

## Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:

Prof. Dr. Peter Berlit, Berlin

PD. Dr. Markus Krämer, Essen

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

## Version

Vollständig überarbeitet: 3. April 2018

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 22. Mai 2018

Gültig bis: 2. April 2023

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

## Zitierhinweis

Berlit P., Krämer M. et al., Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[berlit@dgn.org](mailto:berlit@dgn.org)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

## Was gibt es Neues?

- [ Riesenzellarteriitis (RZA) ist die korrekte Benennung für das oft noch als Arteriitis temporalis (cranialis) bezeichnete Krankheitsbild. Die früher Wegener'sche Granulomatose genannte Erkrankung wird heute als Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) bezeichnet. Das Churg-Strauss-Syndrom wird ebenfalls nicht mehr mit dem Eigennamen, sondern als eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) benannt.
- [ Seit September 2017 ist Tocilizumab (TOC; RoActemra®) zur Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) zugelassen. Damit ist subkutan appliziertes TOC die erste zugelassene Substanz zur Behandlung der Riesenzellarteriitis in Deutschland. Die Zulassung beruht auf der GiACTA-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass wöchentlich gegebenes subkutanes TOC zusammen mit einem 26-wöchigen Glukokortikoid (GC)-Reduktionsschema Rezidive, die Behandlungsdauer mit GC und die GC-Dosis reduzieren kann.
- [ Wichtigste Differenzialdiagnose der primären Angiitis des ZNS (PACNS) ist das reversible Vasokonstriktionssyndrom. „Vaskulitis-typische“ angiographische Veränderungen sind bei diesem Krankheitsbild häufiger als bei der PACNS. Im Gegensatz zur PACNS bilden sich die Gefäßveränderungen in der Regel innerhalb von drei Monaten komplett zurück.
- [ Zur Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) liegen aktuelle nationale und internationale Therapieempfehlungen vor. Eine Anti-Interleukin (IL)-5-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Mepolizumab zeigte in einer randomisiert-kontrollierten Phase-3-Studie bei einem Rezidiv oder therapierefraktärem Verlauf einer EGPA erfolgversprechende Ergebnisse bezüglich Remissionsinduktion, Steroiddosiseinsparung und Rezidivprophylaxe. Auf internationaler Ebene werden neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien erarbeitet.
- [ Rituximab (RTX) ist bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden in der Induktionstherapie ebenso wirksam wie Cyclophosphamid (CYC). Evidenzbasierte Empfehlungen der EULAR zum Management systemischer Vaskulitiden wurden publiziert.
- [ Analog zu diesen Empfehlungen wird zunehmend auch bei der PACNS RTX bevorzugt eingesetzt, obwohl naturgemäß hierzu keine randomisierten Studien vorliegen.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [ Zur Unterscheidung systemischer Vaskulitiden werden die American College of Rheumatology (ACR)- und Chapel-Hill-Klassifikationskriterien angewendet.
- [ In der Regel sollte bei der primären Angiitis des ZNS (PACNS) eine Biopsie zur Diagnosesicherung angestrebt werden.
- [ Eine hohe diagnostische Sicherheit ist aufgrund möglicher Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu fordern.
- [ Es fehlen prospektive Studien zur Therapie der ZNS-Vaskulitiden.
- [ Therapie der Wahl zur Remissionsinduktion ist bei der ZNS-Vaskulitis in Analogie zu anderen gravierenden Organmanifestationen (bei systemischen Vaskulitiden) die kombinierte Gabe von GC (1 mg/kg Prednisolon pro Tag) und CYC, meist als Pulstherapie.
- [ GC (1 mg/kg in absteigender Dosierung über 6 bis 12 Monate) werden auch zur Remissionsinduktion bei der RZA eingesetzt. Aufgrund der hohen Rezidivrate und des Langzeitriskos für GC-induzierte Langzeitnebenwirkungen sollte bei der Mehrzahl der Patienten eine additive GC-einsparende Therapie erwogen werden. Hierzu steht TOC als zugelassene Substanz zur Verfügung. Alternativ kann Methotrexat (MTX) eingesetzt werden (off-label).
- [ Bei AAV erfolgt bei schwerer Organdysfunktion und vitaler Bedrohung eine remissionsinduzierende Therapie mit CYC oder RTX, bei fehlender Organdysfunktion und Fehlen einer vitalen Bedrohung mit MTX oder Mykophenolat-Mofetil (MMF). In der remissionserhaltenden Therapie kommen Azathioprin (AZA) oder MTX zur Anwendung. Bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Therapieversagen von AZA und MTX werden RTX, Leflunomid oder MMF als Alternativen verwendet. Die remissionserhaltende Therapie sollte über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden. Die Therapiede Eskalation birgt die Gefahr eines Rezidivs in sich.
- [ Bei anderen systemischen Vaskulitiden kommen ebenfalls MTX, AZA oder Leflunomid zur Remissionserhaltung in Frage; auch hierzu gibt es keine verlässlichen Daten zur ZNS-Vaskulitis.
- [ Bei der Hepatitis-B-assoziierten klassischen Polyarteriitis nodosa (PAN) wird eine niedrig dosierte Steroidtherapie kombiniert mit Virustatika (Interferon-alpha, Vidarabin, Lamivudin, Famciclovir) eingesetzt.
- [ Die Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis wird bei Fehlen einer Organ- oder lebensbedrohlichen Manifestation primär antiviral mit Interferon-freien DAA-Therapieschemata („direct acting antivirals“) mit dem Ziel einer Erregerelimination behandelt. Bei schweren Verläufen ist eine Kombination mit RTX möglich.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Notwendigkeit der Leitlinie.....	6
1.2	Ziele der Leitlinie .....	6
1.3	Zielgruppe .....	6
1.4	Versorgungsbereich .....	6
1.5	Adressaten .....	6
1.6	Schlüsselwörter .....	6
<b>2</b>	<b>ZNS-Vaskulitiden .....</b>	<b>6</b>
2.1	Primäre Angiitis des ZNS (PACNS) .....	6
2.2	ZNS- und PNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden .....	18
<b>3</b>	<b>Versorgungskoordination .....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Redaktionskomitee.....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie.....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung.....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Spezielle Abkürzungen.....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>74</b>
10.1	Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	74

# 1 Einführung

## 1.1 Notwendigkeit der Leitlinie

Zerebrale Vaskulitiden stellen eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung dar, deren Diagnostik und Therapie den Neurologen und das interdisziplinäre Behandlungsteam herausfordert.

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Systematisch sollen die klinische Symptomatik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei zerebralen Vaskulitiden dargestellt werden.

## 1.3 Zielgruppe

Die Leitlinie betrifft die Diagnostik und Therapie bei erwachsenen Patienten.

## 1.4 Versorgungsbereich

Die Leitlinie kann im ambulanten und stationären Versorgungsbereich angewandt werden.

## 1.5 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Neurologen und Rheumatologen sowie alle in die Behandlung der entsprechenden Patienten eingebundenen Kollegen.

## 1.6 Schlüsselwörter

Zerebrale Vaskulitis, primäre Angiitis des ZNS, isolierte ZNS-Vaskulitis, ZNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Erkrankungen

# 2 ZNS-Vaskulitiden

## 2.1 Primäre Angiitis des ZNS (PACNS)

### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Die primäre Angiitis des ZNS (Synonyme: isolierte Angiitis des ZNS, primäre ZNS-Vaskulitis) (PACNS) ist ein seltenes, alle Altersgruppen betreffendes Krankheitsbild, welches ohne bioptische Sicherung wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert wird. Die Symptome sind unspezifisch und können nicht von anderen Erkrankungen diskriminieren (Becker, Horn et al. 2017). Es können eine Enzephalopathie mit kognitiven und affektiven Auffälligkeiten,

anhaltende Kopfschmerzen sowie multifokale Symptome bei rezidivierenden Ischämien oder Blutungen auftreten. Auch epileptische Anfälle kommen vor. Das Rückenmark kann mitbetroffen sein (Salvarani, Brown et al. 2007), selten manifestiert sich die PACNS ausschließlich spinal (Goertz, Wegner et al. 2010).

Es handelt sich um eine ätiologisch unklare Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße ausschließlich des Zentralnervensystems, wobei sich die Entzündung histologisch mit Nachweis einer granulomatösen Gefäßwandentzündung mit und ohne  $\beta$ -Amyloid-Ablagerung, mit transmuralen lymphozytären Infiltraten oder fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwand zeigt (Miller, Salvarani et al. 2009).

Unterschieden wurden eine Small-Vessel-Variante (SV-PACNS) mit hohem Rezidivrisiko und eine Medium-Vessel-Variante (MV-PACNS) mit besserer Prognose (MacLaren, Gillespie et al. 2005). Die SV-PACNS soll dabei öfter eine pathologische akute Phase Serologie, keine Auffälligkeiten in der Angiographie, aber positive Befunde in der Hirnbiopsie zeigen. Vor allem, wenn ein hohes Liquoreiweiß und Gadolinium aufnehmende Läsionen vorhanden sind, scheint die Small-Vessel-Variante eine eher günstige Prognose zu haben (Salvarani, Brown et al. 2017). Bei der MV-PACNS werden angiographische Veränderungen als diagnostisch wegweisend beschrieben (Pipitone, Versari et al. 2013).

## 2.1.2 Diagnostik

Da es sich in der Regel um ein subakut bis chronisch verlaufendes Krankheitsbild handelt und die falsch-positive Diagnose einer PACNS fatale Folgen haben könnte, sollten stets differenzialdiagnostisch eine Beteiligung bei systemischer Vaskulitis, eine Vaskulitis bei anderer Grunderkrankung (z.B. Infektion) oder eine andersartige Erkrankung (wie das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom, das Susac-Syndrom oder die Moyamoya-Angiopathie) ausgeschlossen werden (Berlit & Kraemer 2014, Becker, Horn et al. 2017). Aufgrund der Schwierigkeit der positiven Diagnose einer PACNS mit dem Dilemma der Möglichkeit auch einer negativen Hirnbiopsie hat insbesondere der Ausschluss von Differenzialdiagnosen einen hohen Stellenwert (Berlit 2009).

**Tabelle 1**

### Diagnostische Kriterien für die Diagnose einer PACNS

Erweiterte Diagnosekriterien der primären Angiitis des ZNS (PACNS, nach Birnbaum & Hellmann 2009)	
<b>definitive Diagnose einer PACNS</b>	Die definitive Diagnose einer PACNS kann nur dann gestellt werden, wenn diese bioptisch gesichert wurde.
<b>wahrscheinliche Diagnose einer PACNS</b>	Wenn eine bioptische Sicherung der Diagnose einer PACNS nicht erfolgt ist, so kann die wahrscheinliche Diagnose einer PACNS nur dann gestellt werden, wenn angiographisch ein typischer und MR-tomographisch ein pathologischer Befund neben einem für die PACNS charakteristischen Liquorprofil vorhanden sind.

## **Anamnese und klinische Untersuchung**

Eine gewissenhafte Anamnese und klinische Untersuchung können einen Großteil der Differenzialdiagnosen unwahrscheinlich machen. Die Anamnese sollte eine detaillierte Familienanamnese und die Frage nach auslösenden Faktoren (u.a. Drogen) beinhalten. Bei der klinischen Untersuchung sollte auf rheumatologische und dermatologische Symptome wie z.B. eine Livedo racemosa oder Angiokeratome, Hinweise auf Dysmorphien oder eine Bindegewebserkrankung wie Hyperlaxität der Haut und Gelenke geachtet werden. Die Anwesenheit all dieser erfragten und untersuchten Symptome macht eine PACNS unwahrscheinlich. Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß werden bei der PACNS nur selten beschrieben (Salvarani, Brown et al. 2007). Differenzialdiagnostisch müssen eine hereditäre Vasopathie, ein Morbus Fabry, eine Bindegewebserkrankung und eine infektiöse Genese besonders bedacht werden.

## **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Eine PACNS ist bei unauffälligem MRT sehr unwahrscheinlich (Birnbaum & Hellmann 2009). MR-tomographisch zeigen sich multifokale Läsionen in der weißen Substanz, die MR-Angiographie zeigt nicht immer Auffälligkeiten (47–59%) (Salvarani, Brown et al. 2007, White, Hadley et al. 2007). Die PACNS kann in der MRT tumorähnlich imponieren (Molloy, Singhal et al. 2008, Lee, Kim et al. 2009, Tanei, Nakahara et al. 2011). Die tumorartig imponierende Vaskulitis wird naturgemäß sehr häufig als Tumor fehlinterpretiert und dann bioptisch diagnostiziert (Molloy, Singhal et al. 2008). Bei der MR-tomographischen Diagnostik der ZNS-Vaskulitis sollten diffusionsgewichtete Aufnahmen und ADC-maps mitgefertigt werden, da unterschiedlich alte Veränderungen (White, Hadley et al. 2007) und die ischämische Natur der Läsionen differenzialdiagnostisch verwertbar sind. Gradientenecho-Sequenzen können diagnostisch wichtige, petechiale Hämorrhagien darstellen (Ay, Sahin et al. 2002). Diffusionsgewichtete Aufnahmen und MR-Angiographie sind auch im Follow-up von Patienten mit ZNS-Vaskulitis hilfreich. Auch sollte die MR-Bildgebung eine Gadolinium-Gabe beinhalten, da Gadolinium aufnehmende Läsionen und ein leptomeningeales Enhancement (Salvarani, Brown et al. 2008, Birnbaum & Hellmann 2009, Zuccoli, Pipitone et al. 2011) beschrieben werden. Das Kontrastmittelverhalten sollte in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zur Neurosarkoidose beurteilt werden. Die hochauflösenden, kontrastmittelverstärkten, flusskompensierten und fettgesättigten MRT-Aufnahmen der Gefäßwand (black blood imaging) haben in der Detektion der Vaskulitis nur einen begrenzten Stellenwert (Pfefferkorn, Linn et al. 2013), da dieses oder ähnliches Kontrastmittelverhalten auch bei Aneurysmen, Arteriosklerose und Gefäßspasmen gezeigt werden konnte (Pfefferkorn, Linn et al. 2013, Mossa-Basha, Hwang et al. 2015, Lehman, Brinjikji et al. 2016, de Havenon, Mossa-Basha et al. 2017, Mossa-Basha, Shibata et al. 2017).

## **Labor und Liquorbefunde**

Im Serum sind allenfalls Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG] und C-reaktives Protein [CRP] erhöht, dies jedoch bei weniger als einem Viertel der Patienten (Salvarani, Brown et al. 2007). Die sonstige serologische Labordiagnostik dient dem Ausschluss von



Differenzialdiagnosen. Da der Liquor in 90% eine pathologische lymphomonozytäre Pleozytose oder eine Eiweißerhöhung zeigt (Berlit & Kraemer 2014, Salvarani, Brown et al. 2015, Becker, Horn et al. 2017), macht ein regelrechter Liquorbefund eine PACNS unwahrscheinlich. Die Zellzahl- und Proteinerhöhungen sind nur leicht oder moderat ausgeprägt, bei Pleozytose > 250/μl sollte an andere, v.a. infektiöse Erkrankungen gedacht werden (Birnbaum & Hellmann 2009). Entscheidend ist die Liquordiagnostik zum Nachweis oder Ausschluss von Infektionen. Ob die intrathekale Produktion von Interleukin-17 zur Differenzierung der zerebralen Vaskulitis von nicht inflammatorischen Erkrankungen wirklich einen Stellenwert hat oder ein unspezifischer inflammatorischer Befund ist, ist bislang nicht geklärt (Thom, Schmid et al. 2016).

ZNS-Vaskulitiden selbst können durch zahlreiche Infektionen verursacht werden und müssen dann entsprechend antibiotisch oder antiviral behandelt werden. Mittels PCR und Antikörper-Indizes aus Liquor und Blut sollte eine Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Vasopathie ausgeschlossen werden, die vor allem bei Kindern häufig auftritt (Braun, Bulder et al. 2009).

### **Zerebrale Angiographie**

Die konventionelle zerebrale digitale Subtraktionsangiographie (DSA) galt lange als diagnostischer Goldstandard, kann die Diagnose einer PACNS jedoch nur unterstützen. Die Sensitivität der DSA ist jedoch deutlich höher als die der MR-Angiographie (Zuber 2008), so dass angesichts des geringen Risikos einer Angiographie diese ihren festen Stellenwert in der Diagnostik einnimmt. Bei der PACNS sind unterschiedliche Korrelationen zwischen MR-Angiographie und DSA beschrieben (56% versus 78%) (Salvarani, Brown et al. 2007, Kraemer & Berlit 2011). Die Angiographie kann negativ sein, wenn die kleinen Gefäße (z.B. < 500 μm) betroffen sind (Salvarani, Brown et al. 2008, Kraemer & Berlit 2011). Die Sensitivität der DSA wird zwischen 50% und 90% beschrieben (Birnbaum & Hellmann 2009). Zu beachten ist, dass gerade beim RCVS die angiographischen Veränderungen oft „vaskulitis-typisch“ imponieren. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung können die typischen rezidivierenden Donnerschlagkopfschmerzen beim RCVS hilfreich sein. Mikroaneurysmen sollten an eine Polyarteriitis nodosa (Birnbaum & Hellmann 2009), bilaterale Kollateralnetze bei proximalen Stenosen eher an eine idiopathische Moyamoya-Erkrankung (Kraemer & Berlit 2010) denken lassen. Das differenzialdiagnostisch auszuschließende Divry-van-Bogart-Syndrom kann nur angiographisch festgestellt werden (Bersano, Morbin et al. 2016). Somit hat die DSA weiterhin einen festen Stellenwert in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik von seltenen Vasopathien.

### **Biopsie**

Alle Patienten mit dem begründeten Verdacht auf eine PACNS sollten nach ausführlichen differenzialdiagnostischen Untersuchungen einer leptomeningealen und Hirnbiopsie unterzogen werden; stereotaktische Biopsien werden nur bei Massenläsionen empfohlen (Birnbaum & Hellmann 2009, Salvarani, Brown et al. 2017). Die klinische Diagnose der PACNS unter Einsatz von MRT und DSA, aber ohne Biopsie führt zu häufigen Fehldiagnosen (Berlit & Kraemer 2014, Becker, Horn et al. 2017). Das Risiko einer falsch indizierten Langzeit-

Immunsuppression wird im Allgemeinen als höher als das Biopsie-Risiko angesehen (Alreshaid & Powers 2003, Berlit 2009, Elbers, Halliday et al. 2010).

Wichtig ist der bioptische Ausschluss von Differenzialdiagnosen, insbesondere primärer ZNS-Lymphome. Die Entnahme einer leptomeningealen und parenchymatösen Biopsie sollte möglichst in einem MR-tomographisch oder angiographisch betroffenen Bezirk erfolgen. Bevorzugter Biopsie-Ort ist die nicht dominante Hemisphäre, außerhalb eloquenter Areale. Falsch negative Biopsien kommen nicht selten vor und stellen ein besonderes diagnostisches Dilemma dar. Zu beachten ist, dass die Histologie nur die Vaskulitis als solche, nicht jedoch die Ätiologie nachweist. Eine Infektion z.B. muss durch zusätzliche mikrobiologische Diagnostik im Gewebe oder im Rahmen der Liquordiagnostik ausgeschlossen werden.

Es gibt drei unterschiedliche histologische Muster der PACNS: granulomatös mit multinukleären Zellen, oft auch mit Beta-Amyloid-Ablagerungen (58%), lymphozytäre Vaskulitis (28%) oder nekrotisierende Vaskulitis mit fibrinoiden Nekrosen und häufig intrazerebralen Blutungen (14%) (Miller, Salvarani et al. 2009, Salvarani, Brown et al. 2017). Bei den entzündlichen Varianten der Amyloidangiopathie werden Fälle mit perivaskulären entzündlichen Infiltraten und solche mit transmuraler Gefäßwandentzündung – A-beta-related Angiitis (ABRA) – unterschieden.

### **Differenzialdiagnostischer Ausschluss anderer Erkrankungen**

Der Ausschluss von Differenzialdiagnosen hat elementaren Stellenwert bei der Diagnose der PACNS. Eine deutsche Studie konnte bei 69 Patienten mit der Zuweisungsdiagnose PACNS bei 44 Patienten insgesamt 15 Differenzialdiagnosen finden (Becker, Horn et al. 2017). Darunter waren zwar auch therapeutisch ähnlich zu behandelnde Erkrankungen wie sekundäre Vaskulitiden, aber auch anders zu behandelnde Erkrankungen wie die Multiple Sklerose, die Moyamoya-Erkrankung und das RCVS (Becker, Horn et al. 2017).

Es gibt eine große heterogene Gruppe an Differenzialdiagnosen, die das klinische Bild oder einzelne Befunde imitieren können. Die differenzierte Kenntnis dieser Differenzialdiagnosen und deren diagnostische Eingrenzung stellen im klinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar.

Eine Vielzahl von Erregern kann zu einer entzündlichen Vasopathie oder erregerbedingten Vaskulitis führen (VZV, HIV, Hepatitis C, Tuberkulose, Borreliose und Syphilis (Kraemer & Berlit 2010)). Insbesondere sollte eine VZV-Vasopathie ausgeschlossen werden. Sowohl während der Erstmanifestation (Windpocken) als auch während der Reaktivierung (Zoster) kann es auf dem Boden entzündlicher Gefäßveränderungen zu Schlaganfällen kommen. Während ein Befall der großen Gefäße meist den intrakraniellen Abschnitt der A. carotis interna oder den Mediahauptstamm betrifft und oft mit Varizellen oder einem Zoster ophthalmicus vergesellschaftet ist, kann eine VZV-Vasopathie der kleinen Gefäße ohne kutane Manifestation auftreten (Hajj-Ali, Singhal et al. 2011). Hier ist die Differenzialdiagnose zur PACNS erschwert, eine VZV-PCR im Liquor und die Bestimmung des VZV-Antikörperindex (Serum/Liquor) sind daher obligat (Nagel, Jones et al. 2017).

Wichtige Differenzialdiagnosen zur PACNS sind in **Tabelle 2** und in 2.1.4 dargestellt.

**Tabelle 2**

**Differenzialdiagnosen der PACNS (ergänzt nach Birnbaum & Hellmann 2009, Berlit & Kraemer 2014)**

Differenzialdiagnosen der PACNS	
andere entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Autoimmunenzephalitiden</li> <li>– Susac-Syndrom</li> </ul>
noninflammatorische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Atherosklerose</li> <li>– Neurofibromatose</li> <li>– fibromuskuläre Dysplasie, Ehlers-Danlos IV, Marfan-Syndrom</li> <li>– genetische Mikroangiopathien (COL4A1, CTC1, TREX)</li> <li>– CADASIL, CARASIL</li> <li>– Leukodystrophien</li> <li>– MELAS</li> <li>– idiopathische Moyamoya-Erkrankung</li> <li>– Morbus Fabry</li> <li>– Sneddon-Syndrom</li> <li>– Hyperkoagulabilität</li> </ul>
demyelinisierende Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Multiple Sklerose</li> <li>– ADEM</li> <li>– NMOSD</li> </ul>
ZNS-Beteiligung bei systemischer Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Großgefäßvaskulitiden: Riesenzell-arteriitis, Takayasu-Arteriitis</li> <li>– Mittelgefäßvaskulitiden: Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Erkrankung</li> <li>– Kleingefäßvaskulitiden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)</li> <li>- Immunkomplex-assoziierte Erkrankungen (IgA-Vaskulitis – Purpura Schönlein-Henoch, kryoglobulinämische Vaskulitis)</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Embolien einer subakuten bakteriellen</li> </ul>

Differenzialdiagnosen der PACNS	
<b>Beteiligung bei Infektionen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endokarditis</li> <li>– VZV-Vasopathie</li> <li>– HSV, HIV, Hepatitis B, C, Parvoviren, Borrelien, Lues, Tuberkulose, Rickettsien, Pilze, Protozoen</li> <li>– parainfektiöse Syndrome</li> </ul>
<b>Beteiligung bei Systemerkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Systemischer Lupus erythematodes</li> <li>– Sjögren-Syndrom</li> <li>– Sklerodermie</li> <li>– Neurosarkoidose</li> <li>– Neurobehçet</li> </ul>
<b>Reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrome</b>	
<b>medikamentöse oder drogeninduzierte Syndrome</b>	
<b>maligne Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– primäres ZNS-Lymphom</li> <li>– intravaskuläre Lymphome</li> <li>– lymphomatoide Granulomatose</li> </ul>

### 2.1.3 Therapie

Grundsätzlich sollte bei der Verdachtsdiagnose einer PACNS die „blinde“ Behandlung mit GC oder gar Immunsuppressiva vermieden werden. Die publizierten (empirischen) Kriterien verlangen zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie zumindest den histopathologischen Ausschluss einer anderen Erkrankung (Berlit & Kraemer 2014). Sowohl das klinische als auch das neuroradiologische und liquorchemische Bild können imitiert werden durch infektiöse Erkrankungen, z.B. die Endokarditis mit rezidivierenden septischen Embolien oder erregerbedingte Vaskulitiden (Berlit 2009). In diesen Fällen kann die „blinde Behandlung“ zum Tod des Patienten führen (Becker, Horn et al. 2017). Vor Einleitung der Behandlung sind deshalb die Hirnbiopsie und die infektiologische Untersuchung des Liquors klinischer Standard (Berlit & Kraemer 2014).

In einer retrospektiven Studie an 25 Kranken mit vermuteter ZNS-Vaskulitis und nicht diagnostischer Biopsie zeigten 6 von 10 immunsuppressiv behandelten und 8 von 15 unbehandelten Patienten eine günstige 1-Jahres-Prognose (Alreshaid & Powers 2003). Die Studie erlaubt aufgrund methodischer Einschränkungen keine generellen Rückschlüsse über den Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei negativer Biopsie. Die Entscheidung muss im Einzelfall von der Dynamik des Krankheitsgeschehens abhängig gemacht werden. Bei unklarer diagnostischer Konstellation (z.B. negative Biopsie bei ansonsten typischen Befunden)

und klinisch stabiler Situation sollte eine kurzfristige Verlaufsuntersuchung (einschl. MRT und Liquor, evtl. auch DSA) z.B. nach drei Monaten erwogen werden. Je nach Dynamik der Gefäßveränderungen (z.B. reversibel bei RCVS, eher stabil bei Atherosklerose, eher zunehmend bei PACNS) kann dann fundierter über eine Immunsuppression entschieden werden (Becker, Horn et al. 2017).

In der Kohorte der Mayo-Klinik wurde zunächst eine *GC-Stoßtherapie, gefolgt von oraler GC-Gabe*, angewandt (Salvarani, Brown et al. 2015).

Die Therapie der Wahl besteht aus der kombinierten Gabe von GC (1 mg/kg KG Prednisolon nach initialer Pulstherapie) und *Cyclophosphamid* (CYC), meist als intravenöse Pulstherapie 0,75 g/m<sup>2</sup> KOF monatlich für 6 Monate (Salvarani, Brown et al. 2015). Bei den 163 Patienten der Mayo-Klinik (Rochester, USA) zeigte sich bei alleiniger Steroidtherapie eine Responderquote von 86%, allerdings eine Odds Ratio (OR) für Rezidive von 2,9 (Salvarani, Brown et al. 2015). Die kombinierte Gabe von GC und CYC führt zu einer ähnlichen Erfolgsquote, aber signifikant geringerer Rezidivrate (Salvarani, Brown et al. 2015). Die Prognose war ungünstiger, wenn große Gefäße betroffen waren (OR 6,1) und wenn bei Beginn der Therapie bereits Hirninfarkte vorlagen (OR 3,3).

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von CYC raten viele Autoren nach einer CYC-Therapie von 6 Monaten zu einer Erhaltungstherapie mit *AZA, MMF oder MTX* (Birnbäum & Hellmann 2009). Die Erfahrungen dazu sind allerdings gering. MMF wurde an 16 Patienten als nicht schlechter als die Kombination von Prednisolon und CYC beschrieben (Salvarani, Brown et al. 2015). Bei kleinen unkontrollierten Fallserien wie diesen bleibt aber stets das Problem des Selektionsbias.

Ebenfalls nur in kleinen Fallserien wurde RTX anstelle von CYC erfolgreich zur Induktionstherapie eingesetzt (Coronel-Restrepo, Bonilla-Abadia et al. 2013, De Boysson, Arquizan et al. 2013, Salvarani, Brown et al. 2014), in Einzelfällen auch *Infliximab oder Etanercept* (Salvarani, Brown et al. 2008). Analog zu den Studien bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden, bei denen gezeigt werden konnte, dass RTX genauso gut wirksam ist wie CYC (Stone, Merkel et al. 2010, Salvarani, Brown et al. 2015, Berlitz 2017, Wallace, Miloslavsky et al. 2017), kann auch bei der PACNS angesichts des guten Nebenwirkungsprofils zunehmend RTX eingesetzt werden. Die notwendige Behandlungsdauer ist unklar.

Zukünftig muss der Stellenwert von *Tocilizumab* nach der Zulassung für die Riesenzellarteriitis in der Off-Label-Behandlung der PACNS abgewartet werden.

Das Behandlungsmonitoring erfolgt klinisch und mittels MRT, ggf. auch mittels Liquor und DSA. Patienten mit einer Erhaltungstherapie haben eine günstigere Langzeitprognose (de Boysson, Parienti et al. 2017).

Bei den entzündlichen Varianten der Amyloidangiopathie, insbesondere der ABRA, scheint die Prognose unter immunsuppressiver Therapie noch besser zu sein als bei der PACNS.

### 2.1.4 Wichtige Differenzialdiagnosen der PACNS

Von der großen Anzahl an in Tabelle 2 genannten Differenzialdiagnosen seien exemplarisch drei wichtige zu unterscheidende Erkrankungsbilder dargestellt.

#### **Differenzialdiagnose Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS)**

Beim RCVS handelt es sich um die häufigste Differenzialdiagnose zur PACNS (Singhal, Topcuoglu et al. 2016). Bis Calabrese 2007 den Begriff des RCVS prägte und damit eine neue Krankheitsentität schuf, wurde dieses Erkrankungsbild oft als Vaskulitis fehlgedeutet und unterschiedlich benannt (Call-Fleming-Syndrom, benigne Angiitis des ZNS, postpartale Angiopathie, Donnerschlagkopfschmerz mit reversiblen Vasospasmen, migränöse Vasospasmen, migränöse Angiitis oder drogeninduzierte zerebrale Arteriitis/Angiopathie) (Calabrese, Dodick et al. 2007).

Auch wenn epidemiologische Daten fehlen, ist davon auszugehen, dass das RCVS wesentlich häufiger ist als die PACNS (Singhal, Topcuoglu et al. 2016). Der Altersgipfel liegt um das 42. Lebensjahr, Frauen sind häufiger betroffen (Calabrese, Dodick et al. 2007, Singhal, Hajj-Ali et al. 2011).

Als Auslöser sind eine Vielzahl von Ursachen beschrieben: vasoaktive Substanzen wie Cannabis, Kokain, Antidepressiva, abschwellende Nasensprays, Ergotaminderivate und Triptane, die postpartale Periode, Katecholamin produzierende Tumore, Immunsuppressiva, Blutprodukte, Hyperkalzämie, Schädel-Hirn-Trauma, Thrombendarteriektomie, Liquorunterdrucksyndrom und Sinusvenenthrombose (Ducros 2012). Mit zusammen 60% stellen die postpartale Periode und vasoaktive Substanzen die häufigsten Auslöser für das RCVS dar (Ducros & Bousser 2009).

Klinisch treten akut donnerschlagartige Kopfschmerzen mit einem Schmerzmaximum nach 1 min. meist bilateral occipital beginnend, dann sich diffus holocephal ausbreitend, auf. Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie sind häufig. In einigen Fällen bleibt es bei einem singulären Kopfschmerzereignis, häufiger jedoch kommt es zu mehreren Schmerzexazerbationen bei unschwellig dauerhaft vorhandenem dumpfem Kopfschmerz über 1–4 Wochen (Ducros 2012). Weitere neurologische Symptome können fakultativ vorhanden sein.

Laborchemisch zeigen sich in der Regel keine Auffälligkeiten. Eine leichte Pleozytose und ein gering erhöhtes Gesamtprotein im Liquor sind möglich (Ducros, Boukobza et al. 2007, Singhal, Hajj-Ali et al. 2011). Dies erschwert die Unterscheidbarkeit zur Vaskulitis, zumal per definitionem die Zellzahl eigentlich unter 15/Mikroliter sein sollte und in Studien zum Teil höhere Zellzahlen benannt werden (Kraayvanger, Berlit et al 2018). Die initiale CCT-Untersuchung sollte als wichtigste Differenzialdiagnose eine subarachnoidale Blutung auf dem Boden eines rupturierten Aneurysmas ausschließen. Als Komplikation kann es im Rahmen eines RCVS zu zerebralen Blutungen (sulkale Blutung an der Konvexität, intrazerebrale Blutung) kommen, auch ischämische Infarkte (Wasserscheideninfarkte) und ein Posteriores reversibles

Leukenzephalopathiesyndrom (PRES) kommen vor, was MR-tomographisch oft auch erst im Verlauf abgebildet werden kann.

Mittels einer CT-, MR- oder besser einer konventionellen Angiographie können multiple Gefäßstenosierungen in verschiedenen Stromgebieten nachgewiesen werden, welche per definitionem nach einem Zeitraum von maximal 12 Wochen nicht mehr nachweisbar sind. Somit wird die Diagnose letztlich nur retrospektiv bei normalisiertem angiographischem Bild gesichert. Als diagnostischer Test kann während einer Angiographie Nimodipin arteriell verabreicht werden, um so die Reversibilität von Gefäßstenosen zu beweisen (Kass-Hout, Kass-Hout et al. 2015).

Von Ducros wurden 2012 (Ducros 2012) die diagnostischen Kriterien von Calabrese weiterentwickelt (Calabrese, Dodick et al. 2007) (**Tabelle 3**):

**Tabelle 3**

**Diagnosekriterien des RCVS**

**Diagnosekriterien des Reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndroms  
(RCVS, nach Calabrese 2007 und Ducros 2012)**

- akute und schwere Kopfschmerzen (häufig donnerschlagartig)
- mit oder ohne fokale neurologische Defizite oder Krampfanfälle
- monophasischer Verlauf ohne das Auftreten neuer Symptome mehr als einen Monat nach Symptombeginn
- angiographisch können in indirekter (MRA, CTA) oder direkter (DSA) Technik segmentale Vasokonstriktionen zerebraler Arterien nachgewiesen werden
- kein Nachweis einer aneurysmatischen SAB
- normaler oder annähernd normaler Liquorbefund (Proteinkonzentration < 100 mg/dL, Leukozyten < 15/μl)
- vollständige oder zumindest bedeutende Normalisierung des angiographischen Befundes nach 12 Wochen

Vergleicht man die wichtigsten Befunde des RCVS mit denen der PACNS, so sollte in der Zusammenschau eine Differenzierung möglich und somit eine Biopsie oder inadäquate Therapie vermeidbar sein (**Tabelle 4**) (Calabrese, Dodick et al. 2007, Ducros, Boukobza et al. 2007).

Tabelle 4

## Differenzierung RCVS versus PACNS

Parameter	Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom	primäre Angiitis des ZNS
<b>Geschlecht</b>	weibliche Prädominanz	keine sichere Prädominanz
<b>Symptombeginn</b>	akut (Sekunden – Minuten)	langsam schleichend
<b>Kopfschmerzen</b>	Donnerschlagkopfschmerz	dumpf-drückend, diffus
<b>Labor</b>	normal	normal
<b>Liquor</b>	ZZ < 15 pro Mikroliter	in > 90% pathologisch
<b>MRT</b>	häufig normal, aber selten <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wasserscheideninfarkte</li> <li>– Subarachnoidalblutungen</li> <li>– PRES</li> </ul>	in > 90% pathologisch, aber unspezifische Veränderungen
<b>Angiographie/MRA/CTA</b>	multiple Stenosen in verschiedenen Gefäßterritorien  Befund reversibel nach 12 Wochen	kann normal sein oder unifokal/ multifokal Gefäßstenosen aufweisen  kann dem Bild eines RCVS ähneln
<b>Biopsie</b>	nicht indiziert	erforderlich

Therapeutisch werden beim RCVS *Calciumantagonisten* (*Nimodipin* gemäß der Anwendung bei aneurysmatischer SAB) empfohlen. Die probatorische Gabe von GC ist zu vermeiden, da sie ein RCVS verschlechtern können (Singhal & Topcuoglu 2017).

**Differenzialdiagnose Susac-Syndrom**

Charakteristisch für das *Susac-Syndrom* ist bei weiblicher Prädominanz die Symptomtrias aus Enzephalopathie, retinalen Astarterienverschlüssen und Hörverlust. Allerdings ist diese Trias zu Beginn der Erkrankung selten komplett vorhanden.

Kopfschmerzen können den übrigen Symptomen mehrere Monate vorausgehen (Rennebohm, Susac et al. 2010). MR-tomographisch sind runde Läsionen in der weißen Substanz – besonders charakteristisch zentral im Corpus callosum von schneeballartigem Aussehen gelegen –



nachweisbar, eine Kontrastmittelanreicherung der Läsionen und der Meningen kommt insbesondere bei akuter Enzephalopathie vor (Susac, Murtagh et al. 2003). Am häufigsten wird dieser Befund als MS oder als PACNS fehlgedeutet. Liquordiagnostisch können eine milde, meist lymphozytäre Pleozytose ( $> 20$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ ) und eine erhöhte Proteinkonzentration (bis  $2 \text{ g/l}$ ) nachgewiesen werden (Susac, Egan et al. 2007), oligoklonale Banden sind nur in Ausnahmefällen positiv (Dorr, Krautwald et al. 2013). Die retinalen Astarterienverschlüsse sind oft klinisch stumm oder führen zu peripher gelegenen, oft flimmernden Skotomen. In der Fluoreszenzangiographie können die Verschlüsse und die Gefäßwandhyperfluoreszenz direkt nachgewiesen werden (Diagnosekriterium) (Kleffner, Dorr et al. 2016). Die Hörminderung ist durch plötzlichen, oft über Nacht auftretenden Hörverlust der mittleren und tiefen Frequenzen gekennzeichnet und geht oft mit Tinnitus und peripher-vestibulärem Schwindel einher.

Die empirische Therapie beinhaltet im Akutstadium die Gabe hochdosierter GC, *Plasmapherese und intravenöse Immunglobuline (IVIG)*. Zur Rezidivprophylaxe werden orale GC langsam reduziert. Viele Patienten bleiben hierunter nicht rezidivfrei und erleiden während des Abdosierens eine weitere Episode, so dass der Einsatz verschiedener Immuntherapeutika empfohlen wird: *IVIG, CYC, AZA, RTX, Natalizumab, Infliximab* (Rennebohm & Susac 2007, Rennebohm, Susac et al. 2010, Kleffner, Duning et al. 2012, Dorr, Ringelstein et al. 2014, Kleffner, Dorr et al. 2014).

### **Differenzialdiagnose Moyamoya-Angiopathie**

Die **Moyamoya-Erkrankung** ist eine nicht inflammatorische Arteriopathie mit progredienten Stenosierungen der distalen Arteria carotis interna und der proximalen intrazerebralen Arterien mit einem umfangreichen Netzwerk aus Kollateralgefäßen, welche bildmorphologisch als „Rauch“ (japanisch Moyamoya) imponieren (Research Committee on the Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis 2012). Neben der idiopathischen Moyamoya-Erkrankung kann die sekundäre Moyamoya-Angiopathie bei Zustand nach Meningitis, bei Neurofibromatose Typ 1, Trisomie 21 oder Marfan-Syndrom oder fibromuskulärer Dysplasie, um nur einige zu nennen, vorkommen (Guey, Tournier-Lasserre et al. 2015, Bersano, Guey et al. 2016). Zunehmend wird die genetische Prädisposition deutlich, so dass die alte Aufteilung in idiopathische Erkrankung und sekundäres Syndrom in den Hintergrund rückt und von Moyamoya-Angiopathie gesprochen wird. Bei ostasiatischen Patienten ist die Founder-Genvariante p.R4810K des RNF-213-Gens beschrieben (Liu, Morito et al. 2011), und auch bei europäischen Patienten wird eine genetische Triggerung angenommen (Guey, Grangeon et al. 2017, Guey, Kraemer et al. 2017). Symptomatisch werden die Patienten mit TIAs und Schlaganfällen, charakteristischerweise handelt es sich dabei um Grenzzoneninfarkte. Darüber hinaus treten Hirnblutungen, Kopfschmerzen, Anfälle und Bewegungsstörungen auf (Kraemer, Heienbrok et al. 2008, Kraemer, Lee et al. 2016, Kraemer, Trakolis et al. 2017). Im Gegensatz zur PACNS zeigen sich MR-tomographisch keine mikroangiopathischen Veränderungen oder Kontrastmittelaufnahme. Angiographisch imponieren Stenosierungen in o.g. Lokalisationen, welche bei der PACNS nicht so lokalisiert vorkommen. Liquordiagnostisch ist ein Normalbefund zu erwarten (Kraemer & Berlit 2010). Therapeutisch sind immunsuppressive Substanzen nicht indiziert, eine *direkte oder indirekte Revaskularisations-Operation* ist die Methode der Wahl,

falls eine deutliche hämodynamische Kompromittierung zu detektieren ist (Smith & Scott 2012, Kim, Jang et al. 2016). Außerdem ist eine *Thrombozytenantiaggregation* bei embolischem Infarktrisiko sinnvoll (Kraemer, Berlitz et al. 2012). Eine Antikoagulation ist bei Blutungsrisiko nicht zu empfehlen. Ebenso ist wegen des Reperusionsblutungsrisikos und des In-Stent-Stenose-Risikos von intrakraniellen Stent-Behandlungen abzuraten (Khan, Dodd et al. 2011).

## 2.2 ZNS- und PNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden

### 2.2.1 Definition und Klassifikation

Bei der Mehrzahl der systemischen Vaskulitiden handelt es sich um immunologisch bedingte Entzündungen der Gefäßwand, wobei in der Auslösung Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe und zellvermittelte Immunprozesse eine Rolle spielen. Eine Miteinbeziehung des zentralen Nervensystems führt zu Kopfschmerzen, multifokalen Symptomen und Enzephalopathie. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems zeigt sich oft unter dem Bild der asymmetrischen schmerzhaften Mononeuritis multiplex. Die Diagnose stützt sich auf das klinische Verteilungsmuster, Laborbefunde sowie den bioptischen Nachweis der Gefäßwandentzündung.

Eine Übersicht über die verschiedenen Vaskulitiden unter Berücksichtigung der Größe betroffener Gefäße, histologischer Charakteristika und vermuteter pathogenetischer Mechanismen gibt **Tabelle 5**.

**Tabelle 5**

#### Einteilung der systemischen Vaskulitiden

Gefäßgrößen	
<b>groß</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Riesenzellarteriitis (RZA)</li> <li>– Takayasu-Arteriitis (TA)</li> </ul>
<b>mittel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyarteriitis nodosa (PAN)</li> <li>– Kawasaki-Erkrankung (KD)</li> </ul>
<b>klein (mit ANCA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)</li> <li>– mikroskopische Polyangiitis (MPA)</li> <li>– eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)</li> </ul>
<b>klein (mit Immunkomplexen)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)</li> <li>– Behçet-Syndrom (BD)</li> <li>– Kollagenosen (SLE, MCTD, SS)</li> </ul>

Differenzialdiagnostisch muss insbesondere bei den Kleingefäßvaskulitiden an das Auftreten im Rahmen von Infektionen (Retrovirus-assoziiert, bei chronischen Hepatitiden mit oder ohne Kryoglobulinämie und postinfektiös bei Borreliose, VZV oder Zytomegalie) gedacht werden. Angiitiden kommen auch im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen oder paraneoplastisch bei Karzinomen vor. Wichtig ist es, an die Möglichkeit einer medikamenten- oder drogeninduzierten Vaskulopathie (insbesondere eines RCVS) als Differenzialdiagnose (Penicillamin, Propylthiouracil, Tacrolimus, Amphetamin, Heroin und Kokain) zu denken (Calabrese, Dodick et al. 2007, Treadwell & Robinson 2007).

Typische Warnsymptome sind subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit, vor allem, wenn diese Symptome im Rahmen eines rheumatischen Beschwerdekompleses auftreten. Es gibt eine Reihe von systemischen Symptomen, die besonders verdächtig auf Vaskulitiden sind. Hierzu zählen ein blutiger Schnupfen, Deformierungen der Nase (Sattelnase), das rote Auge (Episkleritis und Uveitis), Proteinurie, Ödeme, Oligurie und neu aufgetretene arterielle Hypertonie als Hinweis auf eine Nierenbeteiligung, obstruktive Lungensymptome als Hinweis auf ein Asthma bronchiale sowie Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsorgane (palpable Purpura, Erythema nodosum, Nagelfalznekrasen, Ulzerationen, Raynaud-Symptomatik).

## 2.2.2 Diagnostik

Wenn sich bei der Kombination von neurologischen und systemischen Symptomen der begründete klinische Verdacht auf eine Vaskulitis ergibt, muss vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie – hierzu zählt auch die Gabe von GC! – die Diagnose eingegrenzt werden. Hierzu ist in aller Regel in Zusammenarbeit mit einem Rheumatologen eine breite organbezogene und immunologische Diagnostik erforderlich.

Laborchemisch finden sich typischerweise eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine BSG und CRP, ein Komplementverbrauch (bei Immunkomplexvaskulitiden), eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine hypochrome Anämie. Neben der erweiterten Laborroutine mit Bestimmung der Komplementfaktoren und Immunglobuline ist die Analyse organbezogener Laborbefunde erforderlich. So kommt der differenzierten Untersuchung des Urins große Bedeutung zu. Dabei gibt die mikroskopische Urinsedimentuntersuchung mit Nachweis von dysmorph veränderten Erythrozyten (sogenannten Akanthozyten) oder Erythrozytenzylindern starke Hinweise auf eine glomeruläre Nierenbeteiligung und kann auch im Verlauf der Erkrankung als Aktivitätsmarker gewertet werden. In Kombination mit der Mikroproteinindifferenzierung und Quantifizierung wird dann die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt, die nicht nur die Organbeteiligung sichern, sondern auch die Diagnose der Vaskulitisform stellen kann.

Stets gehört zur Labordiagnostik bei vermuteter neurologischer Beteiligung die genaue Liquoranalyse, welche auch die isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonaler Banden umfassen sollte.

Wenn die Basisdiagnostik mit einer Vaskulitis vereinbar ist, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Befund gezielt weiter untersucht werden: Besteht der Verdacht auf eine PAN, ist die Hepatitis-Serologie erforderlich, da in bis zu 60% eine Hepatitis B oder C vorliegt. Bei Verdacht auf andere systemische Vaskulitiden sollte stets die Suche nach Antikörpern gegen das Zytoplasma neutrophiler Leukozyten erfolgen (ANCA), wobei die EGPA und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) mit p-ANCA (anti-MPO-ANCA) und die GPA mit c-ANCA (anti-PR3-ANCA) einhergehen.

Legt der klinische Befund die Verdachtsdiagnose einer Kollagenose mit oder ohne sekundäre Vaskulitis nahe, sollte als Suchtest nach antinukleären Antikörpern (ANA) gefahndet werden. Erhöhte ANA-Titer finden sich bei nahezu allen Kollagenosen, vereinzelt aber auch bei andersartigen entzündlichen Erkrankungen. Dieser Parameter ist sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch. Andererseits ist eine aktive Kollagenose bei regelrechtem ANA-Titer sehr unwahrscheinlich. Wenn die ANA hochtitrig positiv sind, erfolgt die ANA-Differenzierung unter Berücksichtigung der klinischen Symptome:

Legen Fotosensibilität (Schmetterlingserythem) und Polyserositis den Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematoses (SLE) nahe, sollte nach Doppelstrang-DNA-Antikörpern gefahndet werden. Sofern ein Sicca-Syndrom vorliegt (trockene Augen, trockener Mund) muss mittels Bestimmung von Anti-Ro (SS-A)- und Anti-La (SS-B)-Antikörpern nach einem Sjögren-Syndrom (SS) gefahndet werden. Bei entsprechenden Hautveränderungen erlaubt der Nachweis von Anti-SCL70-Antikörpern die Untermauerung der Verdachtsdiagnose einer Sklerodermie; U1-RNP-Antikörper stützen die Diagnose einer Mixed connective tissue disease (MCTD; Sharp-Syndrom).

In der zerebralen Bildgebung ist die CT nicht aussagekräftig genug; bei Verdacht auf eine Vaskulitis ist die MRT, sinnvollerweise mit und ohne Kontrastmittel sowie mit Durchführung einer MR-Angiographie indiziert. Dabei sind ADC-Maps, eine Diffusions- und Perfusionsmessung und Gradientenechosequenzen erforderlich. Gezielt wird ergänzend eine MR-Spektroskopie oder eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt.

### 2.2.3 Riesenzellarteriitis (RZA, Arteriitis temporalis)

Die RZA ist die häufigste primäre systemische Vaskulitis. Der Begriff Arteriitis temporalis sollte gemäß der Chapel-Hill-Consensus-Conference-Nomenklatur von 2012 vermieden werden, da nicht bei allen Riesenzellarteriitiden die Arteria temporalis mitbetroffen ist und andererseits die Arteria temporalis auch bei anderen Vaskulitiden betroffen sein kann, z.B. selten bei der GPA (Lamprecht 2012, Bielsa 2015).

Bei einer Prävalenz von 15–44/100.000 sind fast alle Patienten älter als 50 Jahre. Im Durchschnitt liegt der Krankheitsbeginn um das siebzigste Lebensjahr (Nordborg, Johansson et al. 2003). Die RZA ist bei Frauen häufiger als bei Männern (F:M = 3:1) (Nordborg, Johansson et al. 2003, Gonzalez-Gay, Vazquez-Rodriguez et al. 2009). Histologisch findet sich eine granulomatöse Panarteriitis mittelgroßer und großer Arterien mit Riesenzellen, lymphomononukleärer Infiltration und Stenosierung des Lumens durch Intimaproliferation.

Prädilektionsstellen liegen im Bereich der Carotis-externa-Äste (A. temporalis, seltener A. occipitalis). In 30% der Fälle sind die A. ophthalmica und Aa. ciliares posteriores, bei 15–30% der Aortenbogen und Aortenbogenäste befallen. Selten (< 1%) sind intrakranielle Gefäße, Koronarien oder andere Organsysteme betroffen. Die Assoziation mit einer Polymyalgia rheumatica (PMR) liegt bei 50–70% vor, wobei auch diese vaskulitischer Genese ist (Gonzalez-Gay, Vazquez-Rodriguez et al. 2009, Dejaco, Singh et al. 2015, Dejaco, Duftner et al. 2016).

Es handelt sich um ein T-Zell-abhängiges Immungeschehen bei genetischer Prädisposition (immungenetische Assoziation mit HLA-DR4 bzw. DRB1\*04-Allelen); als Auslöser wurden verschiedene infektiöse Agenzien diskutiert (VZV, Mycoplasma pneumoniae, Parvoviren, Chlamydien).

### **Klinisches Bild und neurologische Manifestationen**

Leitsymptom sind in > 70% neu aufgetretene Kopfschmerzen von bohrend-stechender Qualität, häufig unilateral, meist frontotemporal betont. Die Kopfschmerzen sind von starker Intensität, verstärken sich beim Husten und beim Kauen. Ein pathognomonisches Symptom ist die Claudicatio masticatoria (30% der Fälle) (Gonzalez-Gay & Pina 2015). Beim Kauen fester Speisen kommt es zu zunehmenden oder neu auftretenden Schmerzen im Bereich der Schläfe oder dem schmerzlosen Gefühl einer „Kiefersperre“ (Kraemer, Metz et al. 2011), so dass beim Essen Pausen eingelegt werden müssen. Dieses Symptom ist ein typischer klinischer Hinweis auf eine Beteiligung der die Massetermuskulatur versorgenden Äste der A. carotis externa. Häufig wird eine Empfindlichkeit der Kopfhaut angegeben (Gonzalez-Gay, Barros et al. 2005).

Den Kopfschmerzen gehen oft konstitutionelle Symptome voraus. Zu dieser „B-Symptomatik“ gehören Inappetenz, Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und allgemeines Krankheitsgefühl. Diese Patienten wirken oft wie Tumorkranke. Bei Patienten mit isolierter Aortitis kann Fieber das führende klinische Symptom darstellen.

Gefürchtet ist die Erblindung eines oder beider Augen durch Miteinbeziehung der Ciliararterien (30%). Der häufig irreversible Erblindung durch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) können flüchtige Sehstörungen unter dem Bild der Amaurosis fugax, als Flimmerskotom oder flüchtige partielle Gesichtsfeldausfälle vorausgehen. Der Befall der Augenmuskulatur führt zu Augenbewegungsschmerz, Doppelbildern und Ptose. Wesentlich seltener sind auch andere Hirnnerven betroffen.

In 30–70% der Fälle treten die RZA und eine PMR assoziiert auf. Die PMR wird aufgrund des subklinischen Befalls großer Gefäße bei einem Teil der Patienten von einigen Autoren als Minorvariante der RZA angesehen. Zu den diagnostischen Kriterien der PMR gehören subakut auftretende Schmerzen im Bereich der Schulter-, Becken- und Nackenmuskulatur, welche häufig symmetrisch sind, mit einer Morgensteifigkeit einhergehen und sich im Laufe des Tages bessern. Häufig besteht begleitend eine depressive Verstimmung.

Das zentrale Nervensystem wird durch zerebrale Ischämien bei Befall intrakranieller Gefäße (< 2%) miteinbezogen. Ursächlich für vertebrobasiläre Ischämien können oft intrakraniell betroffene Vertebralarterien sein (Boettinger, Sebastian et al. 2009). Der Befall von

Aortenbogenästen (40–60 %) führt zu Blutdruckseitendifferenz, abgeschwächten Handgelenkspulsen und einer Claudicatio-symptomatik der Arme. Eine thorakale Aortitis kann mittels moderner bildgebender Verfahren (PET-CT, MRT) bei über 50% der Patienten nachgewiesen werden und geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen einher. Haut, Niere, Lunge, Herz (Befall von Koronararterien) sind seltene Organmanifestationen.

#### **ACR-Klassifikationskriterien (1990)**

- [ Alter > 50 Jahre
- [ neuartige oder neu auftretende Kopfschmerzen
- [ abnorme Temporalarterien (Druckdolenz, abgeschwächte Pulsation)
- [ BSG > 50 mm in der ersten Stunde
- [ histologische Veränderungen bei Biopsie der Temporalarterie

Bei Erfüllen von drei der fünf Kriterien wurde eine Sensitivität von 93,5%, eine Spezifität von 91,2% in der Abgrenzung von anderen systemischen Vaskulitiden errechnet (Rao, Allen et al. 1998). Der positiv prädiktive Wert der klinischen Kriterien in einer nicht selektierten Population liegt allerdings bei unter 50%. In den schon älteren ACR-Kriterien werden Patienten mit extratemporalem Befall (z.B. thorakale Aortitis) nicht adäquat abgebildet, so dass in aktuellen Studien (z.B. GACTA) modifizierte Klassifikationskriterien zur Anwendung kamen (Stone, Tuckwell et al. 2017). Neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die systemischen Vaskulitiden werden derzeit im Rahmen des globalen DCVAS-Projekts erarbeitet.

#### **Bildgebende Verfahren**

Eine **Farb-Duplex-Untersuchung** sollte möglichst vor oder innerhalb von 4 Tagen nach Beginn einer Therapie mit GC durchgeführt werden. Mit einem hochauflösenden Schallkopf (ideal > 10 MHz) sollten wegen des segmentalen Befalls stets die Rami communis, frontalis und parietalis der Arteria temporalis untersucht werden (Germano, Monti et al. 2017, Terslev, Diamantopoulos et al. 2017).

Leitbefund der RZA ist der Nachweis eines zirkulären echoarmen Wandödems, des sog. Halo-Zeichens. Das Wandödem kann über die Messung der Intima-Medialdicke (IMT) quantifiziert werden. Hierzu wurden inzwischen Normwerte bzw. Cut-off-Wert der IMT zur Diagnose einer RZA erarbeitet (Schafer, Juche et al. 2017).

Der Stellenwert der Farbduplexsonographie wird derzeit in einer großen multizentrischen prospektiven TABUL-Studie an 381 Patienten mit klinischer Referenzdiagnose einer RZA geprüft. Die Ergebnisse der Studie konnten zeigen, dass die Sonographie im Vergleich zur Biopsie der Temporalarterie, jeweils zusammen mit der klinischen Beurteilung, eine vergleichbar hohe Sensitivität (93% versus 91%) und Spezifität (77% vs. 81%) aufwies (Luqmani, Lee et al. 2016). Eine diagnostische Strategie mit primärer Sonographie bei allen Patienten und Durchführung einer Temporalisbiopsie lediglich bei negativer Sonographie und mittlerem bis hohem klinischem Verdacht erwies sich zudem als kosteneffektiver als eine primäre Biopsie bei allen Patienten (Luqmani, Lee et al. 2016). Zwei aktuelle Studien konnten

zeigen, dass die umgehende Durchführung einer Farbduplexsonographie in einer spezialisierten Notfallsprechstunde (Fast Track Clinic) den Zeitpunkt bis zur Diagnosestellung verkürzt, vor allem aber auch das Risiko einer permanenten Visusstörung signifikant reduziert (Patil, Williams et al. 2015, Diamantopoulos, Haugeberg et al. 2016). Da die Methode von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist, sollte die Vorstellung der Patienten zur Erstdiagnosestellung in einem Vaskulitis-erfahrenen Zentrum mit Notfallsprechstunde erfolgen.

Die **18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose-PET-CT** kann eine pathologische Mehrspeicherung im Bereich des Aortenbogens, der Aorta thoracalis und abdominalis sowie der supraaortalen Äste zeigen (Salvarani, Soriano et al. 2017). Die Methode ist daher vor allem zum Nachweis einer extratemporalen Manifestation der RZA geeignet, die über die sonographische Diagnostik nicht umfassend erkannt werden kann.

**Magnetresonanztomographisch** gelingt die Darstellung temporaler oder okzipitaler Arterien mit ödematöser Gefäßwand und Aufnahme von Kontrastmittel. Die Sensitivität und Spezifität der MRT in der Diagnose einer Arteriitis der Temporalarterie ist mit der Sonographie vergleichbar. Wie die Farbduplexsonographie ist die MRT ebenfalls von der Erfahrung des Befunders und der Gerätequalität abhängig. Mittels einer MRT-Angiographie der Aorta und der aortennahen Gefäße können Stenosen oder Aneurysmen erfasst werden. Erste als Abstract publizierte Ergebnisse einer prospektiven verblindeten Studie zum Vergleich von MRT und PET-CT zeigen jedoch, dass die MRT in der Beurteilung der entzündlichen Aktivität einer Großgefäßvaskulitis weniger spezifisch zu sein scheint als die PET-CT.

### **Biopsie**

Die **Temporalarterienbiopsie** darf zeitlich bei klinischem und laborchemischem Verdacht nicht der Therapieeinleitung mit GC im Wege stehen. Die Biopsie sollte möglichst innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der GC-Gabe erfolgen; noch innerhalb von 2 Wochen nach Therapieeinleitung ist die Biopsie jedoch sinnvoll, im Einzelfall bis 6 Wochen. Es sollte die klinisch dominante Seite gewählt werden und eine Länge von 1,5 cm des Biopsates angestrebt werden (Oh, Wong et al. 2016). Die OP ist nach Aufklärung über Blutungsrisiken unter ASS 100 mg möglich und sollte in Lokalanästhesie erfolgen. Histologisch finden sich Lymphozyten, Makrophagen und Riesenzellen, die multinukleären Riesenzellen sind nur in 50% der Fälle nachzuweisen. Darüber hinaus sieht der Pathologe eine Fragmentation der Lamina elastica interna und Lumeneinengung. Die Sensitivität der Biopsie liegt bei nur 39%, die Spezifität bei 100%. Gemäß der TABUL-Studie ist die Biopsie nur bei Ultraschall-negativen Patienten zwingend erforderlich (Luqmani, Lee et al. 2016).

### **Therapie**

#### *GC-Therapie*

Bei der Therapieeinleitung sollte zwischen der RZA mit und ohne visuelle Symptome und Gefäßkomplikationen unterschieden werden.

Für die RZA empfehlen die EULAR und die Britische Gesellschaft für Rheumatologie (BSR) zur Remissionsinduktion eine GC-Therapie (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Dasgupta, Borg et al. 2010), jedoch in deutlich höherer Dosis als bei der unkomplizierten PMR:

- [ Initialdosis 1 mg/kg Prednisolonäquivalent (maximal 60 mg) p. o. pro Tag als einmalige Tagesdosis am Morgen
- [ Beginn der Dosisreduktion nach klinischer Besserung und Normalisierung der Entzündungsparameter um 10 mg alle 2 Wochen bis auf 20 mg, dann um 2,5 mg alle 2–4 Wochen bis auf 10 mg, dann um 1 mg pro Monat
- [ Bei der RZA mit visuellen Symptomen oder schweren Gefäßkomplikationen sollten initial über 3 Tage 500 bis 1000 mg Methylprednisolon i.v. verabreicht werden.

Wenn ein Rezidiv auftritt, ist die Erhöhung auf die letzte wirksame Dosis plus 10 mg Prednisolon erforderlich.

#### *GC-einsparende Therapie*

Galt die RZA in der Vergangenheit als eine Vaskulitisform mit eher guter Prognose, zeigen aktuelle Daten doch ein relevantes Risiko für Rezidive und Langzeitkomplikationen. So kam es in einer großen monozentrischen Kohorte von 298 Patienten mit RZA unter einer GC-Monotherapie innerhalb von 5 Jahren bei 133 Patienten zu 2 oder mehr Rezidiven, bei weiteren 80 Patienten zu einem Rezidiv (Labarca, Koster et al. 2016). Nur 78 der 298 Patienten (26%) erlitten keinen Rückfall. In einer über im Mittel 7,8 Jahre beobachteten Kohorte trat bei 64% der 106 Patienten im Verlauf ein Rezidiv auf (Alba, Garcia-Martinez et al. 2014). Patienten mit Rezidiv hatten eine signifikant längere Therapiedauer und höhere kumulative GC-Dosis sowie die höhere Inzidenz einer Osteoporose (65 vs. 32%) im Verlauf. Während die Mortalität bei einer isolierten Arteriitis temporalis nicht erhöht zu sein scheint, ist diese bei einem Befall der Aorta bis zu 5-fach erhöht (Kermani, Warrington et al. 2013). In Verbindung mit der oben diskutierten Persistenz entzündlicher Veränderungen in der MRT, CT oder PET-CT sowie dem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Aortenaneurysmen lassen diese Zahlen den Schluss zu, dass bei einer relevanten Zahl von Patienten GC alleine den entzündlichen Prozess nicht stoppen können. Möglicherweise wegweisend sind in diesem Zusammenhang Daten einer prospektiven Studie von 40 Patienten, denen randomisiert nach 3, 6, 9 oder 12 Monaten eine zweite Temporalisbiopsie entnommen wurde (Maleszewski, Brian et al 2017). Unter einer klinisch überwiegend effektiven GC-Monotherapie konnte in den Biopsaten bei 7/10 nach 3 Monaten, 9/12 nach 6 Monaten, 4/9 nach 9 Monaten und 4/9 nach 12 Monaten histopathologisch noch eine aktive Arteriitis diagnostiziert werden. Untersuchungen der letzten Jahre konnten zudem zeigen, dass in der Pathogenese der RZA zwei Zytokin-Achsen relevant sind: die IL-6/IL-17-Achse sowie die IL-12-Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )-Achse. Während die IL-12/IL-17-Achse sehr gut durch GC suppressierbar ist, kann die IL-12/INF- $\gamma$ -Achse durch GC nicht relevant beeinflusst werden (Weyand & Goronzy 2013). Die jüngsten Daten zu Outcome und Pathogenese der Großgefäßvaskulitiden lassen den Schluss zu, dass die Mehrzahl der Patienten mit einer GC-Monotherapie langfristig nicht ausreichend therapiert ist und somit ein Bedarf an effektiveren und gezielteren Therapieverfahren besteht. Die EULAR empfahl daher bereits im Jahr 2009, dass bei Patienten mit RZA primär eine GC-einsparende Therapie



erwogen werden sollte. Spätestens im Falle eines Rezidivs unter GC-Reduktion und/oder einem GC-Bedarf von mehr als 7,5 mg nach 6 Monaten sollte eine GC-sparende Therapie eingeleitet werden.

#### *Tocilizumab (TOC)*

Seit September 2017 ist Tocilizumab (RoActemra®) als bislang einziges Medikament zur Therapie der RZA formal zugelassen. Grundlage für die Zulassung sind die Daten der GiACTA-Studie (Stone, Tuckwell et al. 2017). Diese konnte bei wöchentlich und zweiwöchentlich subkutan verabreichtem TOC (162 mg) doppelblind und placebokontrolliert nachweisen, dass signifikant mehr Patienten bei 26-wöchigem GC-Ausschleichen bei Woche 52 GC-frei waren als ohne TOC (Stone, Tuckwell et al. 2017). Außerdem konnte die GC-Dosis mit TOC auf 1862 mg reduziert werden im Gegensatz zu 3296 mg bei 26-wöchiger Gabe und 3818 mg bei 52-wöchiger Gabe (Stone, Tuckwell et al. 2017). Zugelassen ist die wöchentliche subkutane Anwendung.

Analog zum Vorgehen in der GiACTA-Studie sollte bei Tocilizumabtherapie angestrebt werden, die GC innerhalb von 26 Wochen auszuschleichen (Stone, Tuckwell et al. 2017).

Sicherheit und Verträglichkeit von TOC bewegten sich auf dem Niveau der Kontrollpatienten mit GC-Monotherapie und Placebo (Stone, Tuckwell et al. 2017). Vor einer Therapie mit TOC sollten eine latente Tuberkulose und eine Virushepatitis ausgeschlossen werden. Schwere Infektionen und eine stattgehabte Divertikulitis stellen Kontraindikationen für eine Therapie mit TOC dar.

#### *Methotrexat (MTX)*

Eine Metaanalyse von drei randomisierten Studien zeigte, dass MTX das Rezidivrisiko senkt und eine Einsparung von GC ermöglicht (Mahr, Jover et al. 2007). Aufgrund der hohen Rate GC-assoziiierter Nebenwirkungen bei RZA empfahl die EULAR additiv zu GC die Gabe von MTX (bis 0,3 mg/kg parenteral einmal pro Woche plus 10 mg Folsäure 24 h nach MTX) als First-Line-Therapie, vorausgesetzt, Nieren- und Leberfunktion sind normal. Diese Empfehlung wurde 2009 publiziert, berücksichtigte also noch nicht die Ergebnisse der GiACTA-Studie und die Zulassung von TOC (Stone, Tuckwell et al. 2017).

Aufgrund erheblicher Unterschiede in den Studienprotokollen und auf Grund anderer methodischer Probleme (nach heutigen Maßstäben sehr geringe MTX-Dosierungen in den genannten Studien) ist selbst ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von MTX und TOC in der Therapie der RZA derzeit nicht möglich (Stone, Tuckwell et al. 2017). MTX ist formal nicht zur Therapie der RZA zugelassen (es handelt sich also um eine Off-Label-Therapie), was bei gegebener Indikation für eine GC-sparende Medikation mit TOC spricht.

#### *Supportive Maßnahmen*

Retrospektive Kohortenstudien lassen erkennen, dass eine Gabe von ASS 100 mg täglich das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei einer RZA reduzieren könnte. Die Daten sind allerdings nicht eindeutig, und kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor (Mollan, Sharrack et al. 2014).

Zudem empfehlen wir eine Osteoporoseprophylaxe gemäß den aktuellen Empfehlungen der DVO.

Bei GC-Dosen über 20 mg kann in Analogie zu den Empfehlungen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe mit Trimethoprim + Sulfamethoxazol (400 + 80 mg Mo., Mi., Fr. je zwei Tabletten – cave: DANI) erwogen werden.

## 2.2.4 Takayasu-Arteriitis

Als Takayasu-Arteriitis (TA) bezeichnet man eine granulomatöse Aortitis mit Arteriitis der großen vom Aortenbogen abgehenden Gefäße (A. subclavia beidseits, Truncus brachiocephalicus und A. carotis communis), der Pulmonalarterien und der Koronargefäße. Im Gegensatz zur RZA manifestiert sich die TA überwiegend vom 10. bis 20. Lebensjahr. Definitionsgemäß treten die ersten Symptome vor dem 50. Lebensjahr auf (Onen & Akkoc 2017). Frauen erkranken häufiger als Männer (F:M = 8:2) an vaskulär-ischämischen Symptomen. Eine genetische Prädisposition scheint zu bestehen (Chen, Luan et al. 2017, Renauer & Sawalha 2017) – zumindest bei asiatischen Patienten Assoziation mit HLA B\*52 (Terao 2016). Der Befall der A. subclavia beidseits führt zu nicht tastbaren Radialispulsen (pulseless disease) und zu nicht messbarem Blutdruck an den oberen Extremitäten. Die in der Regel gleichzeitig bestehende arterielle Hypertonie lässt sich indirekt an der Linksherzverbreiterung und am Fundus hypertonicus erkennen. Der Befall von Pulmonalarterien kann zur schweren pulmonalen Hypertonie führen. Im Kindesalter kann die arterielle Hypertonie einziges Symptom der Erkrankung sein. Während in asiatischen Ländern die Takayasu-Arteriitis eine der häufigsten Ursachen des renovaskulären Hochdrucks ist, ist das Krankheitsbild bei uns selten (1–3 neue Fälle pro 1 Million Einwohner) (Onen & Akkoc 2017). Der Befall der A. carotis und der A. vertebralis mit Stenose oder Dissektion kann zu zahlreichen neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, TIA, Apoplex oder Epilepsien führen.

### ACR-Kriterien für die Diagnose der Takayasu-Arteriitis:

- [ Patient bei Erstmanifestation < 50 Jahre
- [ Claudicatio der Extremitäten
- [ verminderter Brachialarterienpuls
- [ Blutdruckdifferenz > 10 mm Hg zwischen beiden Armen
- [ Geräusch über der A. subclavia oder Aorta
- [ Auffälligkeiten bei der Arteriographie

Bei 3 dieser 6 Kriterien: Sensitivität 90,5%, Spezifität 97,8%

### EULAR-Kriterien für die Diagnose der Takayasu-Arteriitis im Kindesalter:

Angiographische Veränderungen der Aorta und ihrer Äste plus einer der folgenden Befunde:

- [ Claudicatio der Extremitäten
- [ verminderter peripherer Arterienpuls
- [ Blutdruckdifferenz > 10 mm Hg zwischen beiden Armen

- [ Geräusch über der Aorta oder ihren Ästen
- [ Hypertonie

### Diagnostik

Die MRT ist wertvoll in der Beurteilung der Wandbeschaffenheit der Aorta, ihrer Abgänge und anderer großer Arterien; die MR-Angiographie kann bei der Bestimmung der Krankheitsausdehnung die in der Vergangenheit als Goldstandard geltende konventionelle Katheterangiographie häufig ersetzen. Durch die Anwendung von Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen nach Gadoliniumgabe lässt sich ein verzögertes Enhancement in der Wand der Aorta bei dieser Form der Großgefäßvaskulitis nachweisen (Desai, Stone et al. 2005). Zu den typischen Entzündungsparametern zählen die beschleunigte BSG und das erhöhte CRP. Pathophysiologisch sind die Mechanismen der TA mittlerweile gut verstanden, hierbei spielen Heat-Shock-Proteine am Anfang der Kaskade und Th17-Zellen an der Endstrecke eine Rolle (Arnaud, Haroche et al. 2011). Bei korrigierenden gefäßchirurgischen Eingriffen (z.B. Aneurysma-Resektion) sollte Arterienwand zur Biopsie entnommen werden, da hier oft eine laborchemisch nicht erkennbare Vaskulitis nachweisbar ist, die dann die Indikation zur weiteren immunsuppressiven Therapie darstellt. Mittels PET oder PET-CT kann das Ausmaß der Arteriitis visualisiert werden (Arnaud, Haroche et al. 2009, Lee, Cho et al. 2012). Die publizierten Daten zur Korrelation des Tracer-Uptakes im PET mit der klinischen Krankheitsaktivität der TA sind jedoch uneinheitlich (Arnaud, Haroche et al. 2009), so dass ein routinemäßiger Einsatz zum Follow-up noch nicht empfohlen werden kann.

Die Diagnose der TA kann auch ohne histologische Sicherung gestellt werden. Bei älteren Patienten kann ein entsprechendes Bild allerdings auch bei fortgeschrittener Atherosklerose und im Rahmen der RZA der großen Gefäße vorkommen.

### Therapie

Randomisierte klinische Studien zur Therapie der TA existieren nicht. Zur Remissionsinduktion wird Prednisolon (initial 0,5–1 mg/kg) in Kombination mit MTX 15–25 mg/Woche eingesetzt (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009). Die Prednisolondosis wird in Analogie zur RZA stufenweise reduziert. Alternativen sind AZA (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009) und, vor allem bei refraktärem Verlauf und kritischer Extremitätenischämie, die Kombination von Prednisolon mit Bolus-CYC 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) i.v. Dies wird in 3- bis 4-wöchigen Intervallen über 6 bis 9 Zyklen gegeben. Auch kommt die Gabe des monoklonalen Antikörpers Infliximab (5 mg/kg i.v. Tag 1, 14, 42, dann alle 6 Wochen) in Frage (Tanaka, Kawakami et al. 2006, Molloy, Langford et al. 2008). In Asien wurden auch Minocyclin und Doxycyclin als MMP-Inhibitoren in Kombination mit Prednisolon gegeben (Matsuyama, Sakai et al. 2005), in Europa ist diese Therapie nicht üblich. Nach neueren Daten ist TOC erfolgversprechend und führte in einzelnen Serien bei 3 von 4 Fällen zur Remission (Osman, Emery et al. 2015). Auch eine jüngst publizierte kleine placebokontrollierte Studie aus Japan zeigte Hinweise auf eine Wirksamkeit von TOC (Nakaoka, Isobe et al. 2017).

Supportiv können v.a. bei ischämischen Komplikationen niedermolekulares Heparin und/oder ASS empfohlen werden. Endovaskuläre oder chirurgische Bypass-Verfahren können im Verlauf

notwendig werden; die Ergebnisse revaskularisierender Verfahren sind hinsichtlich der Restenoseraten uneinheitlich. Generelle Empfehlungen können hier nicht gegeben werden (Qureshi, Martin et al. 2011).

## 2.2.5 Polyarteriitis nodosa (PAN)

Diese nekrotisierende systemische Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Arterien wurde von Kussmaul und Mayer 1866 erstmals beschrieben. Typischerweise führen die entzündlichen Gefäßveränderungen zur Thrombosierung und Bildung von Mikroaneurysmen an den viszerale Gefäßen (nicht der Aorta), den Gefäßen der Muskulatur und peripherer Nerven. In einem relevanten Teil der Fälle besteht eine Assoziation mit einer Hepatitis-B- oder – deutlich seltener – -C-Infektion. Die jährliche Inzidenz wird mit 1,6 Fällen pro Million angegeben, medianes Erkrankungsalter ist 46 Jahre (De Virgilio, Greco et al. 2016). Von der idiopathischen oder früher auch als „klassisch“ bezeichneten PAN muss die HBV-assoziierte Form unterschieden werden, die in HBV-Endemiegebieten (Eskimopopulationen Alaskas) deutlich häufiger vorkommt. Die PAN ist eine Immunkomplexvaskulitis, wobei der Immunkomplexbildung neben dem HBV auch andere Erreger zugrunde liegen können (HCV, HIV, Parvovirus B 19). Die PAN sollte anhand der ACR-Kriterien erst diagnostiziert werden, wenn ein EGPA, eine GPA und eine MPA ausgeschlossen wurden (Park, Ahn et al. 2017).

Nach den EULAR-Kriterien sind die PAN mit und ohne Hepatitis-Nachweis zwei unterschiedliche Entitäten (Park, Ahn et al. 2017); der Nachweis von HBV erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Mononeuritis multiplex und verschlechtert die Prognose (Imboden 2017). Die Häufigkeit der PAN scheint durch die bessere Behandlung der Hepatitiden abzunehmen.

### Klinik

Die PAN ist durch eine ausgeprägte B-Symptomatik mit Gewichtsabnahme, Myalgien, Abgeschlagenheit und erhöhten Temperaturen gekennzeichnet. In etwa 50–70% der Fälle besteht eine subakute schmerzhaft und mit deutlichen Paresen einhergehende Mononeuritis multiplex (Wolf, Schmitt et al. 2013, Imboden 2017), in 50% eine Muskel- und Hautbeteiligung im Sinne einer Livedo racemosa und subkutanen Knoten. Nahezu die Hälfte aller Patienten entwickelt eine vaskuläre Nierenbeteiligung mit Infarkten, Aneurysmen und Stenosen und einer daraus resultierenden renovaskulären arteriellen Hypertonie. Prognostisch relevant ist zudem die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes. In 20% der Fälle findet sich eine Beteiligung des ZNS. Zu den ZNS-Symptomen zählen die variable Kombination von Kopfschmerzen (34%), Retinopathie (32%) und Enzephalopathie (23%). Fokale Symptome wie Hemiparesen, Epilepsien und Hirnnervenausfälle sind mit jeweils bis zu 10% seltener. Vereinzelt findet sich eine spinale Beteiligung. Die Prognose hängt deutlich von den Organmanifestationen ab (Five Factor Score – FFS) (Abe, Tada et al. 2017). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt von 90% bei einem FFS von 0 auf 65% bei einem FFS von > 2 (Guillevin, Lhote et al. 1996, Gayraud, Guillevin et al. 2001).

### **Five Factor Score der PAN und der EGPA:**

- [ Proteinurie > 1 g/Tag
- [ Serum-Kreatinin > 1,58 mg/dl
- [ gastrointestinale Beteiligung
- [ ZNS-Beteiligung
- [ Herzbeteiligung

### **Diagnostik**

Laborchemisch finden sich eine BSG- und CRP-Erhöhung mit Thrombozytose und Anämie, gelegentlich ein Komplementverbrauch (C3 und C4 niedrig) und zirkulierende Immunkomplexe. Bei 40% ist die HBV-Serologie positiv, seltener liegen eine Hepatitis C oder eine HIV-Infektion zugrunde. Das angiographische Bild der Vaskulitis mit Aneurysmen und segmentalen Stenosen und Gefäßverschlüssen zeigt sich im Bereich der Nieren-, Mesenterial- und hirnversorgenden Gefäße. Weniger invasiv kann dazu alternativ auch eine Angio-MRT- oder Angio-CT-Untersuchung hilfreich sein. Die angiographischen Befunde können die Diagnose stützen, sie sollte jedoch histologisch gesichert werden (Niere, Haut, Nerv-Muskel).

### **ACR-Kriterien für die Klassifikation der Polyarteriitis nodosa (PAN)**

- [ Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
- [ Livedo racemosa
- [ unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
- [ Myalgie, Schweregefühl in den Beinen
- [ Mononeuritis oder Polyneuropathie
- [ diastolische Blutdruckerhöhung > 90 mm Hg
- [ Serum-Kreatininerhöhung > 1,5 mg/dl
- [ Hepatitis-Virusnachweis im Serum
- [ pathologisches Arteriogramm (Aneurysmata, Verschlüsse)
- [ typische Histologie

Bei 3 dieser 10 Kriterien: Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6%, wenn andere Ursachen für das klinische Bild ausgeschlossen wurden (Rao, Allen et al 1998).

### **Therapie**

Die Therapie der PAN erfolgt in Abhängigkeit von Schweregrad und Ätiologie (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009). Bei der HBV-assoziierten Form (HBV-PAN) sollte eine Viruselimination angestrebt werden. In schweren Fällen können eine Plasmaaustauschbehandlung und der Einsatz von Immunsuppressiva notwendig werden.

Die PAN sollte bei organbedrohendem Verlauf primär mit einer Kombination aus Prednisolon (1 mg/kg KG/d) und CYC behandelt werden, wobei Unklarheit über die Dauer besteht. Leichtere Krankheitsverläufe können mit konventionellen Immunsuppressiva wie MTX oder AZA behandelt werden. Kasuistisch Einsatz neuerer Therapeutika wie MMF, RTX, Infliximab und TOC (Ribeiro, Cressend et al. 2009, Campanilho-Marques, Ramos et al. 2014, Saunier, Issa et al. 2017, Seri, Shoda et al. 2017).

### 2.2.6 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Zu den AAV zählen drei Erkrankungen: die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (Jennette, Falk et al. 2013). AAV sind durch eine nekrotisierende systemische Vaskulitis mit überwiegendem Befall der kleinen intraparenchymalen Gefäße (kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen) und seltener mittelgroßer Gefäße gekennzeichnet. Sie werden als pauci-immune Vaskulitiden aufgrund fehlender oder geringer Immunkomplexablagerungen bezeichnet (Lamprecht, Holle et al. 2009, Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Berden, Ferrario et al. 2010, Jennette, Falk et al. 2013, Jennette & Falk 2014). Die GPA ist mit Proteinase 3 (PR3)-spezifischen ANCA assoziiert, die MPA und – seltener – die EGPA mit Myeloperoxidase (MPO)-spezifischen ANCA (Csernok, Lamprecht et al. 2006).

AAV werden aufgrund von Unterschieden im genetischen Hintergrund und verschiedenen eigenständigen immunologischen und pathologischen Merkmalen wie der extravaskulären nekrotisierenden Granulomatose bei der GPA und der eosinophilen Gewebsinfiltration bei der EGPA als drei unterschiedliche Entitäten angesehen (Lamprecht, Holle et al. 2009, Arning, Holle et al. 2011, Lyons, Rayner et al. 2012, Jennette & Falk 2014).

AAV stellen nach der RZA und der PMR die zweithäufigste Vaskulitisgruppe dar. Eine Inzidenz von 10–20 pro Million Einwohner pro Jahr und eine Prävalenz von 120–140 pro Million Einwohner wurde für AAV in Europa und den USA berichtet. In Europa und den USA ist die GPA die häufigste AAV. Demgegenüber ist die MPA die häufigste AAV in Japan und China. Diese Unterschiede in der Häufigkeit der GPA und MPA in verschiedenen Populationen deuten auf die Bedeutung des genetischen Hintergrunds und von Umweltfaktoren in der Immunpathogenese von AAV hin (Herlyn, Buckert et al. 2014).

Phänotypisch wird die lokalisierte AAV von der frühsystemischen und generalisierten AAV unterschieden. Die generalisierte AAV stellt den häufigsten Phänotyp (85–90% der Fälle) dar. Frühsystemische oder lokalisierte Verlaufsformen sind seltener (10–15% der Fälle). Nur 10% der lokalisierten GPA-Fälle gehen im Krankheitsverlauf in eine generalisierte GPA über, d.h. in der Regel bleibt der ursprüngliche Phänotyp auch bei Rezidiven bestehen. Außerdem sind Verlaufsformen mit schwerer Krankheitsausprägung und therapierefraktäre Verläufe im Rahmen klinischer Studien definiert worden (**Tabelle 6**) (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Holle, Gross et al. 2011, Kallenberg 2014).

#### Klinik

Infolge der zugrunde liegenden systemischen Kleingefäßvaskulitis weisen die drei AAV eine Reihe von klinischen Gemeinsamkeiten auf. Die häufigste Manifestation (80–90% der Fälle) ist ein pulmorenales Syndrom mit pulmonalen Infiltraten, Dyspnoe und Hämoptoe infolge einer pulmonalen Kapillaritis und eine rapid-progressive Glomerulonephritis mit Anstieg des Serum-Kreatinins und nephritischem Sediment. Bei der EGPA wird eine renale Beteiligung seltener gefunden (ca. 30%). Renal-limitierte AAV sind seltener. Sie sind meist MPO-ANCA-positiv.

Prodromi sind Inappetenz, Arthralgien, Myalgien – und Rhinitis und/oder Sinusitis bei der GPA und EGPA. Sie gehen der Manifestation des pulmorenalen Syndroms oftmals Wochen oder Monate voraus. Fulminante AAV-Verläufe sind seltener. Patienten mit einer EGPA haben oftmals eine langjährige Vorgeschichte mit einem Asthma bronchiale und einer allergischen Rhinitis. Andere häufig betroffene Organe bei AAV sind das periphere Nervensystem, die Haut, der Gastrointestinaltrakt und das Herz (**Tabelle 7**).

Tabelle 6

**European League Against Rheumatism (EULAR)-Definitionen von AAV-Phänotypen** (lokalisiert, frühsystemisch, generalisiert) und Krankheitsverläufen (schwer, refraktär) (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Kallenberg 2014)

Phänotyp bzw. Verlaufsform	Organmanifestation	ANCA-Status
<b>lokalisiert</b>	oberer und/oder unterer Respirationstrakt	+/-
<b>frühsystemisch</b>	jede, ohne Organfunktion beeinträchtigende oder lebensbedrohliche Erkrankung	+
<b>generalisiert</b>	renale oder andere Organfunktion beeinträchtigende Erkrankung, Kreatinin < 500 µmol/l	+
<b>schwer</b>	renales oder vitales Organversagen, Kreatinin ≥ 500 µmol/l	+
<b>refraktär</b>	progressive Erkrankung, die nicht auf die Standardtherapie anspricht	+

Abkürzungen: + = ANCA-positiv, – = ANCA-negativ

Tabelle 7

## Häufigkeit verschiedener Organmanifestationen in Kohortenstudien bei GPA

Organbeteiligung	GPA (%)	MPA (%)	EGPA (%)
oberer Respirationstrakt	95	2	48
Asthma bronchiale	Ø	Ø	91
unterer Respirationstrakt	65	76	91
Niere	70	81	22
Herz	12	8	27
Arthralgie, Myalgie	75	83	38
Haut	25	18	40
zentrales Nervensystem	9	4	5
peripheres Nervensystem	41	42	55
Gastrointestinaltrakt	5	5	23
ANCA-positiv	95	95	31

(n = 455 (Holle, Gross et al. 2011), MPA (n = 144 (Schirmer, Wright et al. 2016) und EGPA (n = 383 (Comarmond, Pagnoux et al. 2013, Wolf, Schmitt et al. 2013), Abkürzung: Ø = nicht analysiert



Die häufigsten Manifestationen im peripheren Nervensystem sind die Polyneuropathie und Mononeuritis multiplex (Wolf, Schmitt et al. 2013) und im zentralen Nervensystem die ZNS-Vaskulitis. Einzelne Fälle mit hypertropher Pachymeningitis wurden bei der GPA beschrieben (Holle, Gross et al. 2011, Comarmond, Pagnoux et al. 2013, Kallenberg 2014, Schirmer, Wright et al. 2016). Die extravaskuläre nekrotisierende Granulomatose betrifft in der Regel den unteren und/oder oberen Respirationstrakt bei der GPA, während die extravaskuläre eosinophile Gewebsinfiltration bei der EGPA verschiedene Organe wie die Lunge, den Gastrointestinaltrakt und das Herz (Perimyokarditis) betreffen kann (Lamprecht, Holle et al. 2009, Jennette & Falk 2014). Eine granulomatöse Infiltration und Vaskulitis im Bereich der Orbita und Schädelbasis kann bei der GPA zu Protrusio bulbi, Episkleritis, Hirnnervenläsionen einschließlich Kompression des N. opticus sowie Diabetes insipidus führen (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014). Selten kann die granulomatöse Entzündung auch anderer Organe betreffen (z.B. die Schilddrüse).

### **Diagnostik**

Richtungweisend sind eine ausführliche Anamnese und eine interdisziplinäre klinische Diagnostik. Bei den Laboruntersuchungen fallen eine BSG- und CRP-Erhöhung, leichte Leukozytose und reaktive Thrombozytose auf. Bei der EGPA ist in der Regel eine Hypereosinophilie von  $> 1.500/\mu\text{l}$  auffällig. Häufig wird eine Anämie gefunden, die durch die Entzündung hervorgerufen, aber auch renal oder durch toxische Effekte der immunsuppressiven Therapie induziert worden sein kann. AAV gehen mit normalen oder erhöhten Komplementspiegeln einher (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014). Eine Untergruppe von Patienten mit erniedrigtem C3-Komplementspiegel weist eine schlechtere Prognose auf (Crnogorac, Horvatic et al. 2017). Bei einer Nierenbeteiligung werden eine Serum-Kreatininerhöhung und ein nephritisches Sediment gefunden (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

ANCA sind spezifische Marker für AAV. Die GPA ist mit PR3-ANCA assoziiert, die MPA und seltener die EGPA mit MPO-ANCA (Csernok, Lamprecht et al. 2006, Damoiseaux, Csernok et al. 2017). Bei bekannter oder vermuteter AAV wird die Verwendung eines hochqualitativen Immunoassays zum Nachweis von PR3- und MPO-ANCA als primäre Screeningmethode empfohlen (Bossuyt, Cohen Tervaert et al. 2017). Bei etwa der Hälfte der AAV-Patienten wird ein niedrigtitriger Rheumafaktor gefunden (Lamprecht, Holle et al. 2009).

Bildgebende Verfahren wie die MRT des Kopfes zur Beurteilung der Nasennebenhöhlen, Orbita und des ZNS, CT des Thorax und Sonographie des Abdomens, Funktionsuntersuchungen wie z.B. die Lungenfunktionsuntersuchung und andere Untersuchungen, z.B. broncho-alveoläre Lavage (BAL), komplettieren die klinische Diagnostik. Sie dienen der Einordnung der Ausdehnung und funktionellen Beeinträchtigung der verschiedenen Organmanifestationen der AAV. Die Diagnose kann durch eine histologische Untersuchung einer Biopsie aus einem betroffenen Organ gesichert werden. Biopsien können abhängig von der Organbeteiligung aus der Niere, Lunge (transbronchial bei der BAL, seltener transthorakale Methoden), N. suralis, Haut und Muskulatur entnommen werden. Im HNO-Bereich können bis zu 3 Biopsien nötig

werden. Die erste HNO-Biopsie ist nur in ca. 30–40% der Fälle diagnostisch (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

### **Differenzialdiagnosen**

Wichtige Differenzialdiagnosen sind andere chronisch entzündliche Systemerkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Tumoren. Hervorzuheben ist, dass bei einigen chronischen Infektionserkrankungen wie der subakuten bakteriellen Endokarditis (SBE) infektgetriggerte ANCA nachweisbar sein können. Geht die SBE mit pulmonalen Infiltraten und einer prärenalen und/oder durch eine Löhlein'sche Herdnephritis hervorgerufene Erhöhung des Serum-Kreatinins einher, kann klinisch das Bild einer AAV imitiert werden. Meist zeigt sich bei der SBE jedoch im Unterschied zu den AAV eine sehr ausgeprägte Komplementerniedrigung!

Andere Erkrankungen mit einem pulmorenalen Syndrom sind die kryoglobulinämische Vaskulitis, der SLE, Infektionen (Legionellose) und medikamentös induzierte Formen (Phenprocoumon-Überdosierung u.a.). Gegenüber einer lokalisierten GPA sind lokale, entzündlich destruierende nasale Erkrankungen abzugrenzen, wie z.B. die Cocaine-induced midline destructive lesion (CIMDL), das extranodale NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ und die rhinozerebrale Mucormykose (Lamprecht, Holle et al. 2009, Kallenberg 2014).

## Nomenklatur, Definitionen und Klassifikationskriterien

**Tabelle 8**

**Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)-Nomenklatur und Definitionen und American College of Rheumatology (ACR)-Klassifikationskriterien für die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopische Polyangiitis (MPA) und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

N.b.: Die ACR-Kriterien sind Studienkriterien (Leavitt, Fauci et al. 1990, Masi, Hunder et al. 1990, Jennette, Falk et al. 2013)

	CHCC-Nomenklatur und Definitionen 2012	ACR-Klassifikationskriterien 1990
<b>GPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>extravaskuläre nekrotisierende granulomatöse Entzündung des oberen und/oder unteren Respirationstrakts</li> <li>systemische nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis</li> <li>häufig nekrotisierende Glomerulonephritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pathologisches Urinsediment</li> <li>pathologische Röntgenaufnahme des Thorax</li> <li>orale Ulzerationen oder nasaler Ausfluss</li> <li>Biopsie: granulomatöse Entzündung</li> </ul> <p>(≥ 2 von 4 Kriterien)</p>
<b>MPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>systemische nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis</li> <li>häufig nekrotisierende Glomerulonephritis und pulmonale Kapillaritis</li> <li>keine granulomatöse Entzündung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Kriterien für MPA</li> </ul>
<b>EGPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>extravasale eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts mit Asthma bronchiale und Eosinophilie assoziierte systemische nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthma bronchiale</li> <li>Eosinophilie &gt; 10%</li> <li>Mononeuritis multiplex oder Polyneuropathie</li> <li>Röntgen: nicht fixierte pulmonale Infiltrate</li> <li>Erkrankung der paranasalen Sinus</li> <li>Biopsie: extravasales eosinophiles Infiltrat</li> </ul> <p>(≥ 4 von 6 Kriterien)</p>

## Therapie

Die Therapie der AAV orientiert sich an den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) und European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der EGPA Consensus Task Force (Groh, Pagnoux et al. 2015, Yates, Watts et al. 2016,

Schirmer, Aries et al. 2017). Allgemein wird empfohlen, dass die Diagnostik und Therapie von AAV durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung von AAV spezialisierten Zentrum erfolgen und – in der Regel – durch einen internistischen Rheumatologen koordiniert werden sollte (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017).

#### *Remissionsinduktion bei vitaler Bedrohung und/oder Organdysfunktion*

Bei lebensbedrohlicher Erstmanifestation und/oder beeinträchtigter Organfunktion oder einem Major-Rezidiv, d.h. einem Rezidiv mit schwerer Organbeteiligung, wird eine Therapie mit GC und CYC oder RTX zur Remissionsinduktion empfohlen (**Tabelle 9**). Bei jungen Patienten, bei denen der Erhalt der Fertilität eine größere Bedeutung hat, und Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegen eine CYC-Therapie sollte einer RTX-Therapie der Vorzug gegeben werden (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017).

**Tabelle 9**

**Dosierungsangaben zur remissionsinduzierenden immunsuppressiven Therapie bei die Organfunktion beeinträchtigender oder vital bedrohlicher Erstmanifestation oder Major-Rezidiv einer AAV** (Holle, Gross et al. 2011, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017)

Therapie	Dosierung
<b>Prednisolon</b>	1 mg/kg (maximal 80 mg) täglich, Reduktion auf 7,5–10 mg täglich innerhalb 12 Wochen
<b>RTX</b>	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentlich für 4 Wochen
<b>CYC-Bolus-Therapie</b>	15 mg/kg (maximal 1200 mg) i.v., die ersten 3 Boli in 14-tägigem Abstand, die folgenden 3 Boli (und ggf. weitere) im 21-tägigen Abstand
<b>orale CYC-Therapie</b>	2 mg/kg (maximal 200 mg täglich)

Abkürzung: i.v. = intravenös

#### *Cyclophosphamid (CYC)*

Die intravenöse Bolus-Therapie ist genauso effektiv wie die orale CYC-Therapie zur Remissionsinduktion bei schwerer AAV. Sie unterscheidet sich aber hinsichtlich des höheren Rezidivrisikos bei niedrigerer Nebenwirkungsrate von der oralen Gabe. Die Dosis muss dem Alter und der renalen Funktion angepasst werden (**Tabelle 10**) (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Groh, Pagnoux et al. 2015, Schirmer, Aries et al. 2017).

**Tabelle 10**

**Cyclophosphamid-Dosis bei intravenöser Bolus-Therapie und oraler Therapie unter Berücksichtigung des Alters und der Nierenfunktion** (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017)

Applikationsart	Alter in Jahren	Kreatinin	
		< 300 µmol/l	300–500 µmol/l
intravenöse CYC-Bolus-Therapie	< 60	15 mg/kg	12,5 mg/kg
	60–70	12,5 mg/kg	10 mg/kg
	> 70	10 mg/kg	7,5 mg/kg
	Alter in Jahren	Dosisreduktion in %	
orale CYC-Therapie	> 60	25	
	> 75	50	

### RTX

Zwei randomisiert-kontrollierte Phase 3-Studien (RITUXVAS und RAVE) haben gezeigt, dass eine Remissionsinduktion mit dem Anti-CD20-Antikörper RTX einer intravenösen oder oralen CYC-Therapie in ihrer Effektivität bei Erstmanifestation oder Rezidiv einer GPA und MPA nicht unterlegen ist (Jones, Tervaert et al. 2010, Stone, Merkel et al. 2010). Bei Rezidiven war die RTX-Therapie der oralen CYC-Therapie in der RAVE-Studie sogar überlegen. Die GC-Medikation wurde in der RAVE-Studie nach 5 Monaten ausgeschlichen. In der RITUXVAS-Studie wurde sie innerhalb von 6 Monaten bis auf 5 mg Prednisolon täglich reduziert und anschließend fortgeführt. In beiden Studien wurde im CYC-Studienarm nach Erreichen der Remission die Therapie mit AZA zur Remissionserhaltung fortgesetzt. Die Patienten im RTX-Studienarm erhielten keine remissionserhaltende Therapie (Jones, Tervaert et al. 2010, Stone, Merkel et al. 2010, Jones et al. 2010, Stone et al. 2010). Die hohe Rezidivrate von 30–40% nach 2 Jahren in beiden Therapiearmen unterstreicht die Notwendigkeit einer remissionserhaltenden Therapie nach der Remissionsinduktion (Kallenberg 2014, Schirmer, Aries et al. 2017).

Bei der Therapieentscheidung für die remissionsinduzierende Therapie ist zu berücksichtigen, dass beide Studien (RITUXVAS und RAVE) sich hinsichtlich ihres Patientenkollektivs und der Therapieprotokolle (intravenöse versus orale CYC-Therapie) unterschieden (Jones, Tervaert et al. 2010, Stone, Merkel et al. 2010). In die RITUXVAS-Studie wurden Patienten mit einer schweren renalen Beteiligung mit einer durchschnittlichen glomerulären Filtrationsrate zwischen 10–20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen, in die RAVE-Studie Patienten mit einer guten renalen Funktion. Bei der RITUXVAS-Studie erhielten die Patienten aufgrund der Schwere der renalen Beteiligung zusätzlich zu ihrer ersten und dritten RTX-Gabe eine intravenöse CYC-Infusion (Jones, Tervaert et al. 2010, Stone, Merkel et al. 2010). Bei der Therapieentscheidung

für die remissionsinduzierende Therapie bei schwerer Organbeteiligung sollte daher berücksichtigt werden, dass sich bei dieser Indikation die Evidenz für die RTX-Therapie auf eine Kombination von RTX mit einer CYC-Therapie und nicht auf eine alleinige RTX-Therapie stützt (Schinke, Riemekasten et al. 2017, Schirmer, Aries et al. 2017).

In Fallserien wurde eine Effektivität einer remissionsinduzierenden Therapie mit RTX auch bei Patienten mit einer Erstmanifestation oder therapierefraktärem Verlauf einer EGPA gezeigt (Mohammad, Hot et al. 2016, Thiel, Troilo et al. 2017).

#### *Plasmaseparation*

Eine Plasmaseparation kann bei rapid-progressiver Glomerulonephritis oder schwerer alveolärer Hämorrhagie bei einer GPA und MPA individuell erwogen werden. Trotz kurzfristigem Therapieerfolg ist bislang jedoch kein Langzeitnutzen für die Plasmaseparation im Vergleich zur immunsuppressiven Standardtherapie gezeigt worden. Die Plasmaseparation ist bei der EGPA nicht effektiv (Schirmer, Aries et al. 2017).

#### *Mepolizumab*

Bei Patienten mit einem Rezidiv oder therapierefraktärem Verlauf einer EGPA wurde in randomisiert-kontrollierten Phase-3-Studie mit dem Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab (300 mg subkutan alle 4 Wochen) bei ca. 50% der Patienten in einem Zeitraum von 52 Wochen eine Remission erzielt. Außerdem konnten ein steroidsparender Effekt demonstriert und die Rezidivrate reduziert werden (Wechsler, Akuthota et al. 2017). Mepolizumab ist bisher zur Therapie des steroid-refraktären Asthma bronchiale in einer Dosierung von 100 mg subkutan alle 4 Wochen zugelassen (Pelaia, Vatrella et al. 2017). Es sei darauf hingewiesen, dass das steroid-refraktäre Asthma bronchiale häufig eines der Symptome bei der komplizierten EGPA mit hohem Steroidbedarf darstellt (Comarmond, Pagnoux et al. 2013).

#### *Therapierefraktärer Verlauf*

Etwa 10 bis 15% der Patienten sprechen nicht auf die initial gewählte remissionsinduzierende Therapie an. Bei therapierefraktärer AAV über mehr als 4 Wochen oder bei chronisch persistierender Erkrankung wird ein Wechsel von der CYC- zur RTX-Therapie und umgekehrt empfohlen. Zusätzlich kann die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG) bei persistierender Krankheitsaktivität erwogen werden (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Als Zweit- oder Drittlinien-Therapie kommt bei der EGPA außerdem eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  in Betracht (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Groh, Pagnoux et al. 2015, Schirmer, Aries et al. 2017).

*Remissionsinduktion bei fehlender Organdysfunktion und Fehlen einer vitalen Bedrohung*

Bei fehlender Beeinträchtigung von Organfunktionen und Fehlen lebensbedrohlicher Manifestationen wird bei fehlender Einschränkung der Nierenfunktion eine Remissionsinduktion mit GC und MTX und bei Kontraindikationen für eine MTX-Therapie MMF empfohlen. Die Therapie eines nicht bedrohlichen Minor-Rezidivs besteht in einer passageren Erhöhung der Kortikoid-Dosis und ggf. einer Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Bei der EGPA wird AZA zur Remissionsinduktion eingesetzt oder MTX bei Kontraindikationen für AZA (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Groh, Pagnoux et al. 2015, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017).

*Remissionserhaltende Therapie*

Nach Erreichen der Remission, in der Regel 3–6 Monate nach Beginn einer Remissionsinduktion, erfolgt eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie. MTX und AZA gelten als gleichwertige Medikamente für den Remissionserhalt. Eine Therapie mit niedrig dosiertem RTX kann bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Therapieversagen von AZA oder MTX vor dem Hintergrund der positiven Ergebnisse einer Phase-3-Studie zur Remissionserhaltung mit RTX im Vergleich zur AZA-Therapie erwogen werden (Guillevin, Pagnoux et al. 2014, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Versagen dieser Medikamente können alternativ Leflunomid oder MMF als Therapieoption erwogen werden (**Tabelle 11**) (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017).

**Tabelle 11**

**Dosierungsangaben nach Empfehlungen zur remissionserhaltenden immunsuppressiven Therapie** (Mukhtyar, Guillevin et al. 2009, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017)

Therapie	Dosierung
<b>AZA</b>	2 mg/kg oral täglich
<b>MTX</b>	20–25 mg oral oder parenteral wöchentlich
<b>RTX</b>	500 mg i.v. an Tag 0 und 14, danach alle 6 Monate
<b>Leflunomid</b>	20–30 mg oral täglich
<b>MMF</b>	2 g oral täglich

Abkürzung: i.v. = intravenös

Die remissionserhaltende Therapie sollte mindestens über 2 Jahre durchgeführt werden (Groh, Pagnoux et al. 2015, Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017). Eine Therapiede Eskalation mit schrittweiser Steroiddosisreduktion und Dosisreduktion der

steroidsparenden immunsuppressiven Therapie kann bei individueller Risikoabschätzung nach 12 Monaten erfolgen (Yates, Watts et al. 2016, Schirmer, Aries et al. 2017) und ist stets mit einem inhärenten Rezidivrisiko vergesellschaftet (Schinke, Riemekasten et al. 2017, Schirmer, Aries et al. 2017). Ob eine über 2 Jahre hinausgehende remissionserhaltende Therapie mit einem geringeren Rezidivrisiko einhergeht oder andere Faktoren wie der PR3-ANCA-Status eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Rezidivrisikos haben, wird aktuell kontrovers diskutiert (Unizony, Villarreal et al. 2016, de Joode, Sanders et al. 2017, Karras, Pagnoux et al. 2017).

#### *Supportive Therapiemaßnahmen*

Die immunsuppressive Therapie sollte engmaschig kontrolliert werden. Empfehlungen zur Anpassung der CYC-Dosis entsprechend der renalen eGFR und dem Alter des Patienten (**Tabelle 10**), zur antiemetischen Therapie, Vitamin-D-Substitution unter GC, Impfungen, Erhalt der Fertilität und Familienplanung, Uroprotektion mit 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (Mesna) bei der CYC-Therapie und Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol bei der CYC- und RTX-Therapie folgen den nationalen und internationalen Konsensusempfehlungen.

### 2.2.7 Behçet-Erkrankung

Die Behçet-Erkrankung ist eine Vaskulitis unbekannter Ätiopathogenese, welche unterschiedlich große Arterien und Venen betrifft. In der CHCC-Nomenklatur wird sie daher als Vaskulitis variabler Gefäßgröße bezeichnet. Sie ist mit zirkulierenden Immunkomplexen und dem Haplotyp HLA-B51 assoziiert (Wallace 2014, Horie, Meguro et al. 2017). Diskutiert werden infektiöse Trigger, autoimmunvermittelte Prozesse, prothrombotische Anomalien des Gerinnungssystems und eine genetische Prädisposition. Die jährliche Inzidenz beträgt 1 auf 500.000 Einwohner in Deutschland, in der Türkei jedoch 300–500 auf 100.000, so dass bei türkischen Mitbürgern an das Krankheitsbild gedacht werden muss. In den Niederlanden fand sich eine Prävalenz von 1/100.000 bei kaukasischen Einwohnern, von 71/100.000 bei türkischstämmigen Einwohnern und von 39/100.000 bei ethnisch marokkanischen Einwohnern (Hatemi, Seyahi et al. 2016). Männer sind doppelt so häufig und schwerer als Frauen betroffen. Hauptmanifestationsalter ist das 20. bis 40. Lebensjahr (Hatemi, Seyahi et al. 2017).

#### **Klinik und Diagnostik**

Rezidivierende orale (Stomatitis aphthosa) und genitale Ulzerationen, Augenentzündungen (Uveitis) und Hautveränderungen sind die Leitsymptome. Die oralen Ulzerationen liegen lediglich bei 3% der Patienten nicht vor; sie treten typischerweise mindestens dreimal pro Jahr auf und heilen ohne Hinterlassung von Narben ab. Sie halten lange, z.B. 14 Tage, an und werden zum Beispiel durch zahnärztliche Manipulation getriggert. Die genitalen Ulzerationen finden sich bei 60–90% der Patienten, zeigen sich im Bereich von Skrotum oder Labien und hinterlassen Narben, nach denen im Intervall gesucht werden kann. Im Bereich der Augen kommt es zur anterioren oder posterioren Uveitis, Glaskörperinfiltraten oder retinalen Vaskulitis. Zu den Hautveränderungen zählen das Erythema nodosum, Pseudofollikulitiden oder papulopustuläre Läsionen. Eine pustulöse nicht spezifische Reaktion 24–48 Stunden nach



lokalem Nadelstich wird als positiver Pathergie-Test bezeichnet. Dabei ist die entstehende Pustel steril. Der Pathergie-Test ist bei Kaukasiern nur zu 5% positiv und insofern bei Patienten deutscher Ethnizität nicht brauchbar.

Grundsätzlich ist die Behçet-Krankheit eine Multisystemerkrankung vaskulitischer Genese, bei der neben Haut/Schleimhäuten und Augen die Gelenke (Mono- oder Oligoarthritis), der Magen-Darm-Trakt (Schleimhautulzerationen im Ileum oder Zökum), die Lunge (Pulmonalarterienarteriitis) und die Aorta bzw. Extremitätengefäße (Thrombophlebitis, Arteriitis mit Entwicklung von Pseudoaneurysmen) betroffen sein können.

**Tabelle 12**

**Diagnosekriterien (International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's 2014)**

Diagnosekriterien des Behçet-Syndroms	Anmerkungen	Punkte
<b>Augenbeteiligung</b>	Uveitis/Iritis mit Hypopyon, Retinitis	2
<b>genitale Aphten</b>	meist narbig heilend	2
<b>orale Aphten</b>	mindestens 3 x pro Jahr, folgenlos abheilend	2
<b>Hautläsionen</b>	Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln	1
<b>Neuro-Behçet</b>	keine isolierten Kopfschmerzen	1
<b>vaskuläre Manifestation</b>	venöse oder arterielle Thrombosen, Aneurysmen	1
<b>positiver Pathergie-Test</b>	optional, positiver Befund kann gewertet werden	1

*4 Punkte: möglich, 5 Punkte: sehr wahrscheinlich, 6 Punkte: fast sichere Diagnose (94% Sensitivität, 90% Spezifität)*

**Neuro-Behçet**

Neurologische Beteiligung bei 10–40% aller Behçet-Patienten (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999, Kalra, Silman et al. 2014). Manifestation 5 Jahre nach Beginn der Schleimhaut-, Haut- und Augenmanifestationen in der 3. und 4. Lebensdekade. Nach dem Verteilungsmuster werden der parenchymatöse (80%) und der nicht parenchymatöse (früher vaskuläre, 20 %) Neuro-Behçet unterschieden.

Obgleich eine Vaskulitis bei verschiedenen Läsionen (Haut, Genitale, Uveitis) das zentrale pathologische Merkmal darstellt und eine Vaskulitis der Vasa vasorum als Korrelat der

Beteiligung großer Gefäße gesichert ist, findet sich eine Vaskulitis im ZNS nicht regelmäßig. Beschrieben wurden auch eine mild ausgeprägte chronische lymphozytäre oder neutrophile Meningoenzephalitis und multifokale Nekrosen in Hirnstamm und Basalganglien (Kidd, Steuer et al. 1999).

Motorische Ausfälle mit spastischen Zeichen und Hirnstammsymptomen sowie mentale Auffälligkeiten in Form von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung sind Leitsymptome des parenchymatösen Neuro-Behçet (Kalra, Silman et al. 2014). Der Symptombeginn ist in der Regel akut, der Verlauf schubförmig.

Die MRT zeigt kontrastmittelaufnehmende ausgedehnte Läsionen, vorzugsweise in den Basalganglien oder im Hirnstamm bis nach dienzephal reichend. Diese Läsionen halten sich nicht an Gefäßterritorien und führen im Verlauf zu einer Hirnstammatrophie. Bei 10–20% ist das Rückenmark mit betroffen. Seltener sind eine aseptische Meningitis und Patienten mit rein psychopathologischen Auffälligkeiten. Im Liquor zeigt mindestens die Hälfte der Patienten eine Pleozytose und Eiweißvermehrung. Meist finden sich eine lymphozytäre, seltener eine gemischtzellige oder vorwiegend granulozytäre Pleozytose (0–485, median 30/ $\mu$ l) oder isolierte Eiweißerhöhungen. Während in 70% der Fälle ein pathologischer IgG-Index vorliegt, sind die oligoklonalen Banden oft nur vorübergehend positiv (Akman-Demir et al. 1999, Kidd et al. 1999). Laborchemisch kann die Analyse des HLA-B-51-Status hilfreich sein: Bei Morbus Behçet weisen 40–80% der Patienten dieses HLA-Merkmal auf, während dies bei gesunden türkischen Patienten in 24% und bei gesunden deutschen Patienten zu 8% zu finden ist (Hatemi, Seyahi et al. 2016, Hatemi, Seyahi et al. 2017).

Differenzialdiagnostisch kann es schwierig sein, die Multiple Sklerose vom Neuro-Behçet zu unterscheiden, zum Teil ist eine Unterscheidbarkeit auch neuroradiologisch schwer.

Der nicht parenchymatöse Neuro-Behçet (20% der Gesamtgruppe) zeigt als Leitsymptom eine intrakranielle Hypertension, Sinus- oder Venenthrombosen und eine aseptische Meningitis (Kalra, Silman et al. 2014). Sinus- oder Venenthrombosen werden in der MR-Angiographie, Gewebsläsionen in der MRT dargestellt. Hirninfarkte bei Übergreifen der Entzündung auf die Arterien sind selten (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999). Beim vaskulären Behçet ist der Liquor bis auf einen erhöhten Öffnungsdruck meist normal.

## Therapie

Es gibt für das Behçet-Syndrom keine evidenzbasierte Standardtherapie (Wechsler, Le Thi Huong et al. 2009, Saleh & Arayssi 2014). Die Therapie richtet sich nach Konsensusempfehlungen, da große Therapiestudien fehlen (Kalra, Silman et al. 2014). Die Gabe von GC als intravenöse Pulstherapie (500–1000 mg Methylprednisolon) über 5–7 Tage gilt im akuten Erkrankungsschub als Therapie der Wahl; ein orales Ausschleichen über 2–3 Monate soll frühen Rezidiven vorbeugen. Manche Patienten mit einem Neuro-Behçet benötigen eine Dauerintervalltherapie mit niedrig dosierten GC. Typischerweise wird diese Behandlung kombiniert mit einem *steroidsparenden Immunsuppressivum*, wobei in kleineren Studien AZA, Chlorambucil und MTX alleine oder in Kombination versucht wurden (Saleh & Arayssi 2014).

Immerhin 38 von untersuchten 40 Patienten mit Neuro-Behçet respondierten in einer Studie von Aid Ben Haddou auf CYC. CYC wurde mit GC mit 600 mg/m<sup>2</sup> KOF am 1., 2., 4., 6., und 8. Tag gegeben. Es folgte ein Bolus von 600 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 2 Monate für 2 Jahre (Ait Ben Haddou, Imounan et al. 2012).

Von einer Therapie mit *Ciclosporin A*, welches hohe Effektivität in der Behandlung okulärer Läsionen hat, wird in der Behandlung neurologischer Komplikationen abgeraten, da die darunter gelegentlich beobachteten ZNS-Nebenwirkungen nur schwer von den Symptomen der Grunderkrankung differenziert werden können. Sinusthrombosen werden antikoaguliert (Saadoun, Wechsler et al. 2009), während für periphere Beinvenenthrombosen kein Konsens besteht. Hier scheint die Immunsuppression wichtiger als die Antikoagulation zu sein (Ahn, Lee et al. 2008). Für *Infliximab* wurden in einer Phase-3-Studie Effektivität und Sicherheit bei neurologischer Beteiligung gezeigt (Hibi, Hirohata et al. 2016). Infliximab wurde mit 5 mg/kg KG 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen gegeben, bei unvollständigem Ansprechen bei Woche 30 wurde die Dosis auf 10 mg/kg KG erhöht (Hibi, Hirohata et al. 2016). *Tocilizumab* war bei Uveitiden, die nicht auf Interferone und Anti-TNF-Alpha-Therapie ansprachen, hilfreich (Kuroyanagi, Sakai et al. 2015, Eser Ozturk, Oray et al. 2017). Bei schwerem therapierefraktärem Morbus Behçet ist *Alemtuzumab* eine Option (Mohammad, Smith et al. 2015).

## 2.2.8 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

### Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine autoimmune Multiorganerkrankung mit hoher Variabilität in Präsentation und Krankheitsverlauf. Die Inzidenz liegt in Europa bei ca. 2–4 pro 100.000 Personenjahre, seine Prävalenz um 40/100.000 mit einer weltweiten Tendenz zur Zunahme in den letzten Dekaden (Kuhn, Bonsmann et al. 2015, Rees, Doherty et al. 2017). Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (4:1 bis 10:1) und erkranken vorzugsweise nach der Pubertät, mit einem Erkrankungsgipfel um die 4. Lebensdekade (Rees, Doherty et al. 2017).

Ursache ist eine komplexe Störung der Immunregulation, die wahrscheinlich über einen Defekt der Clearance apoptotischen Materials zum Verlust der immunologischen Selbsttoleranz gegenüber nukleären Autoantigenen mit Bildung von Autoantikörpern und dann auch Immunkomplexen führt, welche durch ausufernde proinflammatorische Zytokin- und Zellrekutierungsmuster Gewebsschäden zur Folge haben (Mahajan, Herrmann et al. 2016).

Eine ZNS-Beteiligung wird – je nach Genauigkeit ihrer Definition, insbesondere auch nach direkter oder indirekter Zuordnung zur Grunderkrankung und der eingesetzten Untersuchungsverfahren – in 6,4 bis 93% der Fälle berichtet (Jafri, Patterson et al. 2017). Ätiologisch ist vor allem zwischen den häufigeren mikro- und makroangiopathisch oder durch ein Antiphospholipidsyndrom bedingten Durchblutungsstörungen und den selteneren entzündlich-neurotoxischen Manifestationen zu unterscheiden. Diese gehen mit immunkomplexvermittelter Komplementaktivierung, erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-

Schranke, intrathekaler Migration von Autoantikörpern und lokaler Produktion von Immunkomplexen und proinflammatorischen Zytokinen einher, was meist zu einer diffusen neurologischen Symptomatik führt (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017).

### Klinik

Häufigste klinische Symptome des SLE sind mehr oder weniger charakteristische Hautveränderungen, die in eine akute Form (generalisiertes makulopapulöses Exanthem, Schmetterlingserythem, leukozytoklastische Vaskulitis), eine subakut-kutane (symmetrische, anuläre, polyzyklische und/oder papulosquamöse/psoriasiforme Hautveränderungen lichtexponierter Hautareale) und eine chronisch diskoide Form unterteilt werden (Kuhn, Bonsmann et al. 2015). Arthritiden (nicht destruierend), Serositiden (abakteriell), hämatologische Manifestationen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) und konstitutionelle Symptome (Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit) sind häufige, aber nicht SLE-spezifische Manifestationen. Prognostisch und aufgrund ihrer Häufigkeit (ca. 50% der Lupuspatienten) ist eine Nierenbeteiligung (Lupusnephritis-LN) am bedeutsamsten (Bertsias, Tektonidou et al. 2012).

Das American College of Rheumatology beschrieb 19 verschiedene neuropsychiatrische Manifestationen beim SLE (**Tabelle 13**) (1999), wobei bessere Attributionsmodelle die Prävalenz eines neuropsychiatrischen SLE (NPSLE), auf 6% bis 12% im ersten Jahr der Diagnose und insgesamt auf 19% bis 38% genauer bestimmen ließen (Jafri, Patterson et al. 2017). Legt man ausschließlich epileptische Anfälle und Psychosen zugrunde, haben nur 6,4% einen NPSLE, nimmt man Hirnnervenlähmungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, kortikale Dysfunktion, kognitives Impairment, periphere Neuropathien und eine transverse Myelitis hinzu, sind dies 29% der SLE-Patienten. Mit geringfügigen und unspezifischen NPSLE-Symptomen wie Kopfschmerzen sind 39% betroffen (Borowoy, Pope et al. 2012). Die meisten (50–60%) NPSLE-Manifestationen treten zu Beginn der Erkrankung auf, davon 40–50% im Kontext einer allgemeinen Krankheitsaktivität (Bertsias, Ioannidis et al. 2010).

**Tabelle 13**

**Neuropsychiatrische Syndrome beim SLE (nach American College of Rheumatology 1999)**

Zentralnervensystem
aseptische Meningitis
zerebrovaskuläre Erkrankungen
demyelinisierende Syndrome
Kopfschmerzen (einschließlich Migräne)
Bewegungsstörung (Chorea)
Myelopathie
Anfallsleiden
akuter Verwirrheitszustand
Angststörung
kognitive Dysfunktion
Stimmungsschwankungen (mood disorder)
Psychosen
Peripheres Nervensystem
akute entzündliche inflammatorische Polyradikuloneuritis (Guillain-Barré-Syndrom)
autonome Störungen
Mononeuropathien (Einzel- oder Multiplexmanifestationen)
Myasthenia gravis
Hirnnerven-Neuropathie
Plexus-Neuropathien
Polyneuropathien

**Diffuse NPSLE-Manifestationen**

Kopfschmerzen und Stimmungsstörungen sind die häufigsten neuropsychiatrischen Beschwerden bei SLE-Patienten, aber meist nicht direkt auf den SLE zurückzuführen. Ähnliches gilt für kognitive Dysfunktionen wie Gedächtnis-, Lern- oder Konzentrationsstörungen. Akute

Verwirrheitszustände und Psychosen sind seltene (ca. 1–5% der SLE-Fälle) Manifestationen, die oft ohne jegliche strukturelle Veränderungen (z.B. in der MRT) einhergehen.

SLE-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES), welches durch Kopfschmerzen, Wesensveränderungen, Sehstörungen und Anfälle mit Nachweis von ödematösen White-Matter-Veränderungen im MRT gekennzeichnet ist und nicht als eine direkte Manifestation eines NPSLE angesehen wird. Die Pathophysiologie des PRES ist nicht gut verstanden, autoregulatorische Störungen der zerebralen Durchblutung mit Hyperperfusion meist im Rahmen chronischer Blutdrucksteigerungen, möglicherweise begünstigt durch zusätzliche endotheliale Veränderungen, werden diskutiert (Jafri, Patterson et al. 2017).

### **Fokale NPSLE-Manifestationen**

3–15% der SLE-Patienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung einen Schlaganfall. Das Risiko hierfür ist erhöht, in einer großen Analyse aus Krankenhausregistern der USA auf 1,5 (Jafri, Patterson et al. 2017), in Kohortenstudien bis zu einem relativen Risiko von 8. Dabei spielen thrombotische Ereignisse bei beschleunigter Arteriosklerose durch die chronische Erkrankung und ihre Therapie, entzündliche Gefäßprozesse und Zustände von Hyperkoagulabilität im Rahmen eines nephrotischen Syndroms oder eines Antiphospholipidsyndroms (APS) pathogenetisch eine Rolle.

Anfälle entwickeln 8–18% der SLE-Patienten. Direkt Lupus-assoziiert treten sie am häufigsten zu Beginn der Erkrankung bzw. im Rahmen eines akuten Krankheitsschubes auf. Sie führen nicht zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017).

### **Diagnostik**

#### **Diagnose des SLE**

Wichtig ist die interdisziplinäre Herangehensweise bei diesem Krankheitsbild, um die typischen „Mosaik“ von entzündlichen Hautveränderungen, muskuloskelettalen und Allgemeinsymptomen sowie labortechnischen Befunden wie Anämie, Leukopenie und Hypergammaglobulinämie richtig einzuordnen. Hoch sensitiv für die Diagnose eines SLE sind antinukleäre Antikörper (ANA), welche in praktisch allen Fällen eines *systemischen* Lupus nachweisbar sind. Da sie auch bei verschiedenen anderen Kollagenosen (in ähnlich hoher Frequenz) vorkommen, sind sie nicht spezifisch für den SLE. Spezifische Auto-Antikörper sind die gegen Doppelstrang(ds)-DNA- und gegen bestimmte ENA-Antigene (wie anti-Sm). Anti-Ro/SS-A-Antikörper gelten auch als spezifisch, kommen aber auch beim Sjögren-Syndrom vor. Für einen Komplementverbrauch bei SLE ist die gleichzeitige Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 und C4 aussagekräftiger als die nur eines Komplementfaktors (Kuhn, Bonsmann et al. 2015). Im Verlauf gilt ein Anstieg der ds-DNA-Antikörper, begleitet von einem Abfall der Komplementfaktoren C3 und C4, als *die* serologische Konstellation einer gesteigerten Krankheitsaktivität bzw. eines (bevorstehenden) Schubes.

Auch wenn sie nicht für die Diagnosestellung des SLE konzipiert sind, geben die neuen SLE-Klassifikationskriterien von EULAR und ACR einen Überblick über die typischen Befunde (**Tabelle 14**). Wichtig dabei ist, dass ANA vorliegen müssen und keine andere bzw. bessere Erklärung für ein Symptom besteht.

Bestimmte Autoantikörper werden immer wieder mit einem NPSLE in Zusammenhang gebracht, die praktische Bedeutung ist aber sehr limitiert. Eine schon lange diskutierte Assoziation von Antikörpern gegen phosphorylierte ribosomale Proteine (anti-ribosomale P-Ak oder nur anti-P) mit dem NPSLE bestätigte sich nur in einem Teil der Betroffenen sowie auch bei verschiedenen anderen Organmanifestationen des SLE, so dass die Bestimmung im Einzelfall nicht weiterhilft. Es ist auch nicht klar, welche Antikörper evtl. nur oder überwiegend im Liquor gefunden werden bzw. ob deren Nachweis im Liquor nur Ausdruck einer entzündlich bedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke darstellt. Anti-Glutamat-Rezeptor-Antikörper (anti-NMDA) wurden in 30–40% der SLE-Patienten berichtet und scheinen eine Untergruppe von ds-DNA-Antikörpern darzustellen, die mit NMDA-Rezeptoren im Gehirn kreuzreagieren. Sie wurden sowohl im Serum als auch im Liquor gefunden, aber eine klare Assoziation zum NPSLE konnte nicht gezeigt werden (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

Aquaporin-4-IgG-Antikörper sind hoch spezifisch (85–99%) für die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD, Devic-Syndrom), welche assoziiert mit einem SLE auftreten kann (Jafri, Patterson et al. 2017). Da NMOSD auch bei anderen Autoimmunerkrankungen auftritt (Sjögren, Hashimoto), handelt es sich wahrscheinlich um Komorbiditäten.

**Tabelle 14**

**EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE (2018)**

Klinische Domänen und Kriterien	Wichtung
<b>konstitutionelle Symptome</b>	
Fieber	2
<b>Haut</b>	
nicht vernarbende Alopezie	2
orale Ulzera	2
subakut-kutaner oder discoider LE	4
akuter kutaner LE	6
<b>Arthritis</b>	
Synovitis in $\geq 2$ Gelenken oder Druckschmerz in $\geq 2$ Gelenken mit Morgensteife $\geq 30$ Minuten	6

Klinische Domänen und Kriterien	Wichtung
<b>Neurologie</b>	
Delir	2
Psychose	3
Anfälle	5
<b>Serositis</b>	
Pleura- oder Perikarderguss	5
akute Perikarditis	6
<b>Hämatologie</b>	
Leukopenie	3
Thrombopenie	4
Autoimmunhämolyse	4
<b>Nieren</b>	
Proteinurie > 0,5 g/24 h	4
Lupusnephritis (histol.) Typ II, V	8
Lupusnephritis (histol.) Typ III, IV	10
Immunologische Domänen und Kriterien	Wichtung
<b>Antiphospholipid-Ak</b>	
aCL > 40 GPL oder aß2GPI > 40 GPL oder LA +	2
<b>Komplement</b>	
C3 oder C4 vermindert	3
C3 und C4 vermindert	4
<b>spezifische Auto-Ak</b>	
a-ds-DNS-Ak	6
a-Sm-Ak	6

Voraussetzung: ANA (HEp2-IFT)  $\geq 1:80$ . Klassifikation als SLE ab 10 Punkten. Innerhalb jeder Domäne geht nur der jeweils höchste Score in den Gesamtscore ein. Ein Kriterium wird nicht gewertet, wenn eine andere, wahrscheinlichere Ursache vorliegt (wie z.B. Infektion, NPL, Medikamente oder andere Erkrankungen), Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen, ein Kriterium ist erfüllt, wenn es zu einer Gelegenheit dokumentiert vorlag, es muss mindestens ein Kriterium aktuell vorhanden sein.



Antiphospholipidantikörper (aPL) weisen eine Assoziation mit zerebrovaskulären Manifestationen im Rahmen des SLE auf, aber nicht mit entzündlichen ZNS-Manifestationen. Bei den aPL handelt es sich aber nicht um für einen NPSLE spezifische Autoantikörper. Sie finden sich in ca. 30–35% der SLE-Patienten, sind aber erst ab einer gewissen Höhe (40 I.E./ml und höher für Anti-Cardiolipin-Ak und Ak gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein 1) bzw. bei Nachweis eines Lupus-Antikoagulans (LA) aussagekräftig für das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms (APS). Ein LA ist oft in der Routinediagnostik schon erkennbar an einer verlängerten aPTT vor einer Antikoagulation mit Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten und direkten oralen Antikoagulantien. Für die Diagnose eines APS werden neben den aufgeführten serologischen Auffälligkeiten klinisch venöse und arterielle Thrombosen bzw. wiederholte Aborte gefordert. Ein solches APS kommt bei ca. 25% aller SLE-Fälle vor (also deutlich seltener als nur die Phospholipidantikörper). Dabei kommt es zu transitorisch-ischämischen Attacken, territorialen Insulten oder einer generalisierten inneren und äußeren Hirnatrophie auf dem Boden eines Multiinfarktsyndroms. Aseptische Herzklappenauflagerungen (Libman-Sacks-Endokarditis) sind beim SLE mit APS eine potenzielle Quelle zerebraler Embolien (Ruiz-Irastorza, Crowther et al. 2010). Eine wichtige Risikokonstellation für thrombembolische, auch zerebrale Manifestationen ist beim APS das Vorliegen einer sogenannten Triple-Positivität (Pengo, Bison et al. 2016), d.h. des gleichzeitigen Nachweises von (hoch positiven) Antikörpern gegen Cardiolipin,  $\beta$ 2-Glykoprotein 1 sowie eines Lupus-Antikoagulans in der Gerinnungsdiagnostik.

### **Diagnostik des NPSLE**

Die diagnostische Aufarbeitung und Differenzialdiagnose neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit SLE unterscheidet sich nicht von der bei Patienten ohne SLE mit den gleichen neurologischen Symptomen (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017). Diese umfasst vor allem eine sorgfältige Anamnese in Bezug auf Medikamente, Komorbiditäten und die Suche nach evtl. Hinweisen auf infektiologische Ursachen (z.B. begünstigt durch Immunsuppression). Da bestimmte, eher „vaskulitisch“ bedingte Formen des NPSLE mit der allgemeinen Krankheitsaktivität des SLE assoziiert sind (s.o.), ist es wichtig, diese einzuschätzen.

Laboruntersuchungen sollten ein vollständiges Blutbild (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie), umfassende klinisch-chemische Parameter (Niereninsuffizienz, Myositis, Hämolyse), Urinuntersuchungen (nephritisches Sediment), Bestimmung des CRP (Infektion), der Serumelektrophorese bzw. Immunglobuline (Hypergammaglobulinämie, IgG-Erhöhung) und Parameter der plasmatischen Gerinnung (verlängerte PTT) beinhalten. An spezifischen Tests sind die Bestimmung von ANA, C3, C4 sowie der Antikörper gegen ds-DNA, Cardiolipin und  $\beta$ 2-Glykoprotein sowie des Lupus-Antikoagulans zu empfehlen (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Jafri, Patterson et al. 2017).

Liquoruntersuchungen dienen vor allem dem Ausschluss von Infektionen und evtl. primären entzündlichen ZNS-Erkrankungen, können aber auch Hinweise auf einen NPSLE geben (Pleozytose, Erhöhung von Eiweiß, IgG-Index). Bildgebende Verfahren, elektrophysiologische und neuropsychologische Untersuchungen können helfen zu entscheiden, ob eine bestimmte

klinische Manifestation auf einen NPSLE zurückzuführen ist (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017).

Die Sensitivität der MRT bei aktivem NPSLE liegt im Durchschnitt bei 57% (64% bei schweren, 30% bei leichten Symptomen eines NPSLE, 76% bei fokalen, 51% bei diffusen Symptomen eines NPSLE), wobei das häufigste pathologische Muster mit fokalen hyperintensiven T2-gewichteten Läsionen in der subkortikalen und periventrikulären weißen Substanz häufig auch bei Patienten ohne aktiven NPSLE zu finden ist (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017).

## Therapie

Nicht zuletzt aufgrund der schwierigeren Diagnose und Differenzierung gibt es – anders als bei der Lupusnephritis – keine randomisierten Studien und kontrolliert auch nur eine prospektive Studie zum NPSLE. Verlässliche Biomarker für die Krankheitsaktivität sind ebenso wenig verfügbar wie Outcome-Parameter für eine ZNS-Beteiligung (Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

Die EULAR-Empfehlungen für das Management des NPSLE (Bertsias, Tektonidou et al. 2012) beruhen ebenso wie ein Konsensusreport deutschsprachiger Rheumatologen zur Off-Label-Therapie des SLE (Aringer, Burkhardt et al. 2012) nahezu ausschließlich auf Expertenkonsens.

Die spezifische Therapie des NPSLE hängt davon ab, ob die zugrunde liegende Störung entzündlicher (ZNS-Vaskulitis) oder thrombo-embolischer Natur ist, was aber nicht immer einfach zu unterscheiden ist. Nur selten sind beide Mechanismen gleichzeitig anzunehmen (z.B. beim sog. katastrophalen Antiphospholipidsyndrom oder bei einem hämolytisch-urämischem Syndrom im Rahmen des SLE). Wenn bei NPSLE von einem entzündlichen Prozess ausgegangen wird (z.B. aseptische Meningitis, Neuritis nervi optici, transverse Myelitis, periphere Neuropathie, refraktäre Anfälle, Psychose, akute Verwirrheitszustände) und eine allgemeine Krankheitsaktivität besteht, wird mit GC allein oder in Kombination mit *Immunsuppressiva* (AZA oder CYC) behandelt. Die Dosis der GC (in schweren Fällen zunächst hochdosiert parenteral) und die Aggressivität der Immunsuppression (CYC ist deutlich wirksamer, aber auch toxischer als AZA) richtet sich nach der Schwere des NPSLE (oder der sonstigen Krankheitsaktivität). In schweren, refraktären NPSLE-Fällen werden unter anderem *Plasmapherese, IVIG und eine Anti-B-Zelltherapie mit RTX* empfohlen (Bertsias, Ioannidis et al. 2010, Aringer, Burkhardt et al. 2012, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016, Jafri, Patterson et al. 2017).

Eine *Thrombozytenaggregationshemmung und/oder Antikoagulation* wird für NPSLE-Manifestationen eines Antiphospholipidsyndroms (APS) empfohlen – ohne Immunsuppression (wenn nicht andere SLE-Manifestationen eine solche erfordern). Die Antikoagulation scheint der Aggregationshemmung zur sekundären Prävention von arteriellen Ereignissen (einschließlich Schlaganfall/TIA) beim APS überlegen zu sein. Gerinnungsaktive Medikamente wurden auch bei ischämischer Optikusneuropathie, Chorea sowie bei Myelitis eingesetzt, wenn aPL vorlagen und eine Immunsuppression nicht wirksam war (Bertsias, Tektonidou et al. 2012, Borowoy, Pope et al. 2012, Govoni, Bortoluzzi et al. 2016).

## 2.2.9 Sjögren-Syndrom (SS)

Die Erkrankung kann als primäres SS oder als sekundäres SS in Assoziation mit rheumatoider Arthritis oder anderen Kollagenosen auftreten. Frauen sind häufiger betroffen (F:M = 9:1).

### Klinik

Leitsymptome sind die Sicca-Symptomatik der Augen (Xerophthalmie) und des Mundes (Xerostomie). Neurologische Symptome treten bei 30% auf, am häufigsten als distal symmetrische, vorwiegend sensible PNP (Yadav, Krishnan et al. 2011) mit autonomen Symptomen (Adie-Pupillen, orthostatische Dysregulation), die bioptisch mit perivaskulären oder vaskulitischen Infiltraten einhergeht. Sehr charakteristisch sind die ataktische sensible Neuronopathie (Ganglionitis) mit Pseudoathetose, Gangataxie sowie eine Small-Fiber-Neuropathie (Chai & Logigian 2010). Häufig tritt eine Beteiligung der Hirnnerven, insbesondere der Nn. trigeminus, facialis und statoacusticus, auf (Chai & Logigian 2010).

Als weitere extraglanduläre Manifestation eines Sjögren-Syndroms finden sich relativ häufig tubulointerstitielle Schäden der Nieren. Selten sind im Rahmen einer Hypokaliämie bei renal tubulärer Azidose auch Paresen beobachtet worden (Singhvi, Ganguli et al. 2010).

### Diagnostik

Die Keratokonjunctivitis sicca lässt sich bei der Spaltlampenuntersuchung mit Fluoreszein oder mittels Schirmer-Test nachweisen. Entzündliche Zellinfiltrate finden sich in der Feinnadelbiopsie aus den Speicheldrüsen. Neben Anti-Ro-Autoantikörpern (SSA – positiv in 97% der Fälle) bzw. Anti-La-Autoantikörpern (SSB – in 78% der Fälle) ist der Nachweis von Rheumafaktoren und einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie häufig. Eine sekundäre gemischte Kryoglobulinämie sollte insbesondere beim Nachweis einer palpablen Purpura nicht übersehen werden; der Übergang in eine lymphoproliferative Erkrankung ist in dieser Situation möglich (Quartuccio, Baldini et al. 2017).

Eine ZNS-Symptomatik ist extrem selten und sollte nach Differenzialdiagnosen (z.B. NMOSD komorbid zum Sjögren) suchen lassen (Min, Kim et al. 2009, Chai & Logigian 2010, Gmuca, Lieberman et al. 2017, Marino, Narula et al. 2017).

Der Liquor kann eine leichtgradige lymphomonozytäre Pleozytose, Eiweißerhöhung sowie oligoklonale Banden zeigen, die nach Steroidtherapie verschwinden können. Diese sind jedoch im Unterschied zur Multiplen Sklerose nicht nur im IgG-Bereich, sondern auch im IgA- und vor allem IgM-Band nachweisbar (Reske, Petereit et al. 2005)

### Therapie

Die Behandlung erfolgt kombiniert mit GC und AZA; bei sekundärer kryoglobulinämischer Vaskulitis auch mit CYC oder RTX.