

Vaskulitiden

Was sind Vaskulitiden?

Systemische Vaskulitiden sind entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße (Vas = Gefäß, -itis = Entzündung), die den gesamten Körper befallen können.

Der Name "systemisch" unterscheidet sie von organbegrenzten Gefäßentzündungen wie der Hautvaskulitis. Unterteilt werden die systemischen Vaskulitiden nach dem Durchmesser der überwiegend von der Entzündung betroffenen Blutgefäße in Groß-, Mittel- und Kleingefäßvaskulitiden. Zu den Vaskulitiden zählen die Wegenersche Granulomatose, die Mikroskopische Polyangiitis, das Churg-Strauss-Syndrom, die Panarteriitis Nodosa, die Vaskulitis bei Kryoglobulinämie, die Arteriitis temporalis Polymyalgia rheumatica und die Takayasu Arteriitis. Die Einteilung der Vaskulitiden erfolgt anhand der Größe der betroffenen Gefäße.

Tab.1: Klassifikation der systemischen Vaskulitiden (sog. Chapel Hill Definitionen)

Größe der betroffenen Gefäße	Primäre Vaskulitiden	Sekundäre Vaskulitiden
klein (z.B. Kapillaren, Arteriolen)	Schönlein-Henoch-Purpura Essentielle Kryoglobulinämische Vaskulitis Kutane leukozytoklastische Angiitis	Allergische Vaskulitis (z.B. Medikamenteninduziert) Hepatitis-C-assoziierte Kryoglobulinämische Vaskulitis
klein und mittelgroß	Wegenersche Granulomatose Mikroskopische Polyangiitis Churg-Strauss Syndrom	Vaskulitis bei Rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder primärem Sjögren Syndrom
mittelgroß (z.B. mittelgroße Arterien)	Polyarteriitis nodosa Kawasaki Syndrom	Hepatitis B assoziierte Polyarteriitis nodosa
groß (z.B. Aorta und Aorten nahe Gefäße)	Riesenzellerteriitis Takayasu Arteriitis	Aortitis bei Lues- oder Tuberkuloseinfektion

Von den o.g. primären Vaskulitiden werden die sekundären Vaskulitiden unterschieden, welche als Folge einer anderen rheumatischen Erkrankung entstehen. Auch zusammengekommen zählen die SV mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 40-54 Neuerkrankungen / 1 Mio. Einwohner zu den seltenen Erkrankungen und werden daher oft verkannt. Der Weg zur richtigen Diagnose ist daher nicht selten sehr lang. Dabei gilt die Riesenzell-(Temporal-)arteriitis mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 15-35 / 1 Mio. der über 50 Jahre alten Einwohner als die häufigste primäre Vaskulitis in Europa.

Welche Symptome bestehen bei einer Vaskulitis und wie wird diese diagnostiziert?

Die Kombination aus Krankengeschichte, klinischem Befund, Serologie, bildgebender Diagnostik und Gewebsuntersuchung führen zur Diagnose Vaskulitis.

1. **Krankengeschichte:** Der Patient muss eingehend auch nach nicht-zusammenhängenden, harmlosen und flüchtigen Krankheitserscheinungen wie etwa blutigem Schnupfen, Husten, Hautflecken, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen Missempfindungen, Abgeschlagenheit gefragt werden: All diese einzelnen Beschwerden können Bausteine eines großen Gebäudes: Vaskulitis sein, wenn man sie in ihren zeitlichen und systematischen Zusammenhang stellt . Die Krankheitserscheinungen der häufigsten Vaskulitiden sind in den folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 2. Symptome der Riesenzellarteriitis

Die Ausprägung der Symptomatik ist variabel. Bis zu 40 % der Patienten zeigen nicht die typische Symptomkonstellation. Typische Leitbefunde der RZA sind

- ein- oder beidseitige diffuse Kopfschmerzen (Häufigkeit 70 %),
- Sehstörungen (in 30 % der Fälle): Gesichtsfeldausfälle, Amaurosis fugax, Visusverlust, Erblindung möglich,
- eine druckdolente schmerzhaft verhärtete A. temporalis (Häufigkeit 45 %),
- Schmerz beim Kauen – Kau-Claudicatio (in 40 %),
- Zungenschmerz, Schluckstörungen,
- Allgemeinsymptome (B-Symptomatik), häufig bei Erkrankungsbeginn,
- Muskelschmerzen bei 40–60 % der Patienten (Polymyalgia rheumatica),
- Symptome der peripheren Durchblutungsstörung bei Stenosen von Aortenabgangsgefäßen,
- Skalp- oder Zungennekrose,
- selten Gelenkschmerzen oder Arthritiden.

Tabelle 3. Leitsymptome der Takayasu Arteriitis

- bewegungsabhängige Schulter-Arm-Schmerzen,
- Durchblutungsstörungen der Arme und Beine,
- seitendifferenzierter Blutdruck bei bis zu 65 % der Patienten,
- arterielle Hypertonie bei 40-70 % der Fälle (assoziiert mit Stenose der A. renalis),
- Allgemeinsymptome (B-Symptomatik), häufig bei Erkrankungsbeginn,
- Sehstörung (bei 30 % der Patienten), Amaurosis fugax, bei Befall der A. carotis,
- Herzprobleme (Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen),
- Muskelschmerzen bei bis zu 55 % der Patienten.

Tabelle 4. Leitsymptome der Polyarteriitis nodosa

- Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
- Polyneuropathie
- Ödeme, Blut im Urin
- Blutige Durchfälle, Angina abdominalis, Mesenterialinfarkt, Leber- und Milzinfarkt
- Arthralgien, Arthritiden, Myalgien
- Arterielle Hypertonie, Nierenarterienstenose
- Herzprobleme: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Dyspnoe
- Rote Hautflecken (Purpura), Hautnekrosen, Gangrän, Noduli, Livedo retikularis
- Epilepsie, Psychose

Tabelle 5. Symptome des M. Wegener

- Luftnot, Bluthusten
- Blutiger Schnupfen, Borkenbildung endonasal, Sinusitis, Hörminderung, subglottische Stenose
- Ödeme, Mikrohämaturie
- Arthralgien, Arthritiden, Myalgien
- Augenprobleme: Episkleritis, Konjunktivitis, retrobulbäres Granulom
- Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß
- Palpable Purpura, Hautnekrosen, Noduli
- Neurologische Symptome: Peroneusschwäche, Hyposensibilität
- Epilepsie, Psychose
- Blutige Diarrhoen, Tenesmen

Tabelle 6. Symptome der mikroskopischen Polyangiitis

- Ödeme, Mikrohämaturie
- Dyspnoe, Husten
- Hämoptysen
- Blutige Diarrhoen, Tenesmen, Pankreatitis
- Augenprobleme: Episkleritis, Konjunktivitis
- Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Palpable Purpura, Hautnekrosen, Noduli
- Peroneusschwäche, Hyposensibilität
- Arthralgien, Arthritiden, Myalgien
- Sinusitis

Tabelle 7. Symptome des Churg-Strauss Syndroms

- Asthma bronchiale
- Sinusitis
- Peroneusschwäche, Hyposensibilität
- Palpable Purpura, Hautnekrosen, Noduli
- Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
- Arthralgien, Arthritiden, Myalgien
- Ödeme, Mikrohämaturie
- Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß

2. Der klinische Befund, also die körperliche Untersuchung, kann häufig richtungsweisend sein: So können etwa fehlende Pulse, unterschiedlicher Blutdruck an beiden Armen oder Strömungsgeräusche über Blutgefäßen als Zeichen der Enge oder des Verschlusses Zeichen der Großgefäßvaskulitis sein, blaue Flecken und Stippchen als Einblutungen können Zeichen der Kleingefäßvaskulitis durch Platzen der Kapillaren sein. Die "Sattelnase" mit blutig-borkigem Schnupfen ist typisch für die Wegener'sche Granulomatose

3. Laboruntersuchungen: Hier gibt es Zeichen der Entzündung (Blutsenkungsbeschleunigung, CRP, Blutarmut, hohe weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und hohe Plättchenzahlen (Thrombozyten), Nierenwerterhöhungen bei entzündlicher Nierenbeteiligung bei Kleingefäßvaskulitiden. Wichtig sind die bei systemischen Vaskulitiden spezifischen Autoantikörper (ANCA bei Wegener und Polyangiitis) und bei Kälte ausflockende Eiweiße (Kryoglobuline), die kleine Gefäße zerstören.

4. Mit **Ultraschall** können innere Organe wie etwa die Nieren, das Herz, die Gelenke und Muskeln untersucht werden, die Doppler-Sonografie ermöglicht die Beurteilung des Blutflusses und ist bei Großgefäßvaskulitiden hilfreich.
5. Die **Computertomographie** (CT) und die **Kernspintomografie** (=Magnetresonanztomografie, MRT) kann Entzündungen der unterschiedlichen Organe, etwa des Gehirns, der Muskulatur und der Gelenke sichtbar machen. In Verbindung mit der Gefäßdarstellung, Angiografie, erlaubt sie Aussagen über Großgefäßvaskulitiden, die von außen nicht zugänglich sind wie etwa das entzündliche Aortenbogensyndrom. Hier ist außerdem eine neue Technik, die Positronenemissionstomografie-PET zum Aufdecken unerkannter Entzündungen hilfreich.
6. Die **Gewebsuntersuchung** (Histologie) sichert die Diagnose: Wenn möglich, sollte deshalb bei Vaskulitiden eine Probe (Biopsie) entnommen werden. Neben der Diagnosesicherung lässt das Ausmaß und die Struktur der Entzündung Rückschlüsse auf Art und Erfolg der Behandlung zu.

Wie werden die Vaskulitiden behandelt?

Alle systemischen Vaskulitiden bedrohen die Organfunktion und häufig das Leben. Das einzige sofort wirksame Medikament ist **Kortison** und deshalb trotz aller unerwünschten Nebenwirkungen als Beginn der Behandlung unverzichtbar. Die Nebenwirkungen von Kortison sind weitgehend von der Dosis und Dauer der Kortison-Behandlung abhängig. Besonders die Infekt-Gefährdung durch Schwächung des Abwehrsystems, Stoffwechsellentgleisungen hinsichtlich Blutzucker und Fettsucht ("Vollmondgesicht" oder Cushing-Syndrom) und die Knochenerweichung durch mangelnden Einbau von Kalzium (Osteoporose) sind hier zu nennen. Gefährliche Nebenwirkungen treten überwiegend bei langzeitiger und hoher Dosis von Kortison auf. Unterhalb eines Grenzwertes (sog. Cushing-Schwelle), der der körpereigenen Kortison-Produktion entspricht, treten diese Nebenwirkungen selten und in weniger bedrohlicher Form auf.

Ziel der modernen Vaskulitis-Behandlung ist es, möglichst rasch von einer hohen Dosis Kortison herunterzukommen. Dies gelingt bei vielen Vaskulitiden nur durch gleichzeitige Gabe weiterer Medikamente. Alle Vaskulitiden kleiner Gefäße (typischerweise mit Nieren, Lungen- und Nervenschädigung) müssen neben hochdosiert Kortison zusätzlich mit weiteren Medikamenten behandelt werden.

Seit den 70er Jahren haben sich hierzu Substanzen aus der Krebstherapie bewährt, welche meistens in erheblich niedriger Dosis als zur Krebsbekämpfung eingesetzt werden. Solche Substanzen heißen Zytostatika (=Substanzen, die die Zellteilung hemmen, z.B. **Cyclophosphamid/ Endoxan®**) oder Immunsuppressiva (=Substanzen, die das Abwehrsystem unterdrücken, z.B. **Methotrexat [MTX], Azathioprin**). Da auch diese Medikamente erhebliche Nebenwirkungen aufweisen können (Schwächung der Blutbildung, Infekt-Anfälligkeit, Haarausfall, Unfruchtbarkeit, all dies wohlgeordnet dosis- und Behandlungsdauer- abhängig) und in der langfristigen Therapie häufig nicht mehr vertragen werden, gibt es neue Entwicklungen.

Neue Substanzen greifen gezielter die zur Vaskulitis führenden Prozesse an und treffen weniger die Zellteilung und das Abwehrsystem als Ganzes:

Weiterentwicklungen der Immunsuppressiva (z.B. **Mycophenolatmofetil** [CellCept®], **Leflunomid** [Arava®]) hemmen gezielter bestimmte Abwehrzellen und ihre Signalvermittlung als die oben genannten Substanzen. Seit den 90er Jahren gibt es neue Medikamente, die gezielt Botenstoffe der Entzündung abfangen und beseitigen (anti-TNF Therapie, z.B. Remicade®) oder gezielt diejenigen Abwehrzellen abtöten, die krankheitsverursachend sind (z.B. **Rituximab** [Mabthera®]). Es handelt sich um aufwendig angefertigte Eiweiße, weshalb die Substanzklasse "Biologika" oder "Biologics" genannt wird. Diese Medikamente sind selbst nicht zellteilungshemmend und gewebsschädigend und werden deshalb zumeist gut vertragen. Nicht zu unterschätzen sind jedoch die ausgeprägte Schwächung der Infektabwehr. Leider nicht zu vernachlässigen sind des Weiteren die enormen Kosten der Behandlung. Für die Wegenersche Granulomatose gibt es vielversprechende Ergebnisse zum Einsatz von 15-Desoxyspergulin (NKT-01). Hierzu laufen in Kürze Studien an. Eine weitere erfolgreiche Therapie bei einigen Vaskulitiden ist die Gabe von **Antikörpern** als Tropf (IvIg). Der Wirkmechanismus ist letztendlich nicht bekannt, angenommen wird ein Verdrängen der krankmachenden Antikörper durch normale Antikörper. Auch diese Behandlung ist extrem kostspielig.

In lebensbedrohlichen Situationen bei Vaskulitis mit Lungenblutung und Nierenversagen (pulmorenales Syndrom bei der Wegener'schen Erkrankung) können in einem Verfahren ähnlich der Blutwäsche (Dialyse) durch die **Plasmaseparation** krankmachende Antikörper dem Blut entzogen werden.

Zusammengefasst sollte man die systemische Vasculitis unverzüglich mit hochdosiert Kortison in Verbindung mit einem Zytostatikum/Immunsuppressivum bis zur Besserung der schweren Entzündung behandeln (Remissionsinduktion typischer Weise mit hochdosiert Kortison und Endoxan® in möglichst kurzer Zeit: maximal 6 Monate). Bei Lungenblutung mit Nierenversagen empfiehlt sich zusätzlich die Plasmaseparation. Bei ausbleibender Besserung unter der Kortison/Endoxan® -Therapie müssen eventuell zusätzliche oder andere Medikamente wie etwa Biologika oder IvIg zum Einsatz kommen. Sobald die schwere Entzündung überwunden ist, kann auf eine mildere remissionserhaltende Therapie mit niedrigdosiert Kortison und z.B. Azathioprin, MTX. Da Vaskulitiden leider häufig wiederkehren (Rezidiv) und häufig eine geringgradige Entzündung verbleibt, muss diese Therapie häufig über Jahre und eventuell lebenslang fortgesetzt werden. Wegen der Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten in der Langzeittherapie muss nicht selten auf andere Medikamente umgestellt werden.

Wie ist die Prognose der Vaskulitiden?

Die Prognose hängt stark von der Art der Vaskulitis und den dabei betroffenen Organen ab. Als Beispiel können die ANCA-assoziierten Vaskulitiden genannt werden. Unter der oben beschriebenen Standardtherapie, liegt die Rate kompletter oder partieller Remissionen, abhängig von der gewählten Definition, bei 70 – 90 %. Auch unter adäquater remissionserhaltender Therapie liegt die Rezidivrate nach 24 Monaten Therapiedauer noch bei 20 bis 30 %, während bei Beendigung der Therapie kurz nach Erreichen einer Remission in 60 bis 70 der Fälle mit einem Rezidiv zu rechnen ist. Obwohl in der Mehrzahl der Fälle eine Remission erreicht werden kann, entstehen häufig irreversible Schädigungen der betroffenen Organe. So tritt in bei bis zu 20 % der Patienten mit generalisierter WG ein Dialysepflichtiges Nierenversagen ein. Bei der Riesenzellerarteriitis ist die Lebenserwartung nicht wesentlich eingeschränkt.

Krankheitsspezifische Faktoren wie Krankheitsdauer, Alter bei Erstmanifestation oder klinische Manifestation beeinflussen die Mortalität nicht.

Literatur:

Weitere Informationen finden Sie im Patientenratgeber „Vaskulitis“ von PD Dr. Eva Reinhold-Keller, Steinkopfverlag, 2. Auflage, ISBN 3-7985-1474-7.

*Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Klinik Plochingen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Klinik für Innere Medizin (Allgemeine Innere Medizin, Rheumatologie und
Klinische Immunologie, Intensivmedizin)
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen*