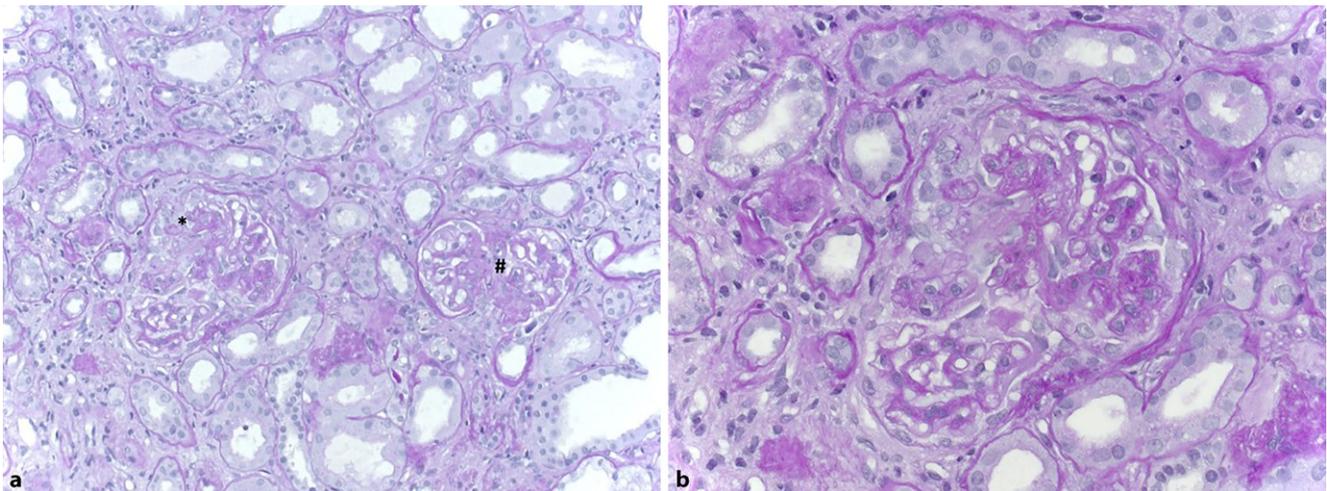


Abb. 4 ▲ Nierenbiopsat einer Patientin mit mikroskopischer Polyangiitis, Periodic-acid-Schiff(PAS)-Färbung. **a** Gezeigt sind ein Glomerulum mit fibrozellulärem Halbmond (*Sternchen*) sowie ein segmental vernarbtes Glomerulum (*Raute*). **b** Ausschnitt von **a** mit vergrößerter Darstellung des Glomerulums mit fibrozellulärem Halbmond. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Kerstin Amann, Universitätsklinikum Erlangen)

Tab. 5 Prednisolonreduktionsschema, Standard- vs. reduzierte Dosis. (Nach [29])

Woche	Predniso(lo)ndosis (mg)					
	Standard			Reduzierte Dosis		
	< 50 kg	50–75 kg	> 75 kg	< 50 kg	50–75 kg	> 75 kg
	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3–4	40	50	60	20	25	30
5–6	30	40	50	15	20	25
7–8	25	30	40	12,5	15	20
9–10	20	25	30	10	12,5	15
11–12	15	20	25	7,5	10	12,5
13–14	12,5	15	20	6	7,5	10
15–16	10	10	15	5	5	7,5
17–18	10	10	15	5	5	7,5
19–20	7,5	7,5	10	5	5	5
21–22	7,5	7,5	7,5	5	5	5
23–52	5	5	5	5	5	5
> 52	Nach lokaler Praxis	Nach lokaler Praxis	Nach lokaler Praxis	Nach lokaler Praxis	Nach lokaler Praxis	Nach lokaler Praxis

erst erfolgten Zulassung ist Avacopan bisher noch nicht in den Leitlinien und Therapieempfehlungen berücksichtigt, wird aber vermutlich Eingang in die neuen EULAR-Empfehlungen und in die deutsche Leitlinie finden.

Remissionsinduktion bei organbedrohender Erkrankung
 Die zweite Säule der Therapie bei der Remissionsinduktion (Tab. 6) besteht bei einem organbedrohenden Verlauf in **RTX** (4-mal 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand) oder **CYC**. RTX ist nur zur Therapie der GPA/MPA zugelassen; für die EGPA ist RTX weder zur Remissionsinduktion noch zur Remissionserhaltung zugelassen; bezüglich der EGPA liegen bisher nur Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie in Abstractform vor, die eine Gleichwertigkeit dieser Therapien in der Remissionsinduktion nahelegt [32]; ob RTX sich als **B-Zell-depletierendes Therapeutikum** eher für die Remissionsinduktion bei einem vaskulitischen Phänotyp der EGPA oder auch bei einem eosinophilen Phänotyp eignet, kann zurzeit noch nicht beurteilt werden. CYC scheint aber bei beiden EGPA-Verlaufsformen effektiv zu sein. Für das nicht organbedrohende Stadium bietet sich bei der eosinophilen Verlaufsform das Ende 2021 neu zugelassene **Mepolizumab** an.

Die neuen amerikanischen Leitlinien empfehlen bei GPA/MPA als Erstlinientherapie RTX vor CYC, wenn auch bedingt [28]. Formal ist nach Studienlage eine Überlegenheit von RTX nur in einer Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie für Patienten mit rezidivierender, nicht jedoch mit sich erstmalig manifestierender Erkrankung nachgewiesen [33]. Allerdings ist RTX bezüglich der **Knochenmarktoxizität** und des **Fertilitätserhalts** wahrscheinlich von Vorteil, sodass die Empfehlung nachvollziehbar ist.

Bisher wurde bei GPA/MPA und Nierenversagen additiv ein **Plasmaaustausch** durchgeführt [24, 27, 34]; neuere Daten aus der PEXIVAS-Studie zeigten allerdings keinen Vorteil eines additiven Plasmaaustauschs im Vergleich zu Placebo (bzw. Scheinpro-

zedur) in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Tod und/oder Nierenversagen [29], sodass der Plasmaaustausch nun nicht mehr generell empfohlen wird [28]. Nach den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse kann er aber in selektierten Fällen mit hohen Kreatininwerten im Hinblick auf die Verzögerung einer Dialysepflicht erwogen werden [35].

Remissionsinduktion bei nicht organbedrohender Erkrankung

Zur Therapie der nicht organbedrohenden GPA/MPA (Tab. 6) kann **Methotrexat** (MTX) oder **Mycophenolatmofetil** (MMF) angewendet werden. Der Einsatz von MTX sollte bei höhergradiger Niereninsuffizienz vermieden werden.

Bei nicht organbedrohender EGPA wurde bisher **Azathioprin** (AZA) oder MTX in **Kombination** mit GC empfohlen [24]. In Einzelfällen mit sehr mildem Verlauf kann eine **GC-Monotherapie** erwogen werden [28]. Die neue amerikanische ACR-Leitlinie empfiehlt bereits das Ende 2021 zugelassene Mepolizumab (300 mg s.c. alle 4 Wochen) in Kombination mit GC als Erstlinientherapie zur Remissionsinduktion [28]. Mepolizumab ist ein monoklonaler Anti-Interleukin-5-Antikörper und wurde in der MIRRA-Studie als **additive Therapie** zur Standardtherapie (das heißt mit GC und/oder MTX, AZA oder CYC) bei Patienten mit EGPA und refraktärem oder rezidivierendem Verlauf eingesetzt. Hier führte es zu einer signifikant höheren Remissionsrate sowie zu einer signifikanten GC-Einsparung im Vergleich zu SOC allein [36]. Es ist anzunehmen, dass die neuen EULAR-Leitlinien und deutschen Empfehlungen, die zurzeit erarbeitet werden, die Empfehlung zu Mepolizumab aufgreifen werden. Unklar ist, ob Mepolizumab eher für die eosinophile Verlaufsform oder auch für die vaskulitische Verlaufsform geeignet ist. Da es aktuell lediglich als additive Therapie zugelassen ist, spielt dies zurzeit aber eine untergeordnete Rolle.

Tab. 6 Induktionstherapie. (Nach [24, 28])			
Organbedrohend		Nicht organbedrohend	
GPA/MPA	EGPA	GPA/MPA	EGPA
GC (1 mg/kgKG und Tag Prednisolon-äquivalent) + ggf. Avacopan (2-mal 30 mg/Tag) und RTX (4-mal im wöchentlichen Abstand 375 mg/m ²) oder CYC (6-mal/2–3 Wochen 15 mg/kgKG i.v. oder 2 mg/kgKG tgl. oral)	GC (1 mg/kgKG und Tag Prednisolon-äquivalent) und CYC (6-mal/2–3 Wochen 15 mg/kgKG i.v. oder 2 mg/kgKG tgl. oral) oder RTX (4-mal im wöchentlichen Abstand 375 mg/m ²) (cave: für RTX eingeschränkte Datenlage)	GC (1 mg/kgKG und Tag Prednisolon-äquivalent) und MTX (wöchentlich 0,3 mg/kgKG) oder MMF (2 g/Tag)	GC (1 mg/kgKG und Tag Prednisolon-äquivalent) und MTX (wöchentlich 0,3 mg/kgKG) oder AZA (etwa 2 mg/kgKG und Tag) oder Mepolizumab (300 mg alle 4 Wochen s.c., auch als Add-on zu MTX/AZA)
AZA Azathioprin, CYC Cyclophosphamid, EGPA eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, GC Glukokortikoide, GPA Granulomatose mit Polyangiitis, MMF Mycophenolatmofetil, MPA mikroskopische Polyangiitis, MTX Methotrexat, RTX Rituximab			

Tab. 7 Erhaltungstherapie. (Nach [24, 28])	
Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopische Polyangiitis	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
RTX (einmalig 1- bis 2-mal 500 mg absolut, danach 1-mal 500 mg absolut alle 6 Monate) oder AZA (etwa 2 mg/kg und Tag) oder MTX (wöchentlich 0,3 mg/kgKG) p.o. oder s.c. unter Folsäureschutz oder Reserveoptionen: MMF (2 g/Tag) oder Leflunomid 20 mg/Tag und ggf. GC (< 5–7,5 mg/Tag)	AZA (etwa 2 mg/kg und Tag) oder MTX (wöchentlich 0,3 mg/kgKG) p.o. oder s.c. unter Folsäureschutz oder Reserveoptionen: Mepolizumab (300 mg s.c. alle 4 Wochen) oder RTX (500 mg absolut alle 6 Monate) (cave: eingeschränkte Datenlage) und ggf. GC (< 5–7,5 mg/Tag)
AZA Azathioprin, GC Glukokortikoide, MMF Mycophenolatmofetil, MTX Methotrexat, RTX Rituximab	

Remissionserhaltung

Nach Eintritt in die Remission (in der Regel nach 3–4 Monaten) folgt eine remissionserhaltende Therapie (Tab. 7). Die Remission ist als Abwesenheit von **signifikanter Krankheitsaktivität** und eine tägliche GC-Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag definiert [24]. Die remissionserhaltende Therapie besteht in der Regel aus niedrig dosierten GC ($\leq 7,5$ mg/Tag) und einem weiteren Immunsuppressivum. GC sollten – wenn möglich – in der Remission weiter reduziert und abgesetzt werden.

Bei GPA/MPA wird in der Regel RTX, Azathioprin oder MTX eingesetzt [24, 27]. Eine formale Zulassung besteht nur für RTX (500 mg alle 6 Monate i.v.); dieses Schema wird nach der neuen ACR-Leitlinie als bedingte Erstlinientherapie empfohlen [28]. Reserveoptionen sind Leflunomid (GPA) und MMF (GPA/MPA).

Bei der EGPA ist eine remissionserhaltende Therapie mit niedrig dosierten GC sowie Azathioprin oder MTX Standard [24]. Auch die ACR-Leitlinie empfiehlt diese Immunsuppressiva als Erstlinientherapie [28]. Alternativen sind Mepolizumab und RTX, wobei für Mepolizumab eine gute Evidenz für eine Empfehlung als remissionserhaltendes Medikament aus der Zulassungsstudie abgeleitet werden kann [32]. Für RTX existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien in Bezug auf die Remissionserhaltung der EGPA, sodass die nachrangige Empfehlung nachvollziehbar ist.

Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie ist unklar. Die älteren EULAR/ERA-Empfehlungen sowie die deutsche S1-Leitlinie

empfehlen eine remissionserhaltende Therapie für mindestens 2 Jahre [24, 27].

Supportive Therapie

Alle Patienten sollten unter höher dosierten GC eine **Osteoporoseprophylaxe** und (je nach Komorbiditäten, etwa bei oraler Antikoagulation) gegebenenfalls einen Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Schutz erhalten. Sofern die Patienten eine Remissionsinduktion mit CYC erhalten, sollte eine **Uroprotektion** zur Reduktion des Risikos einer hämorrhagischen Zystitis und eines Urothelkarzinoms durchgeführt werden. Zudem wird bei hohen Prednisolondosen und/oder der Anwendung von RTX oder CYC in der Regel eine Prophylaxe gegen eine **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie** empfohlen. Komorbiditäten und insbesondere das kardiovaskuläre Risikoprofil sollten optimiert werden.

Impfungen unter Immunsuppression können mit **Totimpfstoffen** grundsätzlich durchgeführt werden, während **Lebendimpfstoffe** unter den meisten Immunsuppressiva kontraindiziert sind. Besonders bei einer geplanten Therapie mit RTX sollten fehlende Impfungen vor Therapiebeginn erfolgen bzw. aufgefrischt werden; dies gilt insbesondere für **bekapselte Erreger** wie Pneumokokken. Unter laufender RTX-Therapie ist die **humorale Immunantwort**, beispielsweise auf eine Coronavirus-disease-2019 (COVID-19)-Impfung, deutlich eingeschränkt, sodass der Impfzeitpunkt berücksichtigt werden muss [37].

Fazit für die Praxis

- ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind seltene Erkrankungen mit einer potenziell hohen Mortalität.
- Ihre Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere (organbedrohend vs. nicht organbedrohend).
- Die evidenzbasierten Therapieoptionen wurden um Mepolizumab (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) und Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis/mikroskopische Polyangiitis) erweitert. Dabei erlaubt Avacopan eine signifikante Einsparung von Glukokortikoiden.
- Die remissionserhaltende Therapie wird für mindestens 2 Jahre empfohlen; neuere Daten deuten auf einen Vorteil einer 4-jährigen Remissionserhaltung hin.
- Ein therapeutischer Plasmaaustausch wird nicht mehr generell empfohlen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Marco L. Krasselt

Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
marco.krasselt@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **M. Krasselt:** A. Finanzielle Interessen: Patente, Geschäftsanteile, Aktien o. Ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Aktienanteile von AbbVie, Johnson & Johnson, Pfizer und BioNTech. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Internist und Rheumatologe, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Medizinische Klinik III – Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie | Mitgliedschaften: DGRh; DGIM; Mitglied und Koordinationsarzt, Rheumazentrum Leipzig e. V. **J. Holle:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Anmerkung: keine Pharma-gesponserten Vorträge im Zusammenhang mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) in den letzten 5 Jahren aus Gründen der Mitgliedschaft in der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh); Mitarbeit an diversen Leitlinien (deutsch, europäisch). – Patente, Geschäftsanteile, Aktien o. Ä. an einer im Medizinbereich aktiven Firma: Carl Zeiss Meditec, 39 Stück; Eckert + Ziegler, 40 Stück; Merck KGaA, 24 Stück; Siemens Health, 17 Stück; BioNTech, 39 Stück; CureVac, 162 Stück. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassene Ärztin und geschäftsführende Gesellschafterin Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte GbR in Kiel und Neumünster; außerplanmäßige Professur/Lehre an der Medizinischen Universität zu Lübeck | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), DGRh, Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGI), Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh), European Vasculitis Society (EUVAS); Kommissionsarbeit: Ad-Hoc-Kommission COVID-19 der DGRh, Kommission Pharmakotherapie der DGRh (stellv. Sprecherin); aktuelle Arbeit an Leitlinien: Koordinatorin der S3-Leitlinie Update AAV der DGRh/Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Mitglied der EUVAS-Gruppe Update der „EULAR recommendations for the management of AAV“.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al (1983) Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76–85
2. Heijl C, Mohammad AJ, Westman K et al (2017) Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 3:e435
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al (2013) 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1–11
4. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L et al (2011) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 63:863–864
5. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al (2012) Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 367:214–223
6. Geetha D, Jefferson JA (2020) ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 75:124–137
7. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K et al (2010) Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69:1934–1939
8. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al (2013) A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 72:1011–1017
9. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French vasculitis study group cohort. *Arthritis Rheum* 65:270–281
10. Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al (2022) 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 81(3):309–314
11. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R et al (2022) 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 81(3):309–314
12. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al (2022) 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 74(3):400–406. <https://doi.org/10.1002/art.41983>
13. Nilsen AT, Karlens C, Bakland G et al (2020) Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)* 59:2316–2324
14. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R et al (2016) Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 55:71–79
15. Holle JU, Gross WL, Latza U et al (2011) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63:257–266
16. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL et al (2008) Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105:355–361
17. Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC et al (2017) The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK clinical practice research datalink. *Rheumatology (Oxford)* 56:589–596
18. Krasselt M, Pierer M, Amann K et al (2017) Clinical course of an early childhood-onset granulomatosis with polyangiitis. *Dtsch Med Wochenschr* 142:904–908
19. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al (2007) EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 66:605–617
20. Holle JU, Voigt C, Both M et al (2013) Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)* 52:875–882
21. Durel CA, Hot A, Trefond L et al (2019) Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)* 58:1565–1573

22. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G et al (2011) Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 50:2035–2043
23. Lyons PA, Peters JE, Alberici F et al (2019) Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 10:5120
24. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al (2017) S1 guidelines diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 76:77–104
25. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U et al (2019) Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15:91–101
26. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al (2017) Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 13:683–692
27. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 75:1583–1594
28. Chung SA, Langford CA, Maz M et al (2021) 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 73:1088–1105
29. Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al (2020) Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 382:622–631
30. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ et al (2021) Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 384:599–609
31. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP et al (2014) C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 25:225–231
32. Terrier B, Pugno G, de Moreuil C et al (2021) Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6408095>
33. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232
34. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–2188
35. Walsh M, Collister D, Zeng L et al (2022) The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 376:e64604
36. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al (2017) Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 376:1921–1932
37. Krasselt M, Wagner U, Nguyen P et al (2022) Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford)* 61(S12):S1180–S1188



ANCA-assoziierte Vaskulitis

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-innere-medicin

- ? Welcher histologische Befund ist bei einer PR3-ANCA-positiven Vaskulitis am wahrscheinlichsten (PR3-ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper gegen Proteinase 3)?**
- Nekrotisierende Vaskulitis mittelgroßer und großer Gefäße
 - Nekrotisierende Vaskulitis und eosinophile Infiltrate
 - Vaskulitis mit Mastzellinfiltraten
 - Nekrotisierende Vaskulitis und granulomatöse Entzündung
 - Nekrotisierende Vaskulitis und Fragmentierung der Lamina elastica interna
- ? Sie stellen die Diagnose einer mikroskopischen Polyangiitis bei einer Patientin mit ausgeprägter B-Symptomatik, Nachweis von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern gegen Myeloperoxidase (MPO-ANCA) und akutem Nierenversagen mit Anurie. Welche Induktionstherapie kommt a.e. in Betracht?**
- Rituximab 4-mal 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand plus hoch dosierte Glukokortikoide
 - Methotrexat 15 mg/Woche plus hoch dosierte Glukokortikoide
 - Azathioprin 2 mg/kg Körpergewicht plus hoch dosierte Glukokortikoide
 - Methotrexat 15 mg/Woche plus therapeutischer Plasmaaustausch
 - Monotherapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden
- ? Welche Organmanifestation ist bei der mikroskopischen Polyangiitis häufiger als bei den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)?**
- Hautvaskulitis
 - Kardiomyopathie
 - Periphere Neuropathie
 - Episkleritis
 - Interstitielle Lungenerkrankung
- ? Sie haben bei einem männlichen Patienten den Verdacht auf eine Granulomatose mit Polyangiitis. Welche Labordiagnostik sollten Sie am ehesten veranlassen?**
- ANA-Bestimmung (ANA antinukleäre Antikörper)
 - Anti-GBM-Antikörper-Bestimmung (GBM glomeruläre Basalmembran)
 - ANCA-Bestimmung mittels Immunfluoreszenz (ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)
 - PR3-ANCA-Bestimmung (PR3-ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper gegen Proteinase 3)
 - Anti-dsDNA-Bestimmung (dsDNA doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure)
- ? Bei welcher der folgenden Symptomatiken sollten Sie am ehesten eine ANCA-Diagnostik veranlassen (ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)?**
- Palpable Purpura an den Unterschenkeln
 - Langjährige Rückenschmerzen
 - Rezidivierende Harnwegsinfekte
 - Unklare Lipaseerhöhung
 - Splenomegalie
- ? Im Rahmen der Chapel-Hill-Konferenz 2012 wurde das Churg-Strauss-Syndrom wie umbenannt?**
- Granulomatose mit Polyangiitis
 - Nekrotisierende Polyangiitis
 - Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
 - Granulomatose mit assoziierter Kleingefäßvaskulitis
 - Mikroskopische Polyangiitis
- ? Bei einem 60-jährigen Patienten besteht bei Nachtschweiß und blutig-borkigem Schnupfen sowie Nachweis von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern gegen Proteinase 3 (PR3-ANCA) der Verdacht auf eine Granulomatose mit Polyangiitis (GPA). Das Serumkreatinin liegt bei 105 µmol/l. Welches Stadium der vermuteten GPA liegt a.e. vor?**
- Generalisiertes Stadium
 - Frühsystemisches Stadium
 - Lokalisiertes Stadium

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz: Für das Diplom-Fortbildungsprogramm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Die Innere Medizin“.

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

- Schweres Stadium
- Refraktäres Stadium

? Welche Aussage zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) ist nicht richtig?

- Bei der ANCA-Bestimmung sollte den Immunoassays der Vorzug gegenüber der Immunfluoreszenz gegeben werden.
- Verformte Erythrozyten im Urin können ein Hinweis auf eine Nierenbeteiligung sein.
- Eine Augenbeteiligung tritt oft als Konjunktivitis oder Episkleritis auf.
- MPO-ANCA (MPO Myeloperoxidase) sind für eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) typisch.
- Bei fehlendem ANCA-Nachweis liegt keine ANCA-assoziierte Vaskulitis vor.

? Sie behandeln eine 66-jährige Patientin mit einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), positiv für antineutrophile zytoplasmatische Antikörper gegen Proteinase 3 (PR3-ANCA), mit Rituximab. Nach der Induktionstherapie ist sie in Remission, die Remissionserhaltung erfolgt ebenfalls mit Rituximab (500 mg absolut alle 6 Monate). Wie lange sollte die Erhaltungstherapie nach den aktuellen Empfehlungen mindestens andauern?

- 24 Monate
- 18 Monate
- 12 Monate
- 6 Monate
- 3 Monate

? Bei einem 45-jährigen Patienten wird eine mikroskopische Polyangiitis (MPA) diagnostiziert. Er hat eine alveoläre Hämorrhagie mit Hämoptysen, das Hämoglobin liegt stabil bei 7,8 mmol/l. Welche Induktionstherapie kommt a.e. in Betracht?

- Hoch dosierte Glukokortikoide und Methotrexat 15 mg/Woche
- Hoch dosierte Glukokortikoide und Rituximab 4-mal 375 mg/m² im wöchentlichen Abstand
- Hoch dosierte Glukokortikoide, Rituximab 4-mal 375 mg/m² im wöchentlichen

Abstand und therapeutischer Plasmaaustausch

- Hoch dosierte Glukokortikoide und 6 Gaben Cyclophosphamid 15 mg/kg
- Hoch dosierte Glukokortikoide und Azathioprin 2 mg/kg Körpergewicht/Tag