

Pathogenese, Diagnose und Therapie

Nephrologische Vaskulitis

Vaskulitiden (VAS) stellen eine Gruppe von Systemerkrankungen dar, die jedes Organ im Körper isoliert oder auch in unterschiedlichen Organkombinationen befallen können. Insgesamt treten VAS selten auf. Sie manifestieren sich z.T. organspezifisch (z.B. Hauteffloreszenzen, Gelenkschwellungen, Kreatininanstieg) oder aber auch mit allgemeinen Symptomen wie beispielsweise Müdigkeit, Fieber, Gewichtsverlust, Myalgien oder Blutdruckanstieg (Nierenbefall). Der Verlauf dieser Autoimmunerkrankungen kann sich schleichend oder auch dramatisch manifestieren.

In der Pathogenese der VAS spielen die Bildung von Immunkomplexen und Autoantikörpern sowie T- und B-Zellaktivierung und Zytokinproduktion eine wichtige Rolle. Obwohl Infektionen, Tumoren, Medikamente und Toxine als Auslöser dieser Phänomene beschrieben sind, bleibt im Einzelfall die Ursache einer diagnostizierten VAS oft unbekannt.

Die Nieren stellen bei VAS ein häufig betroffenes Organ dar. Es wird vermutet, dass dies mit der hohen renalen Durchblutung (rund 20% des Herzzeitvolumens) zusammenhängt. Wie in anderen Organen können auch in den Nieren verschiedene Abschnitte des Gefässsystems betroffen sein. Mikroskopisch finden sich in den betroffenen Abschnitten entzündliche Gefässwandinfiltrate (Abb. 1a), Thrombosen, Nekrosen oder aneurysmatische Erweiterungen. Eine entzündliche Umgebungsreaktion ist ebenfalls oft vorhanden und kann sich auf andere Organstrukturen ausweiten.

Je nach betroffenem Gefässabschnitt kann die Klinik der renalen VAS sehr unterschiedlich sein. Eine frühe Diagnose und eine gezielte Therapie sind wichtig, da der chronische Organschaden möglichst minimiert werden sollte.

Klassifikation

Die 2012 überarbeitete Nomenklatur der systemischen VAS ist in Tabelle 1 zusammengefasst (1). Diese neue Klassifikation richtet sich einerseits nach der Grösse der befallenen Gefässe und andererseits nach typischen Merkmalen wie beispielsweise dem Vorhandensein von Autoantikörpern oder Granulomen.



PD Dr. med. Stefan Farese
Solothurn

reerseits nach typischen Merkmalen wie beispielsweise dem Vorhandensein von Autoantikörpern oder Granulomen.

Renale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden

Grosse Gefässe

Bei den Grossgefäss-VAS werden überwiegend die Aorta und deren Abgänge zu den oberen Extremitäten befallen. Die Takayasu Arteriitis tritt meist bei jüngeren Patienten auf. Eine Beteiligung der Nierenarterien ist aber in bis zu 60% der Fälle vorhanden und kann zu einer arteriellen Hypertonie und auch einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen (2). Im Gegensatz dazu kommt die Riesenzellerarteriitis mehrheitlich bei älteren Patienten vor und manifestiert sich meist in den kranialen Ästen der Aorta (oft als Arteriitis temporalis). Eine Nierenbeteiligung ist selten.

Mittlere Gefässe

Bei der Polyarteritis nodosa sind die mittelgrossen Gefässe insbesondere des Gastrointestinaltraktes sowie der Nieren betroffen. Renale Symptome (Tab. 2) sind in 50% der Fälle vorhanden (3). Typischerweise treten aneurysmatische Erweiterungen im Rahmen der Gefässentzündung auf. Klinisch kann sich diese VAS entsprechend mit Abdominalschmerzen, Flankenschmerzen, einem Blutdruckanstieg oder einer Niereninsuffizienz manifestieren. In manchen Fällen liegt begleitend eine replizierende Hepatitis B

TAB. 1 Einteilung der Vaskulitiden (Chapel-Hill Konsensuskonferenz 2012, adaptiert nach Ref. 1)	
Vaskulitis der grossen Gefässe (Niere: Nierenarterien, Aorta)	<ul style="list-style-type: none"> • Riesenzellerarteriitis (Alter >50 Jahre, z.B. Arteriitis temporalis) • Takayasu Arteriitis (Alter <40 Jahre)
Vaskulitis der mittelgrossen Gefässe (Niere: Interlobulararterien)	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarteriitis nodosa (Hepatitis B assoziiert, Aneurysmen der Gefässe) • Kawasaki-Krankheit (Haut-, Mukosa-, konjunktivale Beteiligung)
Vaskulitis der kleinen Gefässe (Niere: Glomeruläre Kapillaren)	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose mit Polyangiitis (früher „Morbus Wegener“, Granulome, ANCA positiv) • Mikroskopische Polyangiitis (keine Granulome, ANCA positiv) • Eosinophile granulomatöse Polyangiitis (früher „Churg-Strauss“, ANCA positiv, Asthma) • Anti-GBM* Erkrankung (früher „Goodpasture Syndrom“, Anti-GBM positiv, Lunge und Niere) • IgA Vaskulitis (früher „Purpura Schönlein-Henoch“) • Kryoglobulinämische Vaskulitis (Kryoglobuline, oft mit Hepatitis C zusammen)
* Anti-GBM (glomeruläre Basalmembran) Erkrankung	

(oder seltener ein anderer Virusinfekt) vor, nach deren Behandlung die VAS auch wieder verschwinden kann.

Kleine Gefäße

Eine Nierenbeteiligung im Rahmen von Kleingefäß-VAS ist sehr häufig. Anatomisch ist meist das glomeruläre Kapillarbett betroffen, sodass es zu einer starken Entzündung der glomerulären Gefäßschlingen (Glomerulonephritis) kommen kann. Die entzündliche und thrombotische Zerstörung der Glomerula führt zum Übertritt von Blutzellen und Eiweiss in das Harnkompartiment sowie zu einer Beeinträchtigung der Filtrationsleistung. Diese kann sich in wenigen Tagen rapide verschlechtern (Rapid Progressive Glomerulonephritis). Eine Nierenbiopsie ist in dieser Situation diagnostisch angezeigt und präsentiert die oben erwähnten entzündlichen Veränderungen und Nekrosen der glomerulären Gefäßschlingen (Abb. 1b und c). Bei einer heftigen Entzündungsreaktion kann es auch durch Proliferation extraglomerulärer Epithelzellen innerhalb der Bowman-Kapsel zur sog. „Halbmondbildung“ kommen („Crescentic Glomerulonephritis“) (Abb. 1c).

Nebst renalen „Alarmsymptomen“ (Tab. 2), die bei den Kleingefäß-VAS häufig vorkommen, finden sich auch extrarenale Manifestationen an der Haut (Purpura), an den Lungen (Hämorrhagie, Asthma), an den Augen (Skleritis), in den Nerven (Mononeuritis), im Blut (Eosinophilie) sowie an weiteren Organen. Die Konstellation der Symptome kann auch richtungsweisend für die Diagnose sein (z.B. isolierter Lungen-/Nierenbefall bei Anti-GBM Erkrankung oder Sinusitis bei Granulomatose mit Polyangiitis).

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Aufgrund ihrer klinischen Bedeutung und ihrem oft lebensbedrohlichen Verlauf im Falle einer Nichtbehandlung soll auf die AAV speziell eingegangen werden. AAV gehören zu den oben beschriebenen Kleingefäß-VAS (Tab. 1). Unter dem Begriff der AAV werden die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) sowie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) zusammengefasst. Im Gegensatz zur GPA und MPA ist ein Nierenbefall im Rahmen einer EGPA selten. Letztere manifestiert sich vor allem durch respiratorische Symptome. In Westeuropa tritt die GPA mit einer Inzidenz von 6–12 Mio/Jahr am häufigsten auf (4). Die bei AAV nachweisbaren anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) sind einerseits diagnostische Marker, andererseits üben sie jedoch auch Effektorfunktionen in Granulo-

TAB. 2 Renale „Alarmsymptome“ bei Vaskulitiden	
Harnbefund	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrohämaturie mit dysmorphen EC (Akanthozyten, >20%) • Proteinurie (meist subnephrotisch, d.h. <3,5g/24h)
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Progredienter Kreatininanstieg (über Tage bis Wochen)
Systemische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Neuer Blutdruckanstieg • Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie • Ödeme

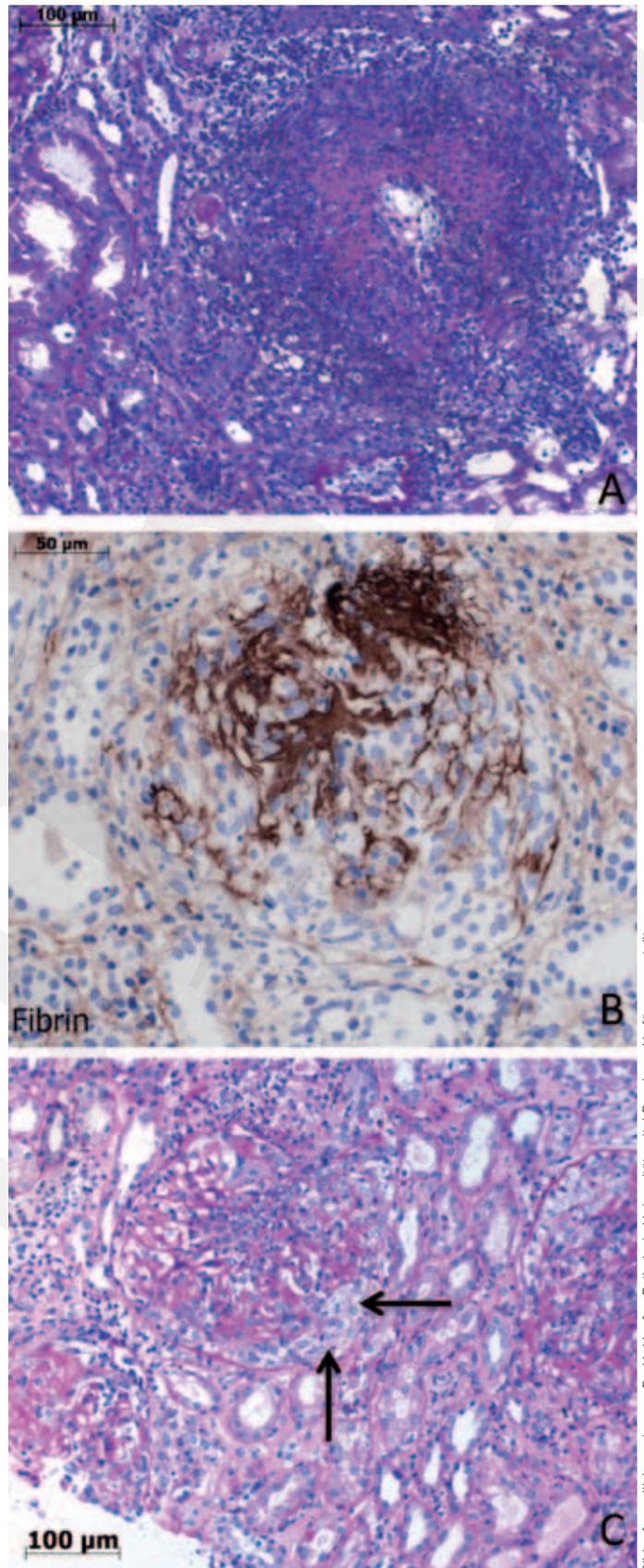


Abb. 1: ANCA-assoziierte extrakapilläre Glomerulonephritis

- (A) Fibrinoide Wandnekrose einer Interlobulararterie, Originalvergrößerung 200x
- (B) Präzipitiertes Fibrin glomerulär (braun gefärbt), Originalvergrößerung 400x
- (C) Frische Schlingennekrosen und zelluläre Halbmonde (Pfeile) in mehreren Glomeruli, Originalvergrößerung 200x

Bilder freundlicherweise von Dr. H. Hopfer, Pathologie Universitätsspital Basel, zur Verfügung gestellt

zyten, Monozyten und teilweise auch Endothelzellen aus, die zur nekrotisierenden Gefässentzündung beitragen (5). ANCA sind gegen verschiedene Antigene gerichtet.

Bei der MPA reagieren ANCA am häufigsten gegen Myeloperoxidase (MPO). Sie zeigen in der Immunfluoreszenz typischerweise ein perinukleäres Färbemuster (pANCA). Bei der GPA ist die Proteinase-3 das häufigste Zielantigen, und in der Immunfluoreszenz findet sich ein cytoplasmatisches Muster (cANCA).

Klinisch unterscheiden sich GPA und MPA vor allem durch die extrarenale Symptomatik. Bei der GPA sind der Respirationstrakt und der HNO-Bereich (z. B. Sinusitis, blutiger Schnupfen) betroffen. Histologisch findet sich hier eine granulomatöse Entzündung. Extrarenale Symptome (s. o.) treten jedoch auch bei der MPA regelmäßig auf.

Therapie

Da renale VAS gefährlich verlaufen können, müssen zwei Therapieziele erreicht werden: Erstens rasche Kontrolle der entzündlichen Krankheitsaktivität (und damit Limitierung des Organschadens) und zweitens Prävention eines Rezidivs nach erreichter Remission. Falls eine mögliche Ursache der VAS vorliegt, muss diese zusätzlich ebenfalls beseitigt werden (z. B. Absetzen eines Medikamentes, Behandlung eines Infektes etc.).

Zur Remission der schwer verlaufenden VAS wird meist Cyclophosphamid (CPA, 3–4 Mal wöchentlich i.v. Pulse über 4–6 Monate) in Kombination mit Kortikosteroiden (Initialstosstherapie, danach schrittweise Reduktion) verwendet (6). Neuerdings hat sich auch Rituximab als gleich wirksame Induktionsalternative zu CPA erwiesen. Dieser monoklonale CD20 Antikörper (wöchentliche Gabe über 4 Wo.) wird ebenfalls mit Steroiden kombiniert appliziert (7, 8).

Im Falle eines Rezidivs scheint Rituximab, bei vergleichbaren Nebenwirkungen, wirksamer als eine erneute CPA-Therapie zu sein. Bei schwerem Verlauf mit pulmonaler Hämorrhagie kann eine zusätzliche Plasmapherese von Nutzen sein.

Aufgrund der Rezidivgefahr nach erreichter Remission ist in jedem Fall eine längerfristige (in Einzelfällen auch lebenslängliche) immunsuppressive Erhaltungstherapie notwendig. Heute haben sich dafür vor allem Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil etabliert.

Ein Rezidiv der Erkrankung kann Jahre nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie, aber auch unter fortgeführter Erhaltungstherapie, auftreten.

Sowohl bei der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie können aufgrund der oben beschriebenen Substanzen schwere Nebenwirkungen auftreten. Häufig sind hämatologische Probleme (Anämie, Leuko- und Thrombopenie), metabolische Probleme (diabetische Stoffwechsellage, Osteoporose, Infertilität,

Tumoren) und infektiologische Probleme. Insbesondere letztere erfordern wegen der Gefahr opportunistischer Erreger eine rasche und umfassende Diagnostik.

Betroffene Patienten sollten deshalb, zumindest in der Induktionsphase, an einem Zentrum mit entsprechenden personellen, infrastrukturellen und apparativen Möglichkeiten regelmässig überwacht werden. Nach Abschluss der Induktionsbehandlung oder auch nach Absetzen der Erhaltungstherapie ist eine gemeinsame Betreuung durch den Hausarzt und das Zentrum anzustreben.

PD Dr. med. Stefan Farese

Nephrologie
Bürgerspital, 4500 Solothurn
stefan.farese@spital.so.ch

Literatur:

1. Jennette JC et al. revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012;65(1):1-11
2. Chaudhry MA, Latif F. Takayasu's arteritis and its role in causing renal artery stenosis. *Am J Med Sci.* 2013;346(4):314-8
3. Forbess L, Bannykh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(1):33-46
4. Reinhold-Keller E et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):93-9
5. Kain R et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14(10):1088-96
6. de Groot K et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(10):670-80
7. Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363(3):221-32
8. Jones RB et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363(3):211-20

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ VAS sind gefährliche Multiorganerkrankungen mit unterschiedlichster Klinik
- ◆ Die Nieren sind insbesondere bei Kleingefäss-VAS häufig betroffen
- ◆ Eine frühe Diagnose (renale Alarmsymptome, Antikörper, Nierenbiopsie) ist wegen des nicht selten raschen Verlaufs wichtig
- ◆ Therapeutisch werden sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie Immunsuppressiva eingesetzt. Wegen des NW ist eine engmaschige Überwachung des Patienten notwendig
- ◆ Die Behandlung schwerer VAS sollte stets in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum erfolgen