



Granulomatose mit Polyangiitis

5. Auflage

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, frühere Bezeichnung: Wegener'sche Granulomatose) gehört zur Gruppe der entzündlichen Gefäßerkrankungen (Vaskulitis). Diese Krankheitsgruppe ist durch das feingewebliche Bild einer Durchdringung der Blutgefäßwände mit Entzündungszellen gekennzeichnet mit anschließender Verengung, Aussackung oder auch Verschluss der Blutgefäße. Hieraus resultiert eine Störung der Funktion der betroffenen Organe. Aufgrund des bei der GPA sehr häufigen Nachweises (bei rund 90 Prozent der Patienten) von bestimmten Autoantikörpern im Blut, den Anti-Neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörpern (ANCA), wird die GPA zusammen mit der Mikroskopischen Polyangiitis und der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss Syndrom) zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) gezählt.

Die Granulomatose mit Polyangiitis geht neben der Entzündung der Gefäßwände außerdem mit gefäßnahen und gefäßfernen granulomatösen Veränderungen (Granulome) einher, die vorwiegend die oberen und/oder unteren Luftwege betreffen. Mit Hilfe eines Autoantikörpers im Blut – C-ANCA/PR3-ANCA – ist die Diagnose weiter zu erhärten.

Krankheitsursache

Die Granulomatose mit Polyangiitis tritt vorzugsweise im Erwachsenenalter auf und betrifft Frauen und Männer gleich häufig. Es gibt einige Hinweise, dass bestimmte Gene bei der GPA eine Rolle spielen könnten. Konkrete Auslöser sind nicht bekannt. Häufig ist ein vorausgehender bakterieller Infekt nachweisbar. Möglicherweise lösen Teile des Erregers (evtl. Staphylokokken) oder das Autoantigen PR3 selbst in Kombination mit körpereigenen oder Erregerbestandteilen die Entzündung der Gefäßwände aus.

Krankheitssymptome

Da die Erkrankung meist im ganzen Körper, überall dort, wo Blutgefäße vorhanden sind, abläuft, treten Allgemeinbeschwerden, wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, erhöhte Temperaturen, allgemeine Schwäche und häufig

„rheumatische“ Beschwerden auf. Hinzu kommen spezifische Symptome der befallenen Organe.

Augen: Entzündungen in fast allen Augenabschnitten, charakteristisch ist das »Rote Auge« (Episkleritis). Aber es können auch Sehstörungen und ein Exophthalmus (Hervortreten des Augapfels durch Granulome hinter dem Auge) auftreten.

Hals-Nasen-Ohren: Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung meist mit blutig-krustiger, chronischer Nasenschleimhautentzündung und späterer Zerstörung der Nasenscheidewand. Außerdem chronische Mittelohrentzündung mit Hörminderung, Halsentzündungen, Speicheldrüsenentzündungen, die auf die übliche Therapie nicht ansprechen.

Luftröhre: Akute Atemnot, Lufthunger, mitunter Erstickungsgefahr, Einengung der Luftröhre dicht unterhalb der Stimmlippe (Subglottische Stenose).

Lungen: Manchmal nur geringe Beschwerden, trotz häufig beobachteten, sehr auffälligen Lungenverschattungen in Form von Lungenrundherden. Aber auch schwere Verläufe mit Luftnot und Lungenbluten mit blutigem Auswurf sind möglich, dann auch meist kombiniert mit Nierenversagen.

Nieren: Schmerzen in den Nieren bemerkt der Patient zunächst kaum. Schmerzen in den Nierengegenden aufgrund einer Schwellung der Nieren in der Nierenkapsel können jedoch vorkommen. Der Urin kann normal aussehen. Häufig indirekte Beschwerden, wie Kopfschmerzen bei Blutdruckerhöhung, Schwellungen im Bereich der Augenlider und Unterschenkel wegen Eiweißverlusts durch die Entzündung der Nierenknäulchen (Glomerulonephritis), Übelkeit, Erbrechen und schweres Krankheitsgefühl beim Auftreten eines Nierenversagens (Urämie – Wassereinlagerung).

Nervensystem: Taubheitsgefühl mit Missempfindungen in den Finger- und Fußspitzen (Polyneuropathie), Gangunsicherheit, Schwäche wegen begleitender Muskelentzündung (Myositis).

Gelenke: Allgemeine Schmerzen in den kleinen und großen Gelenken, meistens springender Natur, aber auch Muskelschmerzen.

Haut: Punktförmige Einblutungen (Purpura) oder flächenhafte Verfärbungen und Ulzerationen mit Zerstörung großer Flächen der Haut und des Unterhautfettgewebes (Nekrose) bei Beteiligung mittelgroßer Blutgefäße, z. B. an den Fingern und Zehen (Gangrän).

Labor: Sehr häufig kommt es zu einer Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CRP, einer Verminderung der roten Blutkörperchen (Anämie), einer Vermehrung der weißen Blutkörperchen (Leukozytose) und der Blutplättchen (Thrombozytose), Erhöhung von Entzündungseiweißen im Serum. Bei einer Nierenbeteiligung finden sich rote Blutkörperchen und Eiweiß im Urin. Bei mehr als 90 Prozent schwerer Krankheitsverläufe ist ein C-ANCA/PR3-ANCA im Blut nachweisbar.

Diagnostik und Krankheitsverlauf

Die Granulomatose mit Polyangiitis beginnt häufig schleichend und uncharakteristisch als »Infekt« der oberen Luftwege. In vielen Fällen führt daher der erste Weg zum HNO-Arzt. Nach längeren, meist vergeblichen Behandlungsversuchen treten weitere Beschwerden auf, weshalb der Internist aufgesucht wird. Da die Zusammenhänge zu diesem Zeitpunkt meist noch unklar sind, wird dem jeweils im Vordergrund stehenden Organbefall nachgegangen.

Fällt z. B. ein Lungenrundherd auf oder eine andersartige Verschattung, so erfolgt die Tumorsuche wegen des Verdachts auf ein Bronchialkarzinom. Die fördert häufig nur unzureichendes Gewebematerial zutage, weil die Lungenverschattungen mitunter im Lungengewebe ohne Bronchusbeteiligung dem Rippenfell nahe liegen. In einem solchen Fall hilft nur die offene Gewebsentnahme (Biopsie) aus der Lunge, d.h. eine Eröffnung des Brustkorbes und gezielte Gewebeentnahme. Dies ist aber selten nötig, da relativ gefahrlos die GPA feingeweblich (histologisch) aus dem HNO-Trakt (Nasenschleimhaut) gesichert werden kann. Manchmal sind aber mehrere Gewebeproben erforderlich.

Sind die Nieren betroffen, wird man eine Nierenbiopsie anstreben, bei Befall der Haut, der Muskeln, der Nerven etc. eine Probeentnahme aus dem jeweiligen Organ. Einen herausragenden Stellenwert hat der Hals-Nasen-Ohren und augenärztliche Bereich. Durch gezielte fachärztliche Untersuchung und mehrfache Gewebeentnahmen, die an einen Pathologen eingesendet werden sollten, der besondere Erfahrung besitzt, gelingt die feingewebliche Diagnose. Oftmals vergeht jedoch einige Zeit bis die endgültige Diagnose feststeht.

Um die Krankheitsaktivität und -ausdehnung genau zu bestimmen, ist das Hinzuziehen weiterer Fachärzte notwendig, z. B. Untersuchungen durch Augenarzt und Neurologen. Darüber hinaus sind bildgebende Untersuchungen nötig, wie Röntgen oder Computertomographie der Lunge und eine Kernspinnuntersuchung (= Magnetresonanztomographie, MRT) des Kopfes bzw. des HNO-Traktes. Wenn der Verdacht auf eine Herzbeteiligung besteht, wird neben einem EKG auch eine Echokardiographie (Ultraschall) durchgeführt, gegebenenfalls muss auch eine Darstellung der Herzkranzgefäße (Koronarangiographie) oder ein MRT des Herzens erfolgen.

Wenn eine Lungenbeteiligung durch bildgebende Verfahren nicht ausreichend sicher nachweisbar oder ausgeschlossen werden kann, wird ergänzend eine Lungen-spülung (bronchoalveoläre Lavage, BAL) durchgeführt, bei der dann oftmals der Nachweis von bestimmten weißen Blutkörperchen wie den Neutrophile und/oder Lymphozyten wegweisend für eine Lungenbeteiligung sind und Infektionen ausgeschlossen werden können.

Behandlung

Schwere Verläufe einer Granulomatose mit Polyangiitis werden initial remissionsinduzierend, das heißt die Krankheitsaktivität dämpfend, mit einer Infusionstherapie mit Rituximab (monoklonale Antikörper gegen CD20-positive B-Lymphozyten) oder Cyclophosphamid in Kombination mit Kortison behandelt. Die Infusionen erfolgen nach entsprechenden Schemata in bestimmten Abständen und mit standardisierten Dosierungen. In der auf die Phase der Remissionsinduktion anschließenden remissionserhaltenden Therapiephase wird der Therapieerfolg mit weniger aggressiven Medikamenten wie Azathioprin, Methotrexat oder einer Rituximab-Infusion in längeren Abständen aufrechterhalten. Alternativ können bei Unverträglichkeit oder anderen Kontraindikationen gegenüber den vorgenannten Medikamenten auch Leflunomid oder Mycophenolat-Mofetil zur Anwendung kommen.

Leichtere Krankheitsverläufe, insbesondere ohne Nierenbeteiligung oder sonstige lebensbedrohliche Organmanifestationen, können von Anfang an unter sorgfältigen Kontrollen mit Methotrexat behandelt werden. Sehr seltene, nur auf die oberen und/oder unteren Luftwegen begrenzte Formen der GPA (Lokalisierte GPA) können manchmal nur mit dem Antibiotikum Cotrimoxazol allein behandelt werden. Meist sind jedoch zusätzliche Therapiemaßnahmen notwendig.

Bei schwerem Nierenversagen und/oder einer Lungenblutung zeigte eine große Studie, dass eine initial zusätzlich zur Standardtherapie mit Rituximab oder



Cyclophosphamid durchgeführte Plasmatreinnung (Plasmapherese) mit Abscheidung von Entzündungsbotenstoffen und ANCA im Hinblick auf die Erhaltung der Nierenfunktion und das Patientenüberleben keine zusätzlichen Vorteile gegenüber der Standardtherapie ohne Plasmaseparation bietet. Tritt eine dauerhafte starke Nierenfunktionseinschränkung auf (betrifft circa fünf bis zehn der Patienten), ist eine regelmäßige Blutwäsche (Dialyse) nötig. Spätere Nierentransplantationen sind möglich.

Eine Mitbetreuung von Patienten mit einer GPA durch ein in der Diagnose und Behandlung erfahrenes Zentrum wird in deutschen und internationalen Leitlinien empfohlen.

Nebenwirkung der Behandlung

Hauptnebenwirkungen von Rituximab und Cyclophosphamid sind eine erhöhte Infektanfälligkeit, die unter der Rituximab-Therapie mit erniedrigten Immunglobulinspiegeln (körpereigene Abwehrweiße) und bei Cyclophosphamid mit Blutbildveränderungen (Abfall vor allem der weißen Blutkörperchen) einhergehen können. Unter der Cyclophosphamid-Therapie kann eine blutige Harnblasenentzündung auftreten, die das Risiko eines späteren Harnblasenkrebses in sich birgt. Das Risiko kann durch reichlich trinken bzw. Infusionsflüssigkeit, Einnahme eines Blasenschutzes (Mesna, Uromitexanä) und durch eine möglichst kurze Behandlungsdauer minimiert werden. Engmaschige Blutbildkontrollen (zum Teil mehrfach in der Woche) können Blutbildveränderungen frühzeitig erfassen und es kann eine Dosisanpassung erfolgen.

Azathioprin, Methotrexat, Leflunomid und Mycophenolat-Mofetil können ebenfalls Blutbildveränderungen oder auch eine Erhöhung der Leberwerte verursachen. Mindestens die Hälfte der Patienten mit einer GPA erleidet im späteren Verlauf einen Krankheitsrückfall (Rezidiv). Wichtig ist, durch eine entsprechende Patientenschulung die Aufmerksamkeit für Frühzeichen eines Rückfalls zu schulen und dann rechtzeitig den Arzt aufzusuchen. Impfungen mit Totimpfstoffen wie Grippe (Influenza) und Pneumokokken sind möglich und auch zu empfehlen, da unter der Therapie eine erhöhte Infektanfälligkeit besteht.

Weitere Informationen zu seltenen rheumatischen Krankheitsbildern sowie Ansprechpartner und Termine finden Sie auf der Internetseite der Deutschen Rheuma-Liga.

seltene.rheuma-liga.de

Autor: Prof. Dr. Peter Lamprecht, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Expertin aus Betroffenen­sicht: Daniela Meyer-Karusseit ist Ansprechpartnerin für den Arbeitskreis Vaskulitis des Landesverbandes Hessen der Deutschen Rheuma-Liga.

Bei allen Bezeichnungen, die sich auf Personen beziehen, haben wir aus Gründen der leichten Lesbarkeit die männliche Form gewählt. Mit der gewählten Formulierung sprechen wir aber ausdrücklich alle Geschlechter an.

Die Deutsche Rheuma-Liga

• Gemeinsam mehr bewegen •

Die Deutsche Rheuma-Liga setzt sich vielfältig für Menschen mit Rheuma ein.

Die größte deutsche Selbsthilfeorganisation im Gesundheitswesen informiert und berät Betroffene unabhängig und frei von kommerziellen Interessen, bietet praktische Hilfen und unterstützt Forschungsprojekte zu rheumatischen Erkrankungen. Der Verband mit mehr als 300.000 Mitgliedern tritt für die Interessen rheumakrankter Menschen in der Gesundheits- und Sozialpolitik ein.

• GEMEINSAM MEHR BEWEGEN •

Die Rheuma-Liga ist die größte Gemeinschaft und Interessenvertretung rheumakranker Menschen in Deutschland. Wir informieren und beraten fachkompetent und frei von kommerziellen Interessen. Weitere Informationen:

Info-Hotline 0800 6002525

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V.
www.bechterew.de • Telefon 09721 22033

Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V.
www.lupus.rheumanet.org • Telefon 0202 4968797

Sklerodermie Selbsthilfe e.V.
www.sklerodermie-sh.de • Telefon 07131 3902425

Herausgeber:

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.
Welschnonnenstraße 7 • 53111 Bonn

www.rheuma-liga.de • E-Mail: bv@rheuma-liga.de

5. Auflage 2020
Drucknummer: MB 3.6/BV/03/2020

