

S2k Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden - Kommentierte Patientenfassung

AWMF – Registernummer: 060-007

Frank Moosig, Ute Garske, Karin Scheuermann, Jan H. Schirmer, Peer M. Aries, Kai Balzer, Peter Berlit, Thorsten A. Bley, Frank Buttgereit, Michael Czihal, Claudia Dechant, Christian Dejaco, Jörg Henes, Konstanze Holl-Ulrich, Peter Lamprecht, Bernhard Nölle, Jürgen Rech, Marc Schmalzing, Wolfgang A. Schmidt, Matthias Schneider, Hendrik Schulze-Koops, Nils Venhoff, Peter M. Villiger, Torsten Witte, Michael Zänker, Bernhard Hellmich, Julia U. Holle

Einleitung

Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und unter Beteiligung weiterer relevanter Fachgesellschaften sowie von Patientenvertretern wurde eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Großgefäßvaskulitiden erstellt. Diese ist als Ergänzung und Umsetzung sowie zur Aktualisierung der kürzlich erschienen europäischen Empfehlung zu diesem Thema (European League Against Rheumatism, <https://ard.bmj.com/content/79/1/19>) erfolgt. Methodisch handelt es sich um eine S2k-Leitlinie. Das bedeutet, dass eine Expertengruppe in einem formalisierten Abstimmungsprozess eine Konsensfindung für Empfehlungen durchgeführt und abgestimmt hat. Leitlinien dienen dazu, Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Individuelle Abweichungen von der Leitlinie sind aber möglich.

Die Leitlinie befasst sich mit Großgefäßvaskulitiden, einer Untergruppe der Vaskulitiden, also von Erkrankungen bei denen eine Entzündung von Blutgefäßen im Vordergrund steht. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um zwei Krankheitsbilder: die Riesenzellarteriitis und die weit seltenere Takayasu-Arteriitis. Details zur Krankheitsbeschreibung finden sich z.B. auf Seiten der Deutschen Rheuma-Liga. (<https://www.rheuma-liga.de/rheuma/krankheitsbilder/vaskulitis>) .

Die Leitlinie gliedert sich in vier übergeordnete und 22 Einzelempfehlungen. Im Weiteren werden die Empfehlungen im Wortlaut der Leitlinie wiedergegeben und im Einzelnen erläutert.

Übergeordnete Prinzipien

Übergeordnetes Prinzip A

Die Versorgung der an Großgefäßvaskulitiden Erkrankten soll auf einer gemeinsamen Entscheidung zwischen den Erkrankten und Behandelnden unter Berücksichtigung von Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit beruhen.

Anders als früher, als Therapien von Ärzten oftmals einfach „angeordnet“ wurden und die Meinung des Patienten keine große Rolle spielte, sollten Entscheidungen über das diagnostische und therapeutische Vorgehen heute immer im Konsens mit dem Betroffenen und unter dessen Einbeziehung getroffen werden. Hierzu ist es erforderlich, für jedes mögliche diagnostische und therapeutische Verfahren eine Abwägung des möglichen Nutzens für den Patienten und der damit verbundenen Risiken vorzunehmen. Neben diesen medizinischen Erwägungen müssen zudem auch die Interessen der Gesellschaft im

Allgemeinen, speziell die der Versichertengemeinschaft berücksichtigt werden. Einige der verfügbaren modernen Verfahren und Therapien verursachen sehr hohe Kosten. Im Wesentlichen ist hiermit aber gemeint, dass bei zu erwartendem gleich großem Nutzen und gleichem Risiko, das jeweils günstigere Vorgehen gewählt werden sollte. Anders als in anderen Gesundheitssystemen bestehen aber im deutschsprachigen Raum (noch) keine konkreten Vorgaben (z.B. in € pro Fall) was die Behandlung eines Patienten kosten darf.

Übergeordnetes Prinzip B

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollten Zugang zu Informationen über ihre Erkrankung, insbesondere zu den Auswirkungen der Großgefäßvaskulitiden, ihren wichtigsten Warnsymptomen und ihrer Behandlung (einschließlich behandlungsbedingter Komplikationen) erhalten, sowie auf die Möglichkeit zur Teilnahme an Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

Damit eine aktive Beteiligung des Patienten im Sinne der gemeinsamen Entscheidungsfindung (Prinzip A) möglich ist, müssen dem Patienten ausreichende Informationen auf seinem jeweiligen Verständnisniveau angeboten werden. Darüber hinaus ist es auch wichtig, dass Patienten ihr Krankheitsbild so gut kennen, dass sie Symptome, die auf eine bedrohliche Entwicklung hinweisen könnten, erkennen und wissen, wie sie hierauf reagieren sollen. Die verwendeten Therapien können z.T. mit erheblichen Risiken verbunden, über die die Patienten ebenfalls informiert sein sollten.

In den letzten Jahrzehnten haben sich an vielen Orten, wenn auch sicher noch nicht flächendeckend, Selbsthilfegruppen etabliert, die qualifizierte Beratungs- und Informationsangebote bereitstellen. Neben der reinen Informationsfunktion leisten Selbsthilfegruppen auch einen wichtigen Beitrag zur Krankheitsbewältigung und Verarbeitung, da sie den Austausch mit gleichfalls Betroffenen, Patienten und Angehörigen, ermöglichen. Aus diesem Grund sollten Patienten auf lokale Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht und ggf. Kontakte vermittelt werden. Beispiele sind die Deutsche Rheumaliga (www.rheumaliga.de) und die Vaskulitisselbsthilfe (www.vaskulitis.org).

Übergeordnetes Prinzip C

Ziele der Behandlung sind die Verhinderung akuter und später Komplikationen durch die Großgefäßvaskulitiden, beziehungsweise durch die Toxizität der medikamentösen Therapie, die Reduktion der Mortalität sowie der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität an Großgefäßvaskulitiden Erkrankter.

Heute steht eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Es ist wichtig, bereits zu Beginn der Therapie klare Ziele zu definieren, auch wenn sich diese auf weit zukünftige Entwicklungen beziehen. Das erste Ziel der Therapie ist die rasche Beherrschung der Krankheit und damit die Vermeidung von kurzfristigen Krankheitsfolgen, wie z.B. einer Erblindung bei der Riesenzellerarteriitis oder von Gefäßverschlüssen bei der Takayasu-Arteriitis. Im Langzeitverlauf sind Ziele auch die Reduktion von Schäden durch die Therapie selbst. So sind Glukokortikoide (=“Kortison“) in der Akutbehandlung sehr wirksam und nützlich, können aber zu Spätfolgen wie Osteoporose führen. Diese möglichen Spätfolgen sollen von Anfang an mit in die Therapieplanung einbezogen werden. In Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Situation kann das Sichern des Überlebens (Vermeidung einer erhöhten Sterblichkeit, Mortalität) ein wichtiges Ziel sein, im weiteren Verlauf rücken Vermeidung von Symptomen und Normalisierung der Lebensqualität in den Vorder-

grund. Patienten werden dafür nach ihrem Befinden und nach möglichen Einschränkungen befragt (sog. „patient reported outcomes“), meist in der Form von Fragebögen.

Übergeordnetes Prinzip D

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen auf durch die Behandlung beeinflusste (einschließlich kardiovaskulärer) Komorbiditäten untersucht werden. Um das kardiovaskuläre Risiko und behandlungsbedingte Komplikationen zu verringern, sollten Lebensstilberatung und Maßnahmen der Prävention und medikamentösen Prophylaxe angeboten werden.

Die akute Phase der Großgefäßvaskulitis kann heute zumeist gut beherrscht werden. Um so mehr werden Spätfolgen der Erkrankung und der Therapien bedeutsam. Großgefäßvaskulitiden (und deren Behandlung) gehen z.B. mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen (Herzinfarkte, Schlaganfälle) einher. Dieses Risiko steigt mit individuell bestehenden weiteren Risikofaktoren, die unabhängig von der Großgefäßvaskulitis bereits bestehen. Solche Faktoren und Begleiterkrankungen sind u.a. Bluthochdruck (Hypertonus), Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) und Fettstoffwechselstörungen. Diese sollen frühzeitig erkannt und ebenfalls behandelt werden. Dabei kommt nicht nur weiteren Medikamente eine Rolle zu, sondern auch einer Änderung des Lebensstils (Ernährung, Bewegung, Rauchen u.a.). Zu einer optimalen Versorgung eines Patienten mit Großgefäßvaskulitis gehört daher auch, diese Faktoren zu erkennen und zu behandeln.

Spezifische Empfehlungen im Einzelnen

1. Zeitpunkt von Diagnosestellung und Therapiebeginn

Empfehlung 1a

Bei Verdacht auf eine Riesenzellerteriitis sollte umgehend eine Vorstellung bei einem auf die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Großgefäßvaskulitiden spezialisierten Team erfolgen. Auch bei Verdacht auf eine Takayasu-Arteriitis sollten Diagnostik und Therapie durch ein spezialisiertes Team erfolgen, bei drohender ischämischer Komplikation ebenfalls umgehend.

Diese Empfehlung zielt zum einen auf die Geschwindigkeit der Diagnostik: bei Riesenzellerteriitis, und in bestimmten Situationen auch bei der Takayasu-Arteriitis, können früh Komplikationen auftreten. Besonders gefürchtet sind im Komplikationen, die aus Durchblutungsstörungen resultieren; dies ist bei der Riesenzellerteriitis insbesondere die Erblindung. Daher sollte die Diagnostik möglichst schnell erfolgen. Der zweite Aspekt dieser Empfehlung bezieht sich auf die Spezialisierung in der Therapie und Diagnostik der Großgefäßvaskulitis. Die Großgefäßvaskulitiden gehören zu den relativ seltenen Erkrankungen, so dass nicht jeder Arzt hiermit vertraut ist. Zudem sind oft mehrere Fachrichtungen, wie z.B. Rheumatologie, Augenheilkunde und Radiologie notwendig. Idealerweise stehen regional etablierte Teams oder Netzwerke zur Verfügung, wobei die Koordination in der Regel durch einen internistischen Rheumatologen erfolgt.

Empfehlung 1b

Bei begründetem Verdacht auf eine Riesenzellerteriitis soll umgehend eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Nicht sofort zur Verfügung stehende Diagnostik soll

den Beginn einer Glukokortikoid-Therapie bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis nicht verzögern. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis nach abgeschlossener sorgfältiger Abklärung nicht, soll die begonnene Glukokortikoid-Therapie unter Überwachung rasch beendet werden.

Wie oben dargestellt, besteht bei unbehandelter Riesenzellarteriitis das Risiko rascher Komplikationen, vor allem das einer Erblindung. Die Therapie mit Glukokortikoiden soll daher begonnen werden, sobald ein begründeter Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis besteht. Die notwendige Diagnostik, also z.B. Ultraschall oder Kernspintomographie, kann auch wenige Tage nach Einleitung der Therapie noch durchgeführt werden. Sofern die Untersuchungen dann ergeben, dass eine Riesenzellarteriitis doch nicht vorliegt, ist in der Regel kein Schaden durch die Therapie über einige Tage entstanden und diese kann unter Kontrollen rasch wieder beendet werden. Je nach Dauer einer Glukokortikoidbehandlung kann es aber sein, dass diese Medikamente nicht sofort abgesetzt werden können, sondern ausgeschlichen werden müssen.

2. Diagnostik

Empfehlung 2a

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis soll eine gezielte Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung insbesondere der arteriellen Gefäße einschließen. Zudem soll eine Labordiagnostik einschließlich C-reaktivem Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erfolgen.

Sehr viele Hinweise auf die richtige Diagnose und auf mögliche Begleitprobleme lassen sich bereits aus der gezielten und gründlichen Befragung des Patienten (=Anamnese), ggf. auch unter Einbeziehung von Angehörigen, erlangen. Beispielsweise ist die Frage nach vorübergehenden oder permanenten neu aufgetretenen Sehstörungen sehr wichtig. Die Anamnese soll durch eine gründliche körperliche Untersuchung ergänzt werden, wobei besonders auf Symptome einer Gefäßschädigung bzw. Durchblutungsstörung zu achten ist. Dies beinhaltet ein Abhören der großen Gefäße, in denen sich Strömungsgeräusche bei Verengungen bilden können. Auch ein Abtasten der Schläfenarterien (Verhärtung? Schmerz?) und ein Tasten der Pulse sowie Messung des Blutdrucks an beiden Armen kann wichtige Hinweise liefern.

Großgefäßvaskulitiden gehen fast immer mit einer starken Entzündungsreaktion im Blut einher. Die entsprechenden Parameter sind leicht zu bestimmen und schnell verfügbar. Die beiden wichtigsten Laborwerte sind dabei die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das sog. C-Reaktive Protein (CRP), ein Eiweiß, das bei Entzündungen im Körper von der Leber gebildet wird. Bestehen z.B. Kopfschmerzen, BSG und CRP sind aber nicht erhöht, so ist eine Riesenzellarteriitis sehr unwahrscheinlich.

Empfehlung 2b

Die klinische Verdachtsdiagnose einer Großgefäßvaskulitis soll zeitnah durch bildgebende Verfahren oder histopathologisch gesichert werden. Insbesondere, wenn bereits eine Glukokortikoid-Therapie begonnen wurde (zum Beispiel bei begründetem Verdacht auf Riesenzellarteriitis), sollte die Diagnostik wegen unter Therapie abnehmender Sensitivität rasch vervollständigt werden.

Allein durch eine körperliche Untersuchung, Anamnese und Labor lässt sich die Diagnose einer Großgefäßvaskulitis nicht beweisen. Es sollen daher zusätzliche Verfahren eingesetzt werden, die es erlauben, die Blutgefäße auf Veränderungen zu untersuchen. Dies sind in erster Linie Ultraschall (Sonographie), MRT (Kernspintomographie), ggf. auch Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie (PET). Mit diesen Verfahren können Entzündungen und ggf. auch Schäden der Gefäße (Engstellen=Stenosen oder Ausweitungen=Aneurysmen) sichtbar gemacht werden.

Als weitere Möglichkeit kann auch eine Gewebeprobe entnommen werden. Dies wird am Häufigsten an der Schläfenarterie durchgeführt, sofern es Anhaltspunkte gibt, dass diese betroffen ist. Die Gewebeprobe wird durch einen Pathologen untersucht (=histopathologische Begutachtung) und kann u.U. einen zweifelsfreien Beweis einer Großgefäßvaskulitis liefern. All diese Verfahren sollen möglichst früh nach Beginn der Therapie eingesetzt werden, da ihre Aussagekraft mit der Dauer der Therapie abnimmt. Sensitivität bedeutet die Wahrscheinlichkeit, eine vorhandene Krankheit mit einem bestimmten Test auch tatsächlich nachzuweisen.

Empfehlung 2c

Grundsätzlich sollten bei der Auswahl der diagnostischen Verfahren die klinische Fragestellung (zum Beispiel zu untersuchendes Gefäßareal) sowie standortspezifische Faktoren wie Verfügbarkeit und Untersuchererfahrung berücksichtigt werden.

Die Auswahl des Verfahrens richtet sich nicht nur danach, welches am besten geeignet ist (z.B. ist die Hauptschlagader im Brustkorb nur schlecht mit Ultraschall zu untersuchen und muss daher mit einem anderen Verfahren untersucht werden), sondern auch danach, welche Methoden vor Ort etabliert und schnell verfügbar sind. Z.B. ist eine Positronenemissionstomographie nicht überall vorhanden. Auch kann die Klärung der Kostenfrage für eine solche Untersuchung u.U. zu viel Zeit in Anspruch nehmen. Es ist zudem wichtig, mit welchem Verfahren die Ärzte Erfahrungen haben, da die Beurteilung der Bilder nicht automatisiert erfolgt, sondern vom Kenntnisstand des befundenden Arztes abhängt.

Empfehlung 2d

Bei unklaren oder negativen Befunden in Bildgebung oder Histologie, und fortbestehendem klinischem Verdacht sollte ein weiteres diagnostisches Verfahren eingesetzt werden.

Diagnostische Verfahren liefern nicht in jedem Fall ein eindeutiges Ergebnis. So kann es z.B. bei einer Gewebeprobe vorkommen, dass ein Gewebestück entnommen wurde, das zufällig wenig oder gar nicht von der Erkrankung betroffen ist, während evtl. ein direkt benachbartes Gewebeareal eine Entzündung aufweisen würde. Mögliche Fehlerquellen bestehen auch bei der Bildgebung. Sofern daher eine Konstellation besteht, die typisch für eine Großgefäßvaskulitis ist, sollte bei einem negativen Befund in einem der Verfahren (d.h. kein Nachweis einer Erkrankung) eine weitere Methode angewandt werden. Es könnte z.B. bei negativer Kernspintomographie eine Gewebeprobe entnommen werden.

Bildgebende Verfahren

Empfehlung 2e

Bei Verdacht auf eine prädominant kraniale Riesenzellarteriitis sollte die Ultraschalluntersuchung der Arteria temporalis und axillares die bildgebende Modalität der ersten Wahl darstellen. Alternativ kann die hochauflösende MRT (Kernspintomographie) eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine prädominant extrakranielle Beteiligung sollte die MRT/MR-Angiographie (Kernspintomographie/kernspintomographische Angiographie), PET-CT (Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie) oder CT (Computertomographie) eingesetzt werden.

Bei Riesenzellarteriitis sind häufig die Arterien (Schlagadern) am Kopf, am Hals und in der Achselhöhle betroffen. Diese Gefäße sind sehr gut mit Ultraschall (=Sonographie) zu untersuchen. Da Ultraschall keine Belastung für den Körper, wie z.B. Röntgenstrahlen, verursacht, schnell verfügbar und preiswert ist, sollte diese Methode vorrangig eingesetzt werden. Wie oben erwähnt, ist es aber wichtig, dass der Untersucher mit der Methode vertraut ist und über ein geeignetes Gerät verfügt. Es kann daher auch für diese Gefäßabschnitte sein, dass manche Zentren anderen Verfahren (z. B. der Kernspintomographie) den Vorzug geben.

Bei den Riesenzellarteriitis-Fällen, bei denen der Verdacht besteht, dass nicht die o.g. Gefäße befallen sind, kann der Ultraschall meistens nicht eingesetzt werden. In diesen Fällen ist, wieder in Abhängigkeit von den örtlichen Gegebenheiten, eine Kernspintomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie, kombiniert mit einer Computertomographie (PET-CT) durchzuführen.

Empfehlung 2f

Zur Beurteilung einer zusätzlichen aortalen Beteiligung bei prädominant kranialer Riesenzellarteriitis kann die MRT (Kernspintomographie), CT (Computertomographie) oder PET-CT (Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie) eingesetzt werden.

Auch bei Patienten, die einen Befall der Gefäße am Kopf aufweisen, können zusätzlich weitere Gefäßabschnitte betroffen sein, die mit dem Ultraschall nicht zu untersuchen sind (s. 2e). Für die Abschätzung der Prognose und um Komplikationen (z.B. Ausweitungen der Gefäße (=Aneurysmen)) frühzeitig zu erkennen, kann es - auch wenn die Diagnose bereits durch Ultraschall gesichert ist - sinnvoll sein, ein weiteres Verfahren einzusetzen. Hierzu kommen Kernspintomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie (PET-CT) in Betracht.

Empfehlung 2g

Bei Verdacht auf Takayasu-Arteriitis sollte die MR-Angiographie (kernspintomographische Angiographie) als Methode der ersten Wahl eingesetzt werden. Alternativ können eine PET/PET-CT (Positronenemissionstomographie, ggf. kombiniert mit einer Computertomographie), Sonographie oder CT-Angiographie (computertomographische Angiographie) durchgeführt werden.

Bei der Takayasu-Arteriitis sind regelhaft der Aortenbogen bzw. die davon abgehenden großen Gefäße betroffen. Daher spielt bei der Takayasu-Arteriitis die Ultraschalldiagnostik eine untergeordnete Rolle. Da es sich zudem meist um jüngere Patienten handelt, sollte streng auf die Vermeidung von Strahlenbelastung geachtet werden. Daher ist die Gefäßdarstellung mittels Kernspintomographie (MR-Angiographie) das Verfahren der ersten Wahl.

Histopathologie

Empfehlung 2h

Bei Verdacht auf eine kraniale Riesenzellarteriitis soll eine Temporalarterienbiopsie erfolgen, wenn eine aussagekräftige Bildgebung nicht zur Verfügung steht. Die Probenlänge einer Temporalarterienbiopsie sollte mindestens 1 cm betragen.

Sofern mittels bildgebender Verfahren eine eindeutige Diagnosesicherung erfolgt ist, kann auf die Entnahme einer Gewebeprobe verzichtet werden. Sofern die Bildgebung aber nicht eindeutig ist, sollte bei den Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Beteiligung der Kopfgefäße besteht, eine Gewebeprobe aus der Schläfenarterie (Arteria temporalis) entnommen werden. Da nicht alle Gefäßabschnitte gleichmäßig befallen sein müssen, sollte die Probe mindestens 1 cm lang sein.

3. Glukokortikoidtherapie

Empfehlung 3a

Bei Erstdiagnose einer aktiven Riesenzellarteriitis ohne Sehstörungen oder einer aktiven Takayasu-Arteriitis soll eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden. Die Dosis sollte initial 40 – 60 Milligramm Prednisolonäquivalent täglich betragen.

Unverändert besteht die Therapie der akuten Großgefäßvaskulitis aus Glukokortikoiden (=Kortison). Glukokortikoide wirken sehr schnell entzündungshemmend. Sofern eine Bedrohung eines Organes, insbesondere der Augen, nicht erkennbar ist, wird eine Dosierung von 40-60mg Prednisolon (eines der verfügbaren Glukokortikoide) pro Tag als Startdosis empfohlen. Verschiedene Glukokortikoid-Varianten haben unterschiedliche Wirkstärken, daher wird diese Dosisempfehlung bezogen auf Prednisolon, dem am meisten verwendeten Glukokortikoid angegeben. Bei anderen Glukokortikoiden muss entsprechend eine Umrechnung der Dosis erfolgen, z.B. eine deutlich geringe Dosierung beim Einsatz von Dexamethason.

Empfehlung 3 b

Nach Erreichen einer Remission soll die Glukokortikoid-Dosis bei einer Glukokortikoid-Monotherapie schrittweise reduziert werden. Es sollten etwa 10 bis 15 Milligramm (Riesenzellarteriitis) / 15 bis 20 Milligramm (Takayasu-Arteriitis) Prednisolonäquivalent täglich nach 3 Monaten, sowie ≤ 5 Milligramm (Riesenzellarteriitis) / ≤ 10 Milligramm (Takayasu-Arteriitis) täglich nach einem Jahr erreicht werden.

Der guten Wirksamkeit der Glukokortikoide stehen die bekannten zahlreichen unerwünschten Wirkungen gegenüber, die von der Dosierung und der Dauer des Glukokorti-

koid-Einsatzes abhängen. Daher ist es wichtig, das richtige Maß bei der Glukokortikoid-Therapie zu finden: wird die Dosis zu schnell reduziert, drohen Krankheitsrückfälle, bei zu langsamer Reduktion treten mehr unerwünschte Wirkungen auf, als unbedingt in Kauf zu nehmen wären. Die Zieldosis nach den ersten 12 Wochen von 10 bis 15 mg pro Tag (Riesenzellerarteriitis), bzw. 15 bis 20 mg pro Tag (Takayasu-Arteriitis) entsprechen hauptsächlich Erfahrungswerten und nur begrenzt Daten aus klinischen Studien. In Einzelfällen muss hiervon auch abgewichen werden.

Empfehlung 3c

Die Glukokortikoid-Reduktion sollte unter klinischen und laborchemischen Kontrollen individuell festgelegt werden. Als Ziel sollte die individuell niedrigste effektive Glukokortikoid-Dosierung angestrebt werden, einschließlich eines individuell gesteuerten vollständigen Ausschleichens der Glukokortikoide bei nach 1 Jahr anhaltender Remission.

Während der Reduktion der Glukokortikoide sind regelmäßige Kontrollen der Laborwerte und auch des klinischen Bildes (Beschwerden) erforderlich. In Abhängigkeit der Ergebnisse muss u.U. von einem vorgegebenen Reduktionsschema auch abgewichen werden. Zur Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollte dabei die niedrigste Dosis eingesetzt werden, die noch ausreichend effektiv ist, also Krankheitskontrolle bewirkt. Wünschenswert und anzustreben ist eine vollständige Beendigung der Behandlung mit Glukokortikoiden, sofern über ein Jahr eine durchgehende Freiheit von Krankheitsaktivität (=Remission) bestand.

Empfehlung 3d

Bei akutem Visusverlust (=Sehverlust) oder einer Amaurosis fugax (=Sehstörung mit vorübergehendem Visusverlust) im Rahmen einer aktiven Riesenzellerarteriitis (oder eines begründeten Riesenzellerarteriitis-Verdachts) sollte eine sofortige höherdosierte Glukokortikoid-Pulstherapie mit 500 bis 1000 Milligramm Methylprednisolon intravenös täglich über 3 bis 5 Tage erfolgen.

Bei einer organbedrohenden Entzündung, in der Regel mit der Gefahr einer Erblindung, sollten auch höhere Glukokortikoid-Dosen eingesetzt werden, um eine noch schnellere Unterdrückung der Entzündung zu erreichen. Diese können dann auch als Infusionen über drei bis fünf Tage, zumeist im Krankenhaus, durchgeführt werden.

4. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Riesenzellerarteriitis

Empfehlung 4a

Bei bestimmten an Riesenzellerarteriitis Erkrankten (insbesondere refraktäre oder rezidivierende Erkrankung, Vorhandensein von oder erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-assoziierte Folgeschäden) sollte nach individueller Abwägung eine Glukokortikoid-einsparende Therapie mit Tocilizumab durchgeführt werden. Methotrexat kann als Alternative eingesetzt werden.

Bei einigen Riesenzellerarteriitis-Patienten reicht die alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht aus, z.B. wenn es nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der Entzündung kommt, oder wenn diese im Verlauf wieder zunimmt. Bei anderen Patienten besteht bereits von vorn-

herein ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Glukokortikoid-Wirkungen, z.B. wenn bereits eine Osteoporose (erhöhte Brüchigkeit der Knochen) oder ein Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) bestehen. In diesen Fällen kann im Verlauf oder auch gleich zu Beginn der Therapie ein zusätzliches Medikament eingesetzt werden. Hierunter sind dann oft eine bessere Unterdrückung der Entzündung und eine schnellere Reduktion (oder ein Verzicht) der Glukokortikoide möglich. Als bisher einziges hierfür zugelassenes Medikament kann Tocilizumab eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei um ein Eiweiß- bzw. Antikörpermedikament (sog. Biologikum), das bereits seit Längerem zur Behandlung des Gelenkrheumas (Rheumatoide Arthritis) eingesetzt wird. Es blockiert die Wirkung eines Entzündungsbotenstoffes, des Interleukin-6. Als Alternative, die ebenfalls vergleichsweise gut untersucht ist, kann auch Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Methotrexat wird schon lange zur Behandlung unterschiedlicher rheumatischer Erkrankungen verwendet, ist aber für die Therapie der Riesenzellerarteriitis nicht zugelassen. Es handelt sich somit um einen sog. „off-label use“, also einen Einsatz des Medikamentes außerhalb seiner Zulassung.

Empfehlung 4b

Unter einer Therapie mit Tocilizumab bei Riesenzellerarteriitis sollte eine schnellere Reduktion der Glukokortikoid-Dosis verglichen mit der Glukokortikoid-Monotherapie erfolgen. Auch unter Therapie mit Methotrexat bei Riesenzellerarteriitis sollte eine raschere Glukokortikoid-Dosisreduktion angestrebt werden.

Das Ziel einer Medikamententherapie zusätzlich zu Glukokortikoiden ist neben einer besseren Krankheitskontrolle vor allem auch eine Vermeidung von unerwünschten Glukokortikoid-Wirkungen. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es notwendig, Glukokortikoide schneller zu reduzieren, um eine im Vergleich zur alleinigen Glukokortikoid-Therapie geringere Gesamtdosis zu erhalten. In Studien konnte sowohl für Tocilizumab als auch für Methotrexat nachgewiesen werden, dass mit diesen Medikamenten zusätzlichen Therapien Glukokortikoide „eingespart“ und im Einzelfall auch ganz beendet werden können.

Empfehlung 4c

Bei anhaltender Remission bei der Riesenzellerarteriitis sollte eine De-Eskalation oder Beendigung der Glukokortikoide-einsparenden Therapie erwogen werden.

Im Verlauf der Erkrankung können oft alle Medikamente abgesetzt werden, ohne dass die Krankheit wieder aktiv wird. Wenn die Glukokortikoid-Behandlung abgesetzt werden konnte, ohne dass die Riesenzellerarteriitis wieder aufflammt, kann auch versucht werden, die weitere Therapie mit z.B. Tocilizumab oder Methotrexat versuchsweise abzusetzen. Letztlich soll hierdurch ein optimiertes Verhältnis zwischen der gewünschten Wirkung und den mit der Medikamententherapie verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) erreicht werden.

5. Glukokortikoid-einsparende Therapie bei Takayasu-Arteriitis

Empfehlung 5

An einer Takayasu-Arteriitis Erkrankte sollten zusätzlich zu Glukokortikoiden mit konventionellen Immunsuppressiva behandelt werden. Bei refraktären, rezidivierenden oder Glukokortikoid-abhängigen Verläufen sollten Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren oder Tocilizumab erwogen werden.

Anders als die Riesenzellarteriitis sollte die Takayasu-Arteriitis von Beginn an grundsätzlich mit einem zusätzlichen Immunsuppressivum (ein das Immunsystem hemmendes Medikament) behandelt werden. Hier kommen in erster Linie ältere, sog. konventionelle Medikamente in Betracht. Beispiele hierfür sind Azathioprin und Methotrexat. Bei Patienten, bei denen sich hiermit keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung erreichen lässt, die Rückschläge im Verlauf erleiden, oder bei denen sich die Glukokortikoide nicht ausreichend reduzieren lassen, können auch bei der Takayasu-Arteriitis Biologika (gentechnisch hergestellte Eiweißmedikamente) eingesetzt werden. Dabei kommen, wie bei der Riesenzellarteriitis, Tocilizumab oder Substanzen zum Einsatz, die sich gegen den Entzündungsbotenstoff Tumor-Nekrose-Faktor-alpha richten, die sog. TNF-Blocker.

6. Rezidivbehandlung

Empfehlung 6

Bei einem schweren Rezidiv einer Großgefäßvaskulitis soll erneut eine Glukokortikoid-Therapie begonnen, bzw. eine bestehende Glukokortikoid-Therapie intensiviert werden (Initialdosierung wie bei einer neu diagnostizierten Großgefäßvaskulitis). Bei einem leichten Rezidiv sollte die Glukokortikoid-Dosis auf mindestens die letzte wirksame Dosis erhöht werden. Eine glukokortikoid-sparende Therapie sollte bei rezidivierender Erkrankung begonnen oder angepasst werden.

Im Verlauf einer Großgefäßvaskulitis kann es, nachdem zunächst eine Remission (=vollständige Kontrolle der Entzündung) erreicht wurde, zu einem Wiederauftreten der Entzündung kommen. Solche Rezidive erfordern eine Anpassung der Therapie. Dabei wird in der Regel zunächst die Glukokortikoid-Dosis gesteigert. Bei leichteren Rezidiven, die keine Organbedrohung darstellen, kann die letzte Glukokortikoid-Dosis eingesetzt werden, die noch zu einer ausreichenden Krankheitskontrolle geführt hat. Bei schwereren Rezidiven sollte eine Glukokortikoid-Dosis wie bei Beginn der Therapie gewählt werden. Rezidive sollten zudem Anlass sein, über eine zusätzliche Medikation zur Einsparung von Glukokortikoiden zu entscheiden.

7. Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen und Statine

Empfehlung 7

Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen oder Statine sollten nicht routinemäßig zur Behandlung von Großgefäßvaskulitiden angewendet werden, sofern keine andere Indikation dafür besteht.

Da Schäden durch Großgefäßvaskulitis häufig die Folge von Durchblutungsstörungen durch die Gefäßveränderungen sind, liegt der Gedanke nahe, zusätzlich mit Medikamenten, die die Blutgerinnung hemmen, zu behandeln. Dies sind z.B. ASS (Acetylsalicylsäure) oder andere Gerinnungshemmer wie Vitamin-K-Gegenspieler. Deren Einsatz hat sich aber in Studien bei Großgefäßvaskulitis nicht bewährt, so dass diese Medikamente nur eingesetzt werden sollten, sofern ohnehin eine andere Erkrankung zusätzlich besteht (z.B. eine koronare Herzerkrankung oder ein Vorhofflimmern) bei der diese Medikamente sinnvoll sind. Ebenso sollten Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels, sog. Statine, nur

dann eingesetzt werden, wenn eine Indikation hierfür durch eine andere Erkrankung besteht. Für die Großgefäßvaskulitis allein ist ein Nutzen nicht hinreichend belegt.

8. Verlaufskontrollen

Empfehlung 8

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte sollen regelmäßig klinisch und laborchemisch überwacht werden.

Bei Großgefäßvaskulitis sollte die Therapie regelmäßig an die Aktivität angepasst werden. Das gilt auch für Rezidive. Daher ist es notwendig, regelmäßig die Aktivität der Erkrankung durch körperliche Untersuchung und durch Laborkontrollen zu bestimmen.

Außerdem sind auch mögliche Folgen der Medikamententherapie überwachungsbedürftig. So kann z.B. der Blutzucker unter Glukokortikoiden behandlungsbedürftig ansteigen. Unter Methotrexat und Tocilizumab kann es ebenfalls zu Laborveränderungen kommen. Dies muss erkannt und ggf. behandelt werden.

Schließlich besteht die Möglichkeit von Langzeitschäden, bzw. Komplikationen durch die Erkrankung oder die Therapie. Hier seien beispielsweise die Entstehung einer Gefäßverengung (=Stenose) als Folge nach der Gefäßentzündung bei Großgefäßvaskulitis oder die Entwicklung einer Osteoporose bei Glukokortikoid-Therapie genannt.

9. Versorgung vaskulärer Komplikationen

Empfehlung 9

An Großgefäßvaskulitiden Erkrankte mit Gefäßkomplikationen sollten von einem interdisziplinären Gefäß-Team betreut werden. Erforderliche endovaskuläre (= mittels eines Katheters im Gefäß durchgeführte) und operative Gefäßeingriffe sollten, wenn immer möglich, in Remission der Vaskulitis erfolgen. Die Entscheidung für spezifische Verfahren sollte individuell und nach interdisziplinärer Abstimmung getroffen werden. Bei gefäßchirurgischen Eingriffen sollte Gewebe zur histopathologischen Untersuchung gewonnen werden. Nach arteriellen Rekonstruktionen sollte eine lebenslange Nachsorge erfolgen.

In manchen Fällen treten bei Großgefäßvaskulitis Schäden an den Blutgefäßen auf. Dies können sowohl Ausweitungen von Arterien (=Aneurysma) als auch Verengungen (=Stenose) oder sogar Verschlüsse von Gefäßen sein. Gefäßausweitungen gehen mit dem Risiko eines „Platzens“ des Gefäßes (Ruptur) einher, wobei eine lebensbedrohliche Notfallsituation durch den dann akut auftretenden Blutverlust entsteht. Verengungen oder Verschlüsse können zu einer verminderten Durchblutung der versorgten Organe und somit auch zu z.T. lebensbedrohlichen Situationen z. B. Infarkten führen. Daher ist es in Einzelfällen erforderlich, Eingriffe an veränderten Gefäßen vorzunehmen. Abgesehen von Notfällen sollten planbare Eingriffe, wenn immer möglich, durchgeführt werden, wenn sich die Großgefäßvaskulitis in Remission befindet. Da kaum Daten aus Studien zu diesen Therapien vorliegen, ist es wichtig, dass Patienten von Ärzten betreut werden, die sich mit Großgefäßvaskulitiden auskennen und dass unterschiedliche beteiligte Fachdisziplinen (Gefäßchirurgen, Radiologen, Internistische Rheumatologen u.a.) gemeinsam das für die spezifische Situation am besten geeignete Verfahren festlegen.

Sofern bei einer Operation Gewebe entfernt wird, sollte dies auch einer pathologischen Untersuchung (sog. feingewebliche Untersuchung) zugeführt werden, da so eine zusätzliche Aussage über die entzündliche Aktivität möglich ist. Patienten, bei denen Schlagadern operativ verändert, ggf. auch durch künstliche Materialien ersetzt wurden, sollten lebenslang nachuntersucht werden.

Begriffserklärungen

Angiographie	Gefäßdarstellung
Immunsuppressivum	Medikament zur Abschwächung (Unterdrückung) der Abwehrsysteme
Off label use	Medikamente werden für bestimmte Indikationen (Krankheiten und Behandlungssituationen) von den zuständigen Behörden (Europäische Arzneimittelbehörde (EMA), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)) zugelassen und dürfen hierfür in Verkehr gebracht werden. Gerade bei seltenen Erkrankungen werden Medikamente aber auch eingesetzt, ohne dass sie hierfür spezifisch zugelassen wären. Dies Vorgehen bringt haftungsrechtliche Probleme und auch Fragen der Kostenerstattung mit sich.
Pathologe	Ein auf die Untersuchung von Gewebeproben spezialisierter Facharzt
Remission	Abwesenheit von Krankheitsaktivität
Rezidiv	Wiederauftreten einer Krankheitsaktivität nach vorangegangener Remission.
Sensitivität	Die Wahrscheinlichkeit eine vorhandene Krankheit mit einem bestimmten Test auch tatsächlich nachzuweisen.