

SYSTEMISCHE VASKULITIDEN

PATIENTENINFORMATION



Vertrauen.Können

M medius KLINIK
KIRCHHEIM

Wir wissen um
Ihre Sorgen und Nöte.
Wir nehmen uns die Zeit,
die Sie brauchen.

Ihre **medius** KLINIKEN

VASKULITIS: WAS IST DAS?

Vaskulitis bedeutet Gefäßentzündung (lateinisch: Vas = Gefäß, itis = Entzündung). Unter einer Vaskulitis versteht man eine entzündliche Erkrankung der Blutgefäße, wobei sowohl Arterien, die kleinen bis kleinsten Arteriolen, Kapillaren, aber auch Venen und Venolen betroffen sein können. Die Gefäßentzündungen entstehen durch eine fehlerhafte Immunreaktion. Dabei sieht das Immunsystem körpereigene Substanzen fälschlicherweise als fremd an und bekämpft sie. Diese selbstzerstörerische Abwehr auf körpereigene Zellen charakterisiert eine Autoimmunerkrankung. In der Folge entzündet sich die Wand des Blutgefäßes und schwillt an. Das Gefäßlumen wird enger. Organe können nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden und arbeiten nicht mehr richtig. Unter Umständen verschließt sich das Gefäß durch die Schwellung auch vollständig, was als Stenose bezeichnet wird. Wie bei einem Herzinfarkt wird der Blutfluss gestoppt und das Gewebe stirbt ab.

Vaskulitiden sind seltene Erkrankungen. Man schätzt, dass von 100.000 Einwohnern 20 an einer Vaskulitis erkrankt sind und zwischen 2–4 von 100.000 Einwohnern jährlich neu daran erkranken. Sie treten weltweit in jedem Alter und bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf.

Es gibt auch regionale Unterschiede. Z. B. besteht bei den sogenannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden ein deutliches Nord-Südgefälle, d. h. dass in nördlichen Ländern deutlich mehr Menschen an einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) erkranken, während die mikroskopische Polyangiitis (MPA) in Südeuropa häufiger auftritt. Wie auch bei den anderen Autoimmunerkrankungen ist die Ursache an einer Vaskulitis zu erkranken bis heute nicht geklärt.

Zur klaren Benennung und Definition der einzelnen Vaskulitiden wurde 1992 im Rahmen der Chapel Hill Consensus Conference eine klare Definition und eine Einteilung primärer systemischer Vaskulitiden erarbeitet und erneut 2012 überarbeitet. Die Nomenklatur berücksichtigt die deskriptive Beschreibung von Gefäßgröße und Entzündungstyp (Abb.1).

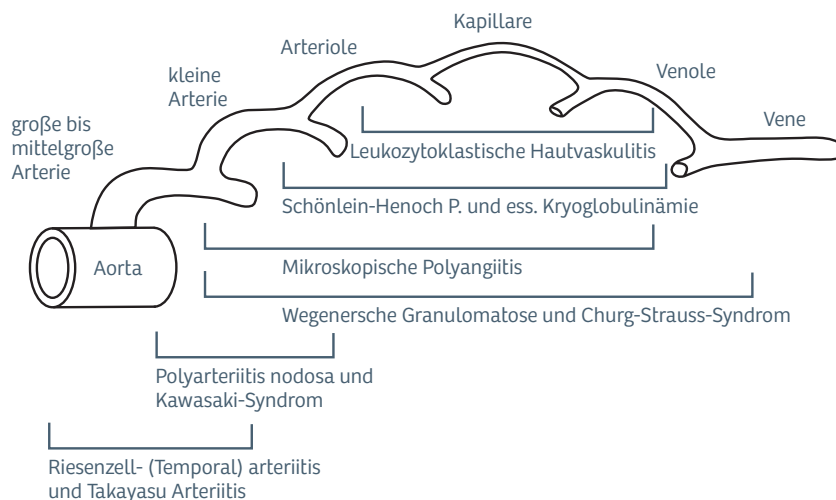


Abb. 1. Einteilung der Vaskulitiden nach der Größe der betroffenen Gefäße (Chapel Hill Klassifikation). Modifiziert nach: Jennette J. C. et al.; Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):1-11

VASKULITISFORMEN

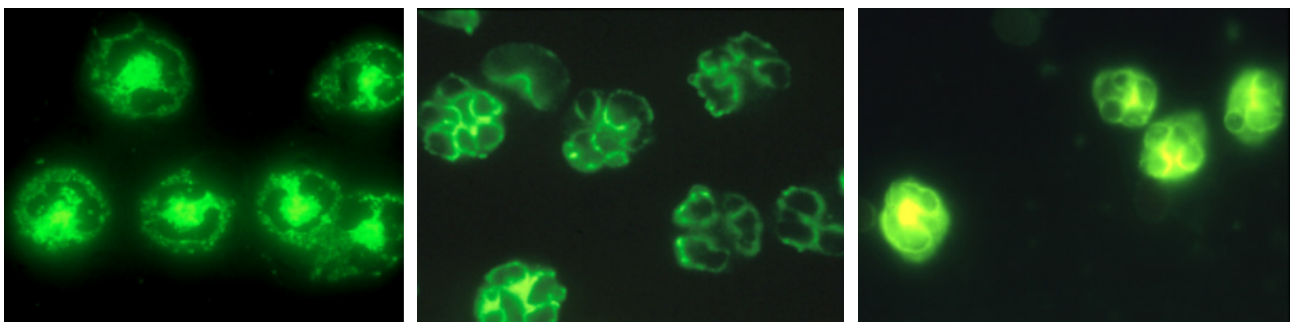
Im Folgenden werden die einzelnen Krankheitsbilder der häufigsten Vaskulitisformen, die im Erwachsenenalter auftreten können, tabellarisch dargestellt.

Großgefäßvaskulitis	Vaskulitis, die öfter als andere Vaskulitiden große Gefäße befällt; dazu gehören die Aorta und ihre Hauptäste.
Takayasu-Arteriitis	Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste; meist vor dem oder um das 40. Lebensjahr.
Riesenzellarteriitis	Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste; typischerweise mitbetroffen ist die Arteria temporalis. Häufig assoziiert mit Polymyalgia rheumatica; meist nach dem 50. Lebensjahr auftretend.
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Vaskulitis, die hauptsächlich die mittelgroßen Arterien befällt – besonders die großen Arterien der Viszeralarterien und ihre Äste.
Polyarteriitis nodosa	Eine nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen und kleinen Arterien.
Kleingefäßvaskulitis	Vaskulitis, die vorwiegend die kleinen Gefäße befällt, d. h. die kleinen Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen.
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen, die vorwiegend die kleinen Gefäße befällt und mit MPO oder PR3-ANCA assoziiert sind (Nachweis im Serum).
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), Synonym: Wegenersche Granulomatose	Granulomatöse Entzündung des Hals-Nasen-Ohren-Traktes und nekrotisierende Entzündung kleiner und mittlerer Arterien, meist der Niere, des Nervensystems, der Gelenke, der Haut.
Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder fehlenden Immunkomplexen; vorwiegend mit Befall kleiner Gefäße, häufig mit pulmonaler Beteiligung und Nierenbeteiligung.
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), Synonym: Churg-Strauss Syndroms	Granulomatöse und eosinophilenreiche Entzündung des Hals-Nasen-Ohren-Traktes mit nekrotisierender Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße; meist mit Asthma und Eosinophilie im Blut assoziiert. ANCA-Titer lassen sich häufig nicht nachweisen.
Immunkomplex-Vaskulitis	Vaskulitis mit Gefäßwandablagerungen von Immunkomplexen und/oder Komplementfaktoren; häufig mit Nierenbeteiligung.
anti-GBM-Krankheit	Vaskulitis, die vor allem die Nieren, aber auch pulmonale kleinste Blutgefäße befällt. Es kommt zu Ablagerungen von Antibasalmembran-Autoantikörpern und wurde früher als Goodpasture-Syndrom bezeichnet.
Kryoglobulämische Vaskulitis	Vaskulitis mit Ablagerung von Kryoglobulinkomplexen, welche auch im Blutserum nachweisbar sind. Häufig Beteiligung der Haut, Nieren und peripheren Nerven.
IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein Hennoch)	Vaskulitis mit IgA1-Immunkomplexen, häufige Beteiligung der Haut, des Gastrointestinaltraktes, Gelenkentzündung und Niere
Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis (auch anti-C1q-Vaskulitis)	Häufig mit Haut-, Nieren-, Gelenkbeteiligung

VASKULITISFORMEN

Vaskulitis variabler Größe	Vaskulitis, die Gefäße jeder Größe (klein, mittel, groß und jeden Typs Arterien, Venen, Kapillaren) befallen kann.
Morbus Behçet	Die Erkrankung ist charakterisiert durch orale und/oder genitale Aphthen mit Beteiligung der Haut, Augen und Gelenke, des Gastrointestinaltraktes, des zentralen Nervensystems. Eine Vaskulitis bei Patienten mit Morbus Behçet kann Arterien und Venen befallen und präsentiert sich als Kleingefäßvaskulitis. Thrombosen und arterielle Aneurysmen können ebenfalls auftreten.
Cogan-Syndrom	Die Erkrankung ist durch eine Entzündung der Augen sowie eine Innenohrerkrankung mit Hörverlust bis zur Taubheit charakterisiert. 10–20 % der Patienten zeigen außerdem eine Vaskulitis der Arterien unterschiedlicher Größe, auch mit Aortitis und Aortenaneurysma.
Einzelorganvaskulitis	Vaskulitis mit Beteiligung von Arterien oder Venen jeder Größe in nur einem Organ. Hier gibt es die cutane Kleingefäßvaskulitis, die ZNS-Vaskulitis.
Sekundäre Vaskulitis	Vaskulitis als Folge einer anderen Erkrankung oder Ursache
Vaskulitis bei Hepatitis B- und C-Virus	Vaskulitis als Folge einer Hepatitis B oder C
Vaskulitis bei Systemerkrankungen	Vaskulitis, die im Zusammenhang mit einer Systemerkrankung auftritt, z. B. Vaskulitis bei SLE, rheumatoide Vaskulitis oder bei rheumatoider Arthritis

Mit Hilfe von medikamentöser Therapie, welche permanent neu erforscht, entwickelt und zugelassen wird, kann die Entzündungsaktivität gestoppt, unterdrückt und zumindest abgemildert werden. Aufgrund der heutigen Therapiemöglichkeiten können schwerwiegende Organschäden einer Vaskulitis verhindert und die Lebenserwartung deutlich verbessert werden. Zu den einzelnen zur Therapie von Vaskulitiden eingesetzten Medikamenten (z. B. Kortison, Methotrexat, Azathioprin, Rituximab, Tocilizumab) stehen Patienteninformationsblätter auf unseren rheumatologischen Bettenstationen und in unserer Rheumaambulanz zur Verfügung. Diese Informationsblätter beschreiben das Medikament, mögliche Nebenwirkungen und empfehlenswerte Kontrolluntersuchungen während der Therapie.





GROSSGEFÄSSVASKULITIDEN

TAKAYASU-ARTERIITIS

Die Takayasu-Arteriitis betrifft hauptsächlich die Aorta und die unmittelbar von der Aorta abgehenden Äste. Sie tritt typischerweise zwischen dem 10. bis 40. Lebensjahr vor allem bei Frauen auf und ist in Europa und Nordamerika wesentlich seltener als im asiatischen Raum. Neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit oft subfebrilen Temperaturen (38 °C) deuten am häufigsten Durchblutungsstörungen, die auf Gefäßverengungen zurückzuführen sind, auf die Erkrankung hin. Diese sind durch Schwäche der Arme und Beine und Schmerzen bei Belastung gekennzeichnet. Bei Befall der das Gehirn versorgenden Gefäße kommt es eventuell zu Sehstörungen bis hin zu Zeichen eines Schlaganfalls.

Das Labor zeigt eine deutlich beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte CRP-Werte. Im Gegensatz zu anderen Vaskulitiden gibt es für die Diagnose der Takayasu Arteriitis genauere Bluttests (z. B. Antikörper). Daher führen bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT oder PET der Gefäße zur Diagnose.

Zur Therapie der Takayasu-Arteriitis wird initial eine Prednisolon-Stoßtherapie eingeleitet und eine Behandlung mit einem langwirksamen Medikament (z. B. Methotrexat oder Azathioprin) begonnen. Führt die Therapie nicht zum Erfolg, können bei schweren Verläufen auch Biologika (z. B. Tocilizumab) eingesetzt werden.

RIESENZELLARTERIITIS (RZA)

Die Riesenzellarteriitis ist eine Erkrankung des höheren Alters, betrifft Frauen häufiger als Männer und tritt nicht vor dem 50. Lebensjahr auf.

Die Riesenzellarteriitis befällt häufig die Äste der Arteria carotis externa, d. h. der äußeren Halsschlagader. Typischerweise ist dabei aber vor allem die Arteria temporalis an beiden Schläfen befallen. Neben einem akut

einsetzenden allgemeinen Krankheitsgefühl mit subfebrilen Temperaturen und Gewichtsverlust stehen starke Kopfschmerzen, vor allem im Bereich der Schläfen, im Vordergrund. Sehstörungen sind ein Alarmsymptom und es sollte dann sofort ein Arzt aufgesucht werden. Auch ein Missempfinden im Bereich der Kopfhaut oder Schmerzen beim Kauen gelten als sehr spezifisch. Bei gleichzeitigem Auftreten einer Polymyalgia rheumatica bestehen ziehende Schmerzen am Hinterkopf mit Ausbreitung über die Muskulatur des Schultergürtel, aber auch im Bereich des Beckengürtels, hier besteht dann eine Ausstrahlung über das Gesäß bis in die hintere Oberschenkelmuskulatur. Das Anheben der Arme über die Schultern hinaus bzw. das Aussteigen aus dem Auto sind nur unter größten Schmerzen oder nicht mehr möglich.

Der Begriff „Riesenzellarteriitis“ leitet sich von den Gewebeuntersuchungen unter dem Mikroskop ab, bei denen sich Riesenzellen in der entzündeten Gefäßwand darstellen.

Die Laboruntersuchung zeigt eine deutlich beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie ein deutlich erhöhtes CRP im Sinne einer Entzündungsreaktion. Durch den Rheumatologen sollte neben einer Gefäß-Doppler-Ultraschalluntersuchung im Bereich der Schläfen, aber auch der Achselgefäße, ggf. eine PET/CT-Untersuchung oder MRT-Untersuchung durchgeführt werden, um auch Entzündungen im Bereich des Aortenbogens feststellen zu können. Auf eine Probeentnahme im Bereich der Schläfenarterie kann bei eindeutigem Ultraschall-Befund verzichtet werden.

Die Therapie muss individuell festgelegt werden. Prinzipiell erfolgt initial eine Kortison (Prednisolon)-Hochdosistherapie, die in der Regel um kortisonsparende Medikamente wie Tocilizumab oder MTX ergänzt wird. Die Prognose ist bei frühzeitiger Diagnose und entsprechend rasch eingeleiteter Therapie gut. Da jedoch auch Rückfälle auftreten können, sollten regelmäßige Kontrollbesuche beim behandelnden Rheumatologen erfolgen.

VASKULITIDEN MITTELGROSSER GEFÄSSE

POLYARTERIITIS NODOSA (PAN)

Die Polyarteriitis nodosa ist eine nekrotisierende Vasculitis mittelgroßer und kleiner Arterien. Das klinische Bild ist variabel und abhängig von der Organbeteiligung. Eine Hautbeteiligung und ein Befall der Blutgefäße des Bauchraums und der Nieren mit Gefäßeinengungen (Stenosen) und Gefäßerweiterungen (Aneurysmen) sind am häufigsten. Aufgrund der Nierenbeteiligung kann es zu einer Blutdruckentgleisung kommen. Kommt es auch zu einer Beteiligung des Magen-/Darmtraktes, bestehen vordergründig Bauchschmerzen, selten können auch starke Darm-Blutungen auftreten.

Ebenso kann es zu einer Beteiligung des peripheren Nervensystems (Mononeuritis multiplex) kommen, was eine Lähmung einer Extremität zur Folge haben kann. Die Polyarteriitis nodosa kann sich idiopathisch, d. h. aus unklarer Genese, im Rahmen einer Hepatitis B-Assoziation auftreten oder im Rahmen einer auf die Haut bezogene Gefäßentzündung. Die letztgenannte hat eine gute Prognose und tritt hauptsächlich an den Unterschenkeln

auf und wird als Livedo reticularis bezeichnet. Zu Beginn der Erkrankung besteht ein schweres Krankheitsgefühl mit hohem Fieber, Gewichtsverlust, Gelenk- und Muskelschmerzen. Auch hier besteht eine deutliche Erhöhung der Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP). Die Diagnostik beruht meist auf einer Ausschlussdiagnostik nach differentialdiagnostischer Abklärung.

Bei Nachweis einer Hepatitis B-Infektion sollte diese dringend virustatisch behandelt werden, ansonsten wird eine Prednisolon-Stoßtherapie eingeleitet und eine kortisonsparende Therapie (z. B. Methotrexat oder Cyclophosphamid) – je nach Krankheitsschwere – individuell gewählt werden.

Insgesamt ist die Erkrankung sehr selten und tritt vor allem bei jungen Erwachsenen auf.



KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIS

DIE ANCA-ASSOZIIERTEN VASKULITIDEN

Zu dieser Erkrankungsgruppe gehören die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom). Bei diesen drei Erkrankungen handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen, bei denen es zu einer Entzündung kleiner und mittelgroßer Gefäße kommt. Ein gemeinsames Merkmal dieser Erkrankungen ist das Auftreten von Eiweißkörperchen (Autoantikörpern) gegen Bestandteile weißer Blutzellen (den neutrophilen Granulozyten), die man im Blut des Patienten nachweisen kann.

GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS (GPA, FRÜHER MORBUS WEGENER)

Die Granulomatose mit Polyangiitis gehört zu den sogenannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Bei der GPA findet man die sogenannten c-ANCA, die gegen Proteinase-3 (PR3) gerichtet sind, also ein Protein (Eiweiß), das gegen ein Enzym (Verdauungseiweiß) in der weißen Blutzelle gerichtet ist.

Die Granulomatose mit Polyangiitis ist also eine entzündliche Gefäßerkrankung kleiner und mittlerer Gefäße mit häufiger Beteiligung des oberen und unteren Respirationstraktes (Nase, Bronchien und Lunge) sowie der Nieren. In über 90 % der Fälle und somit sehr charakteristisch für die Granulomatose mit Polyangiitis ist die Beteiligung der oberen Atemwege in Form einer chronischen fortschreitenden und zerstörenden Entzündung der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) bis hin zur Bildung einer sogenannten Sattelnase mit blutigem Schnupfen sowie einer Mittelohrentzündung. Darüber hinaus zeigen sich blutige Krusten in der Nase, die bis hinunter zur Luftröhre reichen können und so zu Engstellen im Bronchialsystem führen können. Diese Symptome können der voll ausgeprägten Vaskulitis vorausgehen oder auch lange Zeit als limitierte Form bestehen bleiben.

Die unteren Atemwege sind in etwa 50% betroffen. Hierbei findet man zum einen beidseitige Lungenveränderungen, die an eine Lungenentzündung erinnern (sog.

Infiltrate), es kann aber auch zu einer akut lebensbedrohlichen Lungenblutung durch Entzündung kleinster Lungengefäße (pulmonale Kapillaritis) kommen, die sich durch blutigen Husten auszeichnen. Besonders gefürchtet ist auch eine Nierenbeteiligung, die ohne Therapie zum Nierenversagen bis hin zur Dialyse führen kann. Weitere Beschwerden sind Gelenkschmerzen bis hin zu Gelenkentzündungen, Augenbeteiligung mit Auftreten „roter Augen“, aber auch die Beteiligung der Haut und des peripheren Nervensystems sind möglich. Selten kommt es zur Herzbeteiligung, Innenohrschwerhörigkeit, Bauchsymptomatik und zur Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Grundsätzlich können jedoch alle Organe beteiligt sein!

Hat man aufgrund der vorliegenden Beschwerden den Verdacht auf das Vorliegen einer Granulomatose mit Polyangiitis, muss versucht werden, diese Erkrankung entweder nachzuweisen oder auszuschließen. Hierbei nimmt die Labordiagnostik einen großen Stellenwert ein. So fällt der Blick des Rheumatologen als erstes auf die Entzündungswerte BSG und CRP, die sich immer erhöht zeigen und somit auf einen entzündlichen Prozess im Körper hinweisen. Da diese Entzündungswerte jedoch keine Aussage darüber ermöglichen, wo die Entzündung sitzt bzw. um was für eine Entzündung es sich handelt, wird im Blut des Patienten nach den bereits oben genannten c-ANCA bzw. PR3-Antikörper gesucht. Zeigen sich diese positiv, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Granulomatose mit Polyangiitis ausgegangen werden. Jetzt ist es wichtig herauszufinden, ob nur die oberen Atemwege oder aber auch andere wichtige Organe betroffen sind. Auch hier hilft das Labor. So wird das Blutbild, der Nierenwert (Kreatinin), aber auch ein Urin sediment analysiert. Parallel dazu wird der Patient umfassend untersucht. Es erfolgt ein Lungenröntgen, ggf. auch eine Computertomografie der Lunge, eine Lungenfunktionsdiagnostik, ggf. auch eine Lungenspiegelung, eine EKG und eine Ultraschalluntersuchung des Herzens sowie des Bauchs, und es sollte versucht werden, eine kleine Gewebeprobe (Biopsie) aus der Nase oder der Niere, der Haut oder eines Nerven zur Diagnosesicherung zu gewinnen. Steht die Diagnose fest, kann über die Therapie entschieden werden. Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden

KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIS

wird derzeit nach der S1 Leitlinie von 2017 vorgegangen. Abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung – betrifft sie nur die oberen Atemwege oder den gesamten Körper mit bedrohten Organen – wird die Intensität der Therapie festgelegt.

Bei letzterer ist ein rascher Beginn der immunsuppressiven Therapie notwendig, um potenziell lebens- oder organfunktionsbedrohende akute sowie chronische Organschädigungen behandeln oder verhindern zu können. Man unterscheidet die sogenannte Remissionsinduktion von der sich anschließenden remissionserhaltenden Therapie. Diese beiden Begriffe sind aus der Tumorthherapie entlehnt und besagen, dass man am Anfang mit einer starken immunsuppressiven Therapie beginnt, und wenn sich diese erfolgreich gezeigt hat, diesen Erfolg mit einer mildereren Immunsuppression aufrecht erhalten möchte. Im Falle der GPA erfolgt die Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX). Bei leichtem Organbefall kann auch alternativ Methotrexat gegeben werden. Begleitet wird diese Therapie mit initial hochdosierten Glukokortikoiden (1mg/kgKG Prednisolon-äquivalent/Tag, maximal 80 mg). Bei Erstdiagnose der Erkrankung hat sich die Behandlung mit Cyclophosphamid oder Rituximab als gleich gut wirksam bei etwa gleicher Verträglichkeit gezeigt.

Wegen der ausgeprägten Neigung zur Wiederholung der Erkrankung (Rezidiv) sollte nach Erreichen einer Remission eine immunsuppressive Therapie fortgesetzt werden. Hierfür kann gleichwertig Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Sie stellen somit Medikamente der ersten Wahl zur Remissionserhaltung dar. Neuen Studien zufolge ist Rituximab (RTX) eine gute Option als remissionserhaltende Therapie und kann auch gegeben werden, wenn Methotrexat (MTX) und Azathioprin (AZA) wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder früherem Therapieversagen nicht eingesetzt werden können. Eine remissionserhaltende Therapie sollte über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach Erreichen der Remission fortgeführt werden. Zur Vermeidung von Langzeit-Glukokortikoid-Nebenwirkungen sollte das Kortison schrittweise reduziert werden.

MIKROSKOPISCHE POLYANGIITIS (MPA)

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) gehört zu den sogenannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Bei der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) findet man die sogenannten p-ANCA, die gegen Myeloperoxidase (MPO), also ein Protein (Eiweiß), das gegen ein Enzym (Verdauungseiweiß) in der weißen Blutzelle gerichtet ist.

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) ist eine systemische, d. h. den gesamten Körper betreffende nekrotisierende, also gefäßzerstörende Entzündung (Vaskulitis) kleiner/kleinster Gefäße wie der Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Häufig sind bei dieser Erkrankung die Nieren und die Lunge beteiligt. Meist beginnt die Erkrankung mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen. Im weiteren Verlauf kommt es dann rasch zu einer Entzündung der Nierenkörperchen (Glomerulonephritis) und dadurch zur Entstehung eines arteriellen Hypertonus (Bluthochdruck). Außerdem kann es bei der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) zu einer Beteiligung der peripheren Nerven in Form einer Mono- oder Polyneuritis (Beteiligung eines oder mehrerer Nerven), einer Hautblutung (Purpura) sowie einer Lungenblutung mit Bluthusten kommen. Letztendlich können auch bei der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) alle Organe betroffen sein!

Hat man aufgrund der vorliegenden Beschwerden den Verdacht auf Vorliegen einer mikroskopischen Polyangiitis (MPA), muss versucht werden, diese Erkrankung entweder nachzuweisen oder auszuschließen. Hierbei nimmt die Labordiagnostik einen großen Stellenwert ein. So fällt der Blick des Rheumatologen als erstes auf die Entzündungswerte BSG und CRP, die sich immer erhöht zeigen und somit auf einen entzündlichen Prozess im Körper hinweisen. Da diese Entzündungswerte jedoch keine Aussage darüber ermöglichen, wo die Entzündung sitzt bzw. um was für eine Entzündung es sich handelt, wird im Blut des Patienten nach den bereits oben genannten p-ANCA bzw. MPO-Antikörper gesucht. Diese können in etwa 70 % der Fälle nachgewiesen werden. Da – wie bereits oben erwähnt – alle Organe betroffen sein können, ist es nun wichtig, all diese Organsysteme zu untersuchen, um eine mögliche Beteiligung zu erkennen bzw. auszuschließen.



KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIS

So ist – abhängig von der klinischen Symptomatik – eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung durchzuführen. Diese sollte neben einer vollständigen körperlichen Untersuchung auch eine umfangreiche Labordiagnostik mit Differenzialblutbild, Entzündungswerte (CRP und BSG), Nierenwert (Kreatinin, GFR), Elektrolyt, Leberwerte (γ -GT, ALT, AST, CK, LDH) als auch Urinstatus und -sediment beinhalten. Außerdem sind die Durchführung eines Elektrokardiogramm (EKG), einer Echokardiographie (Herzultraschall), einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, eine Lungenfunktionsuntersuchung, ggf. auch eine Lungenspiegelung und eine Abdomensonografie (Bauchultraschall) gefordert. Außerdem sollte versucht werden, eine kleine Gewebeprobe (Biopsie) z. B. aus der Niere zur Diagnosesicherung zu gewinnen.

Steht die Diagnose, kann über die Therapie entschieden werden. Bei der MPA wird wie bei den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach der S1 Leitlinie von 2017 vorgegangen. Abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung wird die Intensität der Therapie festgelegt. Einzelheiten zur Therapie sind im Kapitel GPA (s. Seite 7) beschrieben.

EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS (EGPA, FRÜHER CHURG-STRAUSS-SYNDROM)

Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) gehört ebenfalls zu den sogenannten ANCA-assoziierten Vaskulitiden (s. o.). Bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) findet man aber nur in etwa 30 % die sogenannten p-ANCA, die gegen Myeloperoxidase (MPO), also ein Protein (Eiweiß), das gegen ein Enzym (Verdauungseiweiß) in der weißen Blutzelle gerichtet ist. Typisch ist für die EGPA vor allem eine sog. Eosinophilie, d. h. eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten im Blutbild. Eosinophile (= eosinophile Granulozyten) sind spezialisierte weiße Blutkörperchen (= Leukozyten), die eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Parasiten und Würmern spielen. Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine seltene ANCA-assoziierte Vaskulitis mit einer Neuerkrankungsrate (Inzidenz) von 1–3 pro 1 Mio. Einwohner. Man findet die Erkrankung

häufiger unter Asthmapatienten, Männer sind häufiger als Frauen betroffen und die Erkrankung tritt meist im mittleren Lebensalter auf.

Typischerweise verläuft die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) in zwei Phasen. Sie beginnt mit einer häufig über Jahre andauernden Vorphase. Hier dominiert das Bestehen eines Asthmas bronchiale mit und ohne allergische Entzündung der Nasenschleimhaut und Nasenpolypen, aber auch Mittelohrentzündungen und andere allergische Reaktionen kommen vor. In der zweiten Phase unterscheidet man die sog. „vaskulitische“ Manifestation – also das Auftreten von Entzündungen kleiner und mittlerer Gefäße mit Befall der peripheren Nerven (Mono- und Polyneuropathie), mit Hautblutungen (Purpura) und seltener mit einer Entzündung kleiner Lungengefäße und einer hiermit bedingten Lungenblutung. Als ernste Organbeteiligung wird eine Erkrankung des Herzmuskels wie eine Herzmuskelentzündung gesehen. Seltener als bei den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden tritt eine Glomerulonephritis also eine Entzündung der Nierenkörperchen auf. Bei den Patienten sind immer Eosinophile im Blutbild nachweisbar. Von der „vaskulitischen“ Manifestation unterscheidet man eine Schädigung von Organen durch eine eosinophile Organinfiltration z. B. des Magen-Darm-Trakts. Daneben treten Allgemeinsymptome wie Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen auf.

Hat man aufgrund der vorliegenden Beschwerden den Verdacht auf das Vorliegen einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), muss versucht werden, diese Erkrankung entweder nachzuweisen oder auszuschließen. Hierbei nimmt die Labordiagnostik einen großen Stellenwert ein.

So fällt der Blick des Rheumatologen als erstes auf das Blutbild mit einer deutlichen Erhöhung der Eosinophilen (> 10 %), mit Nachweis von Immunglobulin (Ig) E und auf die Entzündungswerte BSG und CRP, die sich immer erhöht zeigen und somit auf einen entzündlichen Prozess im Körper hinweisen. Da diese Entzündungswerte jedoch keine Aussage darüber ermöglichen, wo die Entzündung sitzt bzw. um was für eine Entzündung es sich handelt, wird im Blut des Patienten nach den p-ANCA bzw.

KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIS

MPO-Antikörpern gesucht. Da wie bereits zuvor erwähnt viele Organe betroffen sein können, ist es nun wichtig, all diese Organsysteme zu untersuchen, um eine mögliche Beteiligung zu erkennen bzw. auszuschließen. So ist – abhängig von der klinischen Symptomatik – eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung durchzuführen. Diese sollte neben einer vollständigen körperlichen Untersuchung auch eine umfangreiche Labordiagnostik mit Differenzialblutbild, Entzündungswerte (CRP und BSG), Nierenwert (Kreatinin, GFR), Elektrolyt, Leberwerte (γ -GT, ALT, AST, CK, LDH) als auch Urinstatus und -sediment beinhalten. Außerdem ist die Durchführung eines Elektrokardiogramm (EKG), einer Echokardiographie (Herzultraschall), einer Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen, einer Lungenfunktionsuntersuchung, ggf. auch einer Lungenspiegelung, einer Abdomensonografie (Bauchultraschall) als auch ggf. einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfs gefordert. Außerdem sollte versucht werden, eine kleine Gewebeprobe (Biopsie) z. B. aus der Niere zur Diagnosesicherung zu gewinnen.

Steht die Diagnose fest, kann über die Therapie entschieden werden. Bei der EGPA wird wie bei den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach der S1 Leitlinie von 2017 vorgegangen. Abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung wird die Intensität der Therapie festgelegt. Das Verständnis bezüglich der besten Therapie ist bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) nur eingeschränkt. Die Therapie lehnt sich an die Erfahrung zur Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) an. Man unterscheidet die sogenannte Remissionsinduktion von

der sich anschließenden remissionserhaltenden Therapie. Diese beiden Begriffe sind aus der Tumorthherapie entlehnt und besagen, dass man am Anfang mit einer starken immunsuppressiven Therapie beginnt, und wenn sich diese erfolgreich gezeigt hat, diesen Erfolg mit einer milderen Immunsuppression aufrecht erhalten möchte. Im Falle der EGPA ist zur Induktionstherapie nur Cyclophosphamid (CYC) zugelassen, da eine Therapie mit Rituximab (RTX) bei der EGPA weniger gut untersucht ist. Es gibt aber Hinweise auf eine Wirksamkeit, v. a. wenn der MPO-ANCA-Wert erhöht ist. Begleitet wird diese Therapie mit initial hochdosiertem Kortison (1mg/kgKG Prednisolonäquivalent/Tag, maximal 80mg). Nach Erreichen einer Remission sollte eine immunsuppressive Therapie fortgesetzt werden. Hierfür kann gleichwertig Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX) eingesetzt werden und stellen somit Medikamente der ersten Wahl zur Remissionserhaltung dar. Eine remissionserhaltende Therapie sollte über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach Erreichen der Remission fortgeführt werden. Zur Vermeidung von Langzeit-Glukokortikoid-Nebenwirkungen sollten die Glukokortikoide schrittweise reduziert werden. Ziel ist es, eine Dosis von maximal 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag nach drei Monaten zu erreichen. Bei fehlenden lebens- oder organfunktionsbedrohenden Manifestationen wird eine Remissionsinduktion mit Glukokortikoiden und Methotrexat (0,3 mg/kgKG wöchentlich, maximal 25 mg) empfohlen. Erste Ergebnisse nicht kontrollierter Studien für den monoklonalen Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab (Handelsname Nucala) sind vielversprechend. Mepolizumab (Handelsname Nucala) ist derzeit nur zur Behandlung des eosinophilen Asthmas zugelassen.



KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: IMMUNKOMPLEX-VASKULITIS

ANTI-GBM-KRANKHEIT

Die antiglomeruläre Basalmembran-Vaskulitis ist eine seltene Erkrankung. Antibasalmembran-Autoantikörper lagern sich an der Basalmembran der Nieren und der Lunge ab und verursachen eine Entzündungsreaktion. Es kommt zu einer rasch fortschreitenden Glomerulonephritis (Entzündung des Nierenkelchsystems) als auch einer Lungenbeteiligung, die sich als Bluthusten äußert. Sie wird durch die klinischen Symptome und durch den Nachweis von unbestimmten (erhöhte Entzündungswerte), aber vor allem durch bestimmte Laborparameter (anti-GBM) diagnostiziert. Zur Behandlung werden Kortison, Cyclophosphamid und die Plasmapherese (Blutwäsche) eingesetzt.

KRYOGLOBULINÄMISCHE VASKULITIS

Die kryoglobulinämische Vaskulitis ist eine seltene Erkrankung der kleinen Gefäße. Sie betrifft überwiegend die Haut, die Gelenke, die peripheren Nerven und die Nieren. Kryoglobuline sind Immunglobuline (körpereigene Eiweiße) im Serum, die bei Temperaturen unter der Körpertemperatur ausfallen können. Sie werden in drei Typen klassifiziert. Die häufigsten Ursachen einer kryoglobulinämischen Vaskulitis sind hämatologische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder chronische Infektionen. Es muss vor allem an die Möglichkeit einer Assoziation mit Hepatitis C gedacht werden. Bei vermehrtem Auftreten von bestimmten Eiweißen (Gammaglobuline) handelt es sich um eine hämatologische Erkrankung (multiples Myelom).

Laborchemisch führen der Nachweis von Kryoglobulinen und ein sogenannter Komplementverbrauch durch eine Erniedrigung von C3 und C4 zur Diagnose.

Häufig beginnt die Erkrankung mit milden, unspezifischen Symptomen wie Gelenkschmerzen, Raynaud-Syndrom, juckende Purpura, die zunächst an den Unterschenkeln, aber auch Armen auftreten, sich dann aber über die Oberschenkel und den Unterleib ausbreiten können. Nach dem Abklingen bleibt häufig eine bräunliche Hyperpigmentierung zurück.

Häufig kann es auch zu polyneuropathischen Veränderungen an den Händen und Füßen kommen. Es kann zu einer Beteiligung der Niere mit Eiweiß- und Blutausscheidung kommen, aber auch zu einer Beteiligung der Magen- und Darmschleimhaut, die dann zu abdominalen Krämpfen führen kann. Auch bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis besteht die Therapie initial aus einer Prednisolon-Stoßtherapie sowie dem individuellen Einsatz von Medikamenten wie Methotrexat oder Rituximab, bei schweren Verläufen auch der Plasmapherese (Blutwäsche).

Bei einem Nachweis von Hepatitis C sollte primär eine antivirale Therapie eingeleitet werden. Bei einer hämatologischen Erkrankung wie dem multiplen Myelom sollte die Grunderkrankung zunächst in Zusammenarbeit mit einem Hämato-/Onkologen behandelt werden.

Bei erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung ist auch mit einem anhaltenden Abklingen der kryoglobulinämischen Vaskulitis zu rechnen.

IGA-VASKULITIS (PURPURA SCHÖNLEIN-HENOCH)

Die IgA-Vaskulitis ist eine Entzündung der kleinen Blutgefäße, die häufig mit einer Beteiligung von Haut, Nieren, Gastrointestinaltrakt und durch Gelenkentzündungen einhergehen kann.

Die Erkrankung tritt meist plötzlich auf und es kommt akut zu subfebrilen Temperaturen, Müdigkeit und Gewichtsabnahme. Häufig geht der IgA-Vaskulitis eine Infektion voraus.

An der Haut zeigen sich punkt- und fleckförmige Veränderungen (palpable Purpura) – typischerweise an den Streckseiten der vor allem unteren Extremitäten und am Gesäß. Auch Gelenksbeschwerden und Arthralgien können auftreten. Sind auch die kleinen Blutgefäße des Magen-Darm-Trakts entzündet, zeigt sich dies durch abdominale kolikartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Blutbeimengungen im Stuhl. Bei Auftreten von Blut und Eiweiß im Urin (Hämaturie und Proteinurie) kann eine schwere Beteiligung der Nieren mit der Gefahr eines Nierenversagens zur Dialysepflicht führen.

KLEINGEFÄSSVASKULITIDEN: IMMUNKOMPLEX-VASKULITIS

Die Diagnostik sollte durch eine Gewebeprobe (Biopsie) der Haut bzw. Nierenbiopsie gesichert werden. Je nach Befall wird eine Therapie mit Kortison (Prednisolon) eingeleitet, die ggf. um andere Medikamente wie Methotrexat, MMF (Mycophenolat-Mofetil) oder auch Cyclophosphamid ergänzt wird.

HYPOKOMPLEMENTÄMISCHE URTIKARIAVASKULITIS (ANTI-C1Q-VASKULITIS)

Bei dieser Vaskulitis handelt es sich um eine Kleingefäßvaskulitis, die durch eine Nesselsucht (Urtikaria) und eine Komplementerniedrigung ausgezeichnet ist. Bei den Komplementen handelt es sich um Eiweißstoffe in der Blutflüssigkeit, die dazu dienen, Bakterien, Viren oder andere Erreger zu beseitigen. Dabei wird ein Komplementfaktor nach dem anderen aktiviert und übernimmt verschiedene Aufgaben wie z. B. die Zerstörung von Erreger oder das Anlocken von Abwehrzellen. Charakteristisch

ist der Nachweis von Anti-C1q-Antikörper im Serum eines Patienten/einer Patientin. Die Anti-C1q-Antikörper definieren ein eigenständiges Krankheitsbild und grenzen die hypokomplementämische Urtikariavaskulitis von anderen Krankheitsbildern mit Hypokomplementämien und/oder Nesselsucht ab. Neben der Nesselsucht kann eine häufig milde Glomerulonephritis (Entzündung der Nierenkörperchen), eine Arthritis (Gelenkentzündung) insbesondere der Ellenbogen-, Hand-, Knie- und Fußgelenke, eine obstruktive Lungenerkrankung mit fortschreitender Verengung der Bronchien und Überblähung der Lungenbläschen, eine entzündliche Augenerkrankung und eine seltene Beteiligung des Magen-Darm-Trakts mit Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen auftreten. Die urtikariellen Symptome dauern mehr als 24 Stunden an und heilen mit einer Hyperpigmentierung ab. Die Behandlung besteht aus Kortison (Prednisolon) – je nach Krankheitsverlauf und Schwere ergänzt um kortisonsparende Medikamente wie Methotrexat, Azathioprin oder Cyclophosphamid.



VASKULITIS VARIABLER GEFÄSSGRÖSSE

MORBUS BEHÇET

Der Morbus Behçet ist das Chamäleon der Vaskulitiden, da es die Gefäße aller Größen und letztendlich alle Organe betreffen kann. Beim Morbus Behçet (MB) handelt es sich um eine Erkrankung des angeborenen Immunsystems. In 50–80 % der Fälle besteht eine Assoziation zu HLA-B51. Unter dem HLA-System versteht man eine Gruppe von Proteinen (Eiweißen), die auf der Oberfläche von Zellen vorkommen und für die Funktion des Immunsystems wichtig sind. Die Abkürzung von HLA stammt aus dem Englischen und heißt „Human Leukocyt Antigen“. Das Krankheitsbild wurde erstmals 1937 von den Dermatologen Hulusi Behçet in Istanbul beschrieben und tritt besonders häufig in den mediterranen Ländern besonders in der Türkei und im asiatischen Raum entlang der Seidenstraße auf. Am häufigsten sind junge Männer von der Krankheit betroffen.

Am häufigsten kommen beim Morbus Behçet rezidivierende orale Aphten (in ca. 98 % der Fälle) vor. Am zweithäufigsten sind Hautveränderungen, meist Papulopusteln (Pseudoakne) oder eine Knotenrose (Erythema nodosum), gefolgt von genitalen Ulzerationen. Die oralen Aphten sind relativ groß und schmerzhaft (Brennen, Jucken), heilen zum Teil unter Narbenbildung ab und treten auch an ungewöhnlichen Lokalisationen wie am harten Gaumen, am Kehlkopf, unter und auf der Zunge sowie am Gaumenzäpfchen auf. Sie haben ein weißes Zentrum und einen düsterroten entzündlichen Randsaum. Die Zeit bis zur Abheilung beträgt üblicherweise 14 Tage, die Aphtenschübe treten alle 4 bis 12 Wochen auf und kommen wenigstens 3-mal im Jahr vor. Die Kombination von oralen und genitalen Aphten ist fast schon beweisend für den Morbus Behçet. Die genitalen Aphten treten in ca. 80 % der Fälle auf. Auch die genitalen Aphten sind sowohl beim Mann als auch bei der Frau schmerzhaft und vernarben in ca. 50 % der Fälle bei Abheilung. Auch die Haut kann mit Pusteln (Pseudoakne) bedeckt sein oder eine Knotenrose (Erythema nodosum) zeigen. Bereits

kleinste Verletzungen der Haut können zu Schwellungen und/oder Entzündungen führen (Pathergie). Gefürchtet ist eine Augenbeteiligung wie die Entzündung der Aderhaut (Uvea), eine Entzündung der Gefäße der Netzhaut (Retina) oder eine Eiteransammlung in der vorderen Augenkammer (Hypopyoniritis), die zur Erblindung führen kann. Außerdem kann es zu Gelenkentzündungen meist weniger Gelenke (Ellenbogen-, Sprung- oder Kniegelenk), zu Thrombosen, zu gastrointestinalen Beschwerden (Unwohlsein, schwere Krämpfe bis hin zu blutigen Durchfällen) und selten zu neurologischen Manifestationen (10%) kommen.

Die Therapie des Morbus Behçet richtet sich nach dem im Vordergrund stehenden und der Schwere der Organbeteiligung. Für die oralen und genitalen Aphten werden zunächst lokale Maßnahmen wie Cortisonsalben empfohlen, bei Ineffektivität kommt Colchicin oder gar Azathioprin und Cyclosporin A zum Einsatz. Bei besonders schweren Fällen kommen auch TNF-Blocker (Biologikum) infrage. Für die Hautveränderungen gelten ähnliche Empfehlungen. Bei der Arthritis (Gelenkentzündung) werden zunächst NSAR (nicht steroidale Antirheumatika), aber auch Kortison sowie Colchicin, Azathioprin oder Cyclosporin A eingesetzt. Bei unzureichender Wirksamkeit kommen auch hier TNF-Blocker zum Einsatz. Die Augenbeteiligung gilt als schwerste Manifestationsform, da sie zu einer dauerhaften Erblindung führen kann. Daher wird diese mit einer hochdosierten Cortisonbehandlung begonnen und mit Azathioprin oder mit Cyclosporin A behandelt. Bei Wirkungslosigkeit oder drohender Erblindung kann auch ein TNF-Blocker (Infliximab) eingesetzt werden. Bei den seltenen Hirnbeteiligungen kommt ebenfalls hochdosiertes Kortison infrage, in Kombination mit Azathioprin oder Methotrexat. Bei schweren Verläufen kann eine Cyclophosphamid-Stoßtherapie durchgeführt werden. Anschließend ist eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Methotrexat sinnvoll, um das Risiko von Rückfällen zu reduzieren.

VASKULITIS VARIABLER GEFÄSSGRÖSSE

COGAN-SYNDROM

Wenn die entzündlichen Gefäßkrankungen (Vaskulitiden) per se schon seltene Erkrankungen sind, so ist das Cogan-Syndrom der Kolibri unter den Vaskulitiden. Die Erkrankung wurde erstmals 1945 von David G. Cogan als Hornhautentzündung mit vestibuloauditorischer Funktionsstörung, d. h. Schädigung des Gleichgewichtsorgans und des Innenohrs beschrieben. Die Genese ist bis heute unklar. Die Erkrankung betrifft meist junge Erwachsene (3. Lebensjahrzehnt), kann aber auch bei Kindern und älteren Erwachsenen auftreten. Man unterscheidet das typische Cogan-Syndrom mit Hornhautentzündung und oben genannter vestibuloauditorischer Funktionsstörung mit z. B. Übelkeit, Erbrechen, Tinnitus, Schwindel und zunehmendem Hörverlust bis zur Taubheit binnen 1–3 Monaten. Beim atypischen Cogan-Syndrom kommt es entweder zu einer anderen Augenbeteiligung (z. B. Entzündung der Lederhaut (Skleritis) oder aber das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der Hornhautentzündung und der Hörstörung ist länger als 2 Jahre. Neben der geschilderten Symptomatik können weitere Manifesta-

tionen wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und -entzündungen, Fieber, Muskelschmerzen, Hautausschlag, Beteiligung des Nervensystems usw. Sehinderung als Folge der Entzündung am Auge und eine sich bis zur Taubheit entwickelnde Hörminderung sind schwerwiegende Folgen der Erkrankung. Kontrollierte Therapiestudien gibt es nicht.

Die Therapieempfehlungen stützen sich überwiegend auf Fallberichte! Bei leichter Augenbeteiligung kann eine Lokalthherapie mit Kortison ausreichen. Schwerere Entzündungen am Auge und systemische Manifestationen kann man mit Kortison effektiv therapieren. Bei unzureichender Wirksamkeit oder um Kortison einzusparen, kann man Immunsuppressiva nutzen. Eingesetzt werden Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin und Methotrexat. Auch der Einsatz von TNF-Blockern oder von Rituximab hat sich in Einzelfällen effektiv erwiesen. Ist eine Taubheit eingetreten, kann die Versorgung mit einem Cochlea-Implantat sinnvoll sein, um die Hörfähigkeit zu verbessern.

Literatur:

1. Jennette J., Falk R., Bacon P., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012 Oct 8. doi: 10.1002/art.37715. [Epub ahead of print]
2. Puchner, R. et al. 2017 *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen*. Springer Verlag
3. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, *Z Rheumatol* 2017/76 (Suppl3): S77–S104
4. Hellmich B. et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul 3. pii: annrheumdis-2019-215672. doi: 10.1136 [Epub ahead of print]
6. *Rheumatologie, Diagnostik-Klinik-Therapie*, Herausgegeben von H.-J. Hettenkofer, M. Schneider, J. Braun
7. *Morbus Behçet*, *Z Rheumatol* 2012 · 71:685–697 DOI 10.1007/s00393-012-1012-x Online publiziert: 20. September 2012



BLUTENTNAHME 1

A healthcare worker in blue scrubs and white pants is walking towards the camera in a hospital hallway. She is holding a small white box containing several colorful pens or markers. The hallway is brightly lit with overhead fluorescent lights. To the right, there is a white wall with a wooden handrail. In the background, other people are visible sitting at tables, and a clock is mounted on the wall.

MEDIUS BEDEUTET MITTELPUNKT

Drei Standorte. Über 3.000 engagierte Mitarbeiter. Ein gemeinsames Ziel: Ihrem Vertrauen jeden Tag aufs Neue gerecht zu werden. Mit hoher medizinischer Fachkompetenz, einer modernen Infrastruktur und großem persönlichem Einsatz.

Den Menschen nahe zu sein, das ist für uns mehr als ein Versprechen. Es ist unser Auftrag als gemeinnütziger Klinikverbund des Landkreises Esslingen. Wenn es um Ihre Gesundheit geht, wollen wir Ihr Medius, Ihr Mittelpunkt sein. Unser Mittelpunkt sind Sie.

SIE FINDEN UNS HIER

medius KLINIK KIRCHHEIM

Eugenstraße 3
73230 Kirchheim unter Teck
Telefon 07021 / 88-0

WWW.MEDIUS-KLINIKEN.DE

KIRCHHEIM | NÜRTINGEN | OSTFILDERN-RUIT

AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN

IMPRESSUM

medius KLINIKEN gGmbH
EINE GEMEINNÜTZIGE GESELLSCHAFT
DES LANDKREISES ESSLINGEN
SITZ Kirchheim unter Teck
Zertifiziert nach DIN ISO 9001:2015

VORSITZENDER DES AUFSICHTSRATS
Landrat Heinz Eininger
GESCHÄFTSFÜHRER Thomas A. Kräh
Amtsgericht Stuttgart HRB 731011
UST-IdNr. DE 266222308

KOMMUNIKATION U. STRATEGIE
Charlottenstraße 10
73230 Kirchheim unter Teck
Fotos: Britt Moulien