



Biologika bei Vaskulitiden

Hartmut Mahrhofer, Bernhard Hellmich, Kirchheim unter Teck

Vaskulitiden sind seltene entzündliche Gefäßerkrankungen, die unbehandelt mit einer hohen Mortalität einhergehen können. Eine schnelle Diagnosefindung und eine effektive Therapie sind daher von entscheidender Bedeutung. In der Vergangenheit konnte durch den Einsatz von Glucocorticoiden (GC) sowie Immunsuppressiva die krankheitsbedingte Mortalität deutlich reduziert werden. Problematisch bei diesen Behandlungen ist aber das relativ hohe Risiko von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Therapierefraktäre Krankheitsverläufe und Rezidive unter einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie stellen weitere Herausforderungen dar. Durch ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie von Vaskulitiden und den gezielten Einsatz neuer Substanzen konnten Fortschritte in Bezug auf die Remissionsraten, die Therapieverträglichkeit und die Remissionsdauer erreicht werden. Der vorliegende Übersichtsartikel stellt den aktuellen Stand der Therapie von Vaskulitiden unter besonderer Berücksichtigung der Biologika-Therapie dar.

Arzneimitteltherapie 2019;37:347–57.

Definition, Epidemiologie und Klassifikation von Vaskulitiden

Vaskulitiden sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe entzündlicher Gefäßerkrankungen. Sie gehören mit einer Inzidenz von 40 bis 54 je eine Million Einwohner im Jahr zu den seltenen Erkrankungen [37]. Entsprechend den Kriterien der Konsensuskonferenz von Chapel-Hill lassen sich Vaskulitiden systematisch einteilen [20]. Hierbei werden die Größe der Gefäße, der Organbefall, Begleitsymptome sowie histo- und immunpathologische Parameter berücksichtigt. Vereinfacht kann man dabei unterscheiden zwischen idiopathischen bzw. primär systemischen Vaskulitiden, sekundären Vaskulitiden (z. B. im Rahmen von Infektionserkrankungen, Tumorerkrankungen oder anderen rheumatischen Erkrankungen) und isoliert organbezogenen Vaskulitiden. Die primären Vaskulitiden werden gemäß der Chapel-Hill-Klassifikation nach der Größe der betroffenen Gefäße eingeteilt (Abb. 1).

Klinik und Diagnostik bei Vaskulitiden

Die klinische Symptomatik bei Vaskulitiden ist abhängig von der Art, der Größe und der Lokalisation betroffener Gefäße sowie der Krankheitsaktivität. Infolge der immunologisch getriggerten Entzündung kommt es zum Verschluss oder zur Destruktion betroffener Gefäße. Thrombosen, Embolien, Ischämien, Aneurysmen oder Blutungskomplikationen mit auch fulminanten Verläufen sind mögliche Folgen. Häufig besteht anfänglich eine unspezifische Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und erhöhten Temperaturen. Ein unklarer

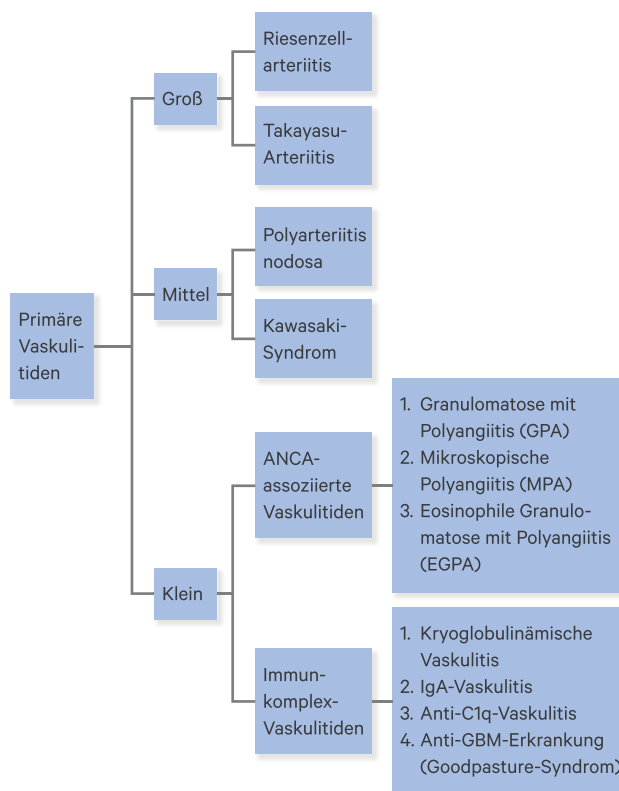


Abb. 1. Schematische Übersicht zur Einteilung der Vaskulitiden nach der Chapel-Hill-Klassifikation [20]

Dr. med. Hartmut Mahrhofer, Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich, Vaskulitiszentrum-Süd, Medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, 73230 Kirchheim-Teck, E-Mail: h.mahrhofer@medius-klinik.de

Entzündungsprozess, der auf eine antiinfektiöse Therapie nicht anspricht, sollte immer auch an eine Vaskulitis denken lassen. Letzten Endes ist es die Summe der Symptome, die zur Diagnose einer Vaskulitis führt. Die Diagnosefindung gleicht nicht selten einem Puzzlespiel bei zeitlich und örtlich variablen klinischen Symptomen. Eine Übersicht zu typischen klinischen Symptomen in Abhängigkeit von der Gefäßgröße ist **Tabelle 1** zu entnehmen.

Neben langsam progredienten Verläufen können sich Vaskulitiden auch als akuter Notfall erstmanifestieren. So kann es bei einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (GPA, MPA) zu einer hämorrhagischen Alveolitis mit respiratorischer Insuffizienz oder einem akuten Nierenversagen infolge einer Glomerulonephritis (RPGN) kommen. Sehstörungen infolge einer Arteriitis temporalis mit der Gefahr einer Erblindung stellen einen weiteren rheumatologischen Notfall dar. Zur Diagnosesicherung gilt auch heute noch bei den meisten Vaskulitiden die Histologie als diagnostischer Goldstandard. Durch immer besser werdende bildgebende Verfahren (Duplex-Sonographie, PET-CT, MRT) und optimierte Laborparameter kann heute in vielen Fällen auf die Biopsie bzw. Histologie verzichtet werden.

Um eine Fehl- und Überdiagnostik zu vermeiden, sollten Patienten bei entsprechendem Verdacht nach Möglichkeit an ein Zentrum mit Erfahrung im Umgang mit Vaskulitiden angebunden werden [37]. Durch die interdisziplinäre Versorgung in einem Vaskulitiszentrum mit regelmäßiger Evaluation der Krankheitsaktivität und Therapie kann die Krankheitsprogression sowie Mortalität bei den betroffenen Patienten reduziert werden [32].

Tab. 1. Symptomatik in Abhängigkeit von der Gefäßgröße

Gefäßgröße	Beispiele	Mögliche Symptome
Große Gefäße	Riesenzellarteriitis (RZA) Takayasu-Arteriitis (TAK)	Bei RZA: Kauclaudicatio, temporaler Kopfschmerz, Visusverlust, Polymyalgiesymptome. Bei Stenosen z.B. Subclavian Steal, Pulsverlust; Arterielle/venöse Thrombosen
Mittelgroße Gefäße	Polyarteriitis nodosa Kawasaki-Syndrom	Infarkte (Herz, Gehirn, Nieren, Darm, Extremitäten); Blutungen z.B. infolge einer Aneurysma-Ruptur
Kleine Gefäße	ANCA-assoziierte Vaskulitiden Kryoglobulinämische Vaskulitis IgA-Vaskulitis	Episkleritis, Hörsturz, Schwindel, Neuropathie, Hämoptoe, Hämaturie, palpable Purpura, Angina pectoris, Myokarditis, blutige Diarrhö, Myalgien/Arthritis, Gewichtsverlust, Fieber etc.

Pathogenese: Grundlagen

Die Pathogenese der *Riesenzell- und Takayasu-Arteriitis* (TAK) ist bisher nur unzureichend verstanden. Relativ sicher ist jedoch, dass der Entzündungsprozess bei den Großgefäßvaskulitiden überwiegend T-Zell-getriggert zu sein scheint (**Abb. 2**). Diese duale T-Zell-Aktivierung mit unterschiedlichen Zytokinmustern ist vor dem Hintergrund einer gezielten therapeutischen Beeinflussung von Bedeutung, da ein optimaler Therapieerfolg nur über die Blockade beider Wege möglich ist. Über eine Interferon- γ -Sekretion aktivieren Th1-Zellen Makrophagen zur Riesenzell- und Granulombildung. Sie sind zudem für die Intimahyperplasie der Gefäße verantwortlich. Th17-Zellen sind unter anderem über die Bildung der Zytokine IL-17A, IL-21 und IL-22 maßgeblich für die systemische Entzündung mit Allgemeinsymptomen und Polymyalgie-Beschwerden verantwortlich [6, 46].

In der Pathogenese der *ANCA-assoziierten Vaskulitiden* spielen sowohl B- als auch T-Zellen eine wichtige Rolle. Durch eine T-Zell-Dysbalance zwischen regulatorischen T-Zellen und Effektor-T-Zellen kommt es Zytokinvermittelt über B-Lymphozyten zu einer Anti-MPO-/PR3-ANCA-Sekretion. Bei durch TNF- α und IFN- γ Zytokin-

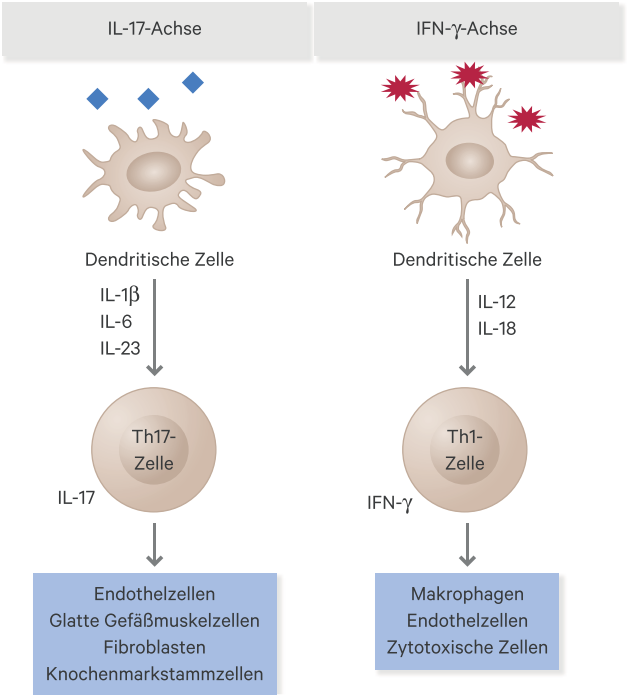


Abb. 2. Duale T-Zell-Aktivierung bei der Riesenzellarteriitis (RZA) (nach [53]).

Am Anfang steht eine Aktivierung von dendritischen Zellen in der Gefäßintima. Hierüber kommt es Zytokin-getriggert zu einer Differenzierung von CD4⁺-T-Zellen zu Th1- und Th17-Zellen. Während Th17-Zellen über die Zytokine IL-1b, IL-6, IL-21 und IL-23 stimuliert und aktiviert werden, übernehmen diese Funktion bei Th1-Zellen die Zytokine IL-12 und IL-18.

IFN: Interferon; IL: Interleukin

stimulierten neutrophilen Granulozyten werden an deren Oberfläche vermehrt ANCA exprimiert. An diese können Anti-MPO-/PR3-ANCA binden. Hierdurch kommt es zur Degranulation unter Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Enzymen (z. B. MPO/PR3), was wiederum zu einer vaskulären Schädigung führt. Eine nekrotisierende Vaskulitis entsteht außerdem komplementvermittelt nach MPO-/PR3-Immunkomplexbildung an der Endotheloberfläche. Durch Effektor-T-Zellen wird die Granulombildung in verschiedenen Organen unterhalten [54].

Therapie der Vaskulitiden

Systemische Vaskulitiden können unbehandelt mit einer hohen Mortalität einhergehen [35]. Daher ist eine immunsuppressive Therapie sowohl in der Akutsituation (Remissionsinduktion) als auch im Anschluss an die Akutphase in der Remissionserhaltung erforderlich. Die Therapieintensität und -dauer sowie die Substanzauswahl sind dabei von Art und Ausmaß der Vaskulitis abhängig. So muss eine auf die Haut begrenzte Vaskulitis ohne weitere Organbeteiligung weniger aggressiv behandelt werden als eine Vaskulitis mit Nieren- und Lungenbeteiligung. Glucocorticoide (GC) werden aufgrund ihres raschen Wirkeintritts praktisch bei allen Vaskulitiden in der Initialtherapie genutzt mit dem Ziel, die GC-Dosis im Verlauf stetig zu reduzieren. DMARDs wie z. B. Azathioprin oder Methotrexat (MTX) kommen zum Einsatz, um eine Remissionsinduktion zu erreichen, um die Remission zu erhalten und die GC zügig reduzieren zu können. Seit den 1970er-Jahren steht zudem mit Cyclophosphamid ein hochpotentes Immunsuppressivum zur Verfügung, welches bei organbedrohlichen Verläufen auch heute noch regelhaft zum Einsatz kommt. Problematisch bezüglich der GC sowie des Cyclophosphamids ist aber die bei guter Abnahme der krankheitsbedingten Mortalität nicht unerhebliche Langzeittoxizität. Zudem werden teils hohe Rezidivraten unter Reduktion der Therapie beschrieben.

Empfehlungen und Leitlinien

Von der European League against Rheumatism (EULAR) wurden 2008 erstmalig Empfehlungen zum Management der Großgefäßvaskulitiden publiziert. Eine Aktualisierung erfolgte im Juni 2019 [13]. Nach den aktuellen Empfehlungen wird mit der Erstdiagnose einer *Riesenzell- oder Takayasu-Arteriitis* eine GC-Therapie mit täglich 40–60 mg Prednisonäquivalent empfohlen. Bei Visusstörungen bzw. einer Arteriitis temporalis kann aufgrund einer drohenden Erblindung zu Beginn über 3 Tage mit täglich 250 bis 1000 mg Methylprednisolon intravenös behandelt werden. Nach klinischer Besserung und Normalisierung der Entzündungswerte im Labor soll eine Dosisreduktion der GC mit einer Zieldosis von 15–20 mg/Tag nach 2 bis 3 Mona-

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zellen
CV	Kryoglobulinämische Vaskulitis
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
GC	Glucocorticoid
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
IL	Interleukin
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MTX	Methotrexat
RPGN	Rasch progrediente Glomerulonephritis
RZA	Riesenzellarteriitis
TAK	Takayasu-Arteriitis
TNF	Tumornekrosefaktor

ten erfolgen. Für die Riesenzellarteriitis (RZA) wird nach einem Jahr eine GC-Zieldosis von ≤ 5 mg/Tag und für die TAK (bei höherer Rezidivgefahr) eine Zieldosis von ≤ 10 mg/Tag angestrebt.

Während die RZA bei fehlenden Risikofaktoren für GC-assoziierte Nebenwirkungen (z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose, Glaukom) anfangs auch mit einer GC-Monotherapie therapiert werden kann, wird für die Takayasu-Arteriitis bereits bei Erstdiagnose der Beginn einer Basistherapie (MTX, MMF [Mycophenolat Mofetil], Azathioprin, Leflunomid, ggf. auch Cyclophosphamid) empfohlen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für GC-assoziierte Erkrankungen wird auch bei RZA-Patienten der initiale Einsatz einer additiven immunsuppressiven Therapie nahegelegt. Bei der RZA wird alternativ entweder Tocilizumab oder MTX empfohlen. Eine randomisierte Multicenterstudie zum Vergleich beider Wirkstoffe ist momentan in Planung (NCT03892785). Die Leitlinienautoren weisen vorerst auf eine im indirekten Vergleich höhere Effektstärke von Tocilizumab hin und sehen für Tocilizumab eine konsistentere Qualität der Studiendaten. In Bezug auf die konventionelle DMARD-Therapie (zu Tocilizumab s. u.) zeigte eine Metaanalyse von Mahr et al. [27] bei RZA-Patienten durch den bereits initialen Einsatz von MTX zusätzlich zu GC sowohl eine Reduktion des Rezidivrisikos als auch eine Reduktion der kumulativen GC-Dosis. Auch andere DMARDs wie Azathioprin [5], Leflunomid [1] oder Cyclophosphamid [17] konnten bei der RZA zu einer Reduktion des GC-Bedarfs und zur Remissionsinduktion beitragen. Die Evidenz für ihren Einsatz ist gering. Auch für den initialen DMARD-Einsatz bei der TAK besteht nur eine geringe Evidenz, aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos unter GC-Monotherapie ist dieser aber zu rechtfertigen.

Im Rezidivfall mit ischämischen Komplikationen (sog. Major-Rezidiv) wird bei der RZA neben einer GC-Dosisanpassung in jedem Fall der Beginn einer Basistherapie mit MTX oder Tocilizumab empfohlen. Für die TAK wird in dieser Situation entweder zu einer Therapie mit Tocilizumab oder als Alternative einem TNF- α -Blocker geraten. Die Gesamttherapiedauer ist individuell festzulegen, belastbare Studiendaten zur Langzeittherapie existieren bisher nicht.

Für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden besteht neben den Empfehlungen der EULAR [55] seit 2017 eine S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [39]. Ein Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 3** schematisch dargestellt [15]. Zur Remissionsinduktion kommen GC in hohen Dosen (1 mg/kg Prednisolon am Tag, max. 80 mg/Tag) zum Einsatz. Bei besonders schwerwiegenden Verläufen können kurzfristig auch Tagesdosen von 250 bis 1000 mg Prednisolon erwogen werden. Die Reduktion der GC erfolgt anschließend langsam mit dem Ziel, die Cushing-Schwellendosis nach drei Monaten zu errei-

chen. Eine hohe kumulative GC-Dosis korreliert mit der Mortalität in den ersten 12 Therapiemonaten [7]. Dies ist insbesondere durch infektiöse Komplikationen bedingt. Die Wahl der immunsuppressiven Basistherapie wird bei den AAV (ANCA-assoziierten Vaskulitiden) auch vom Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Nur bei nicht organbedrohlichen Verläufen wird neben GC mit DMARDs (MTX, Azathioprin) behandelt. Bei bestehender Organbedrohung sind Cyclophosphamid oder Rituximab gleichwertige Alternativen bezüglich ihrer Effektivität und Verträglichkeit [21, 39, 43].

Zwischenfazit

Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe gefäßentzündlicher Krankheitsbilder. Eine mögliche Einteilung der Erkrankungen erfolgt anhand der sogenannten Chapel-Hill-Klassifikationskriterien (**Abb. 1**). In Abhängigkeit vom Gefäßbefallsmuster und der Vaskulitisform ist die klinische Symptomatik sehr variabel und häufig nicht spezifisch (**Tab. 1**). Dies macht es dem klinisch tätigen Arzt im Niedrigprävalenzbereich oft nicht einfach, die Diagnose einer Vaskulitis zu stellen. Bei einer zu späten Diagnosestellung bestehen andererseits das Risiko von bleibenden Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, Erblindung, Infarkte) sowie eine potenziell erhöhte Mortalität. Die Pathogenese der einzelnen Vaskulitiden ist ebenso uneinheitlich auch in Bezug auf die beteiligten Immunzellen sowie Zytokinmuster. Das Wissen über diese Zusammenhänge wächst jedoch stetig und dadurch auch die Möglichkeit, die Entzündungsprozesse durch eine gezielte pharmakologische Intervention zu beeinflussen. Waren früher neben Glucocorticoiden (GC) nur konventionelle Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Methotrexat oder Azathioprin die einzigen Therapieoptionen, wächst das Arsenal an spezifischer wirkenden biologischen und nicht-biologischen Pharmaka inzwischen kontinuierlich. Einen Überblick zu den einzelnen Substanzgruppen gibt der folgende Abschnitt dieses Übersichtsartikels. Von den rheumatologischen Fachgesellschaften (EULAR und DGRh) wurden für die Großgefäßvaskulitiden sowie die ANCA-assoziierten Vaskulitiden Leitlinien veröffentlicht. Die Intensität der Therapie sowie die Substanzauswahl richten sich dabei nach der Krankheitsaktivität und dem Ausmaß der vaskulitisbedingten Organbedrohung.

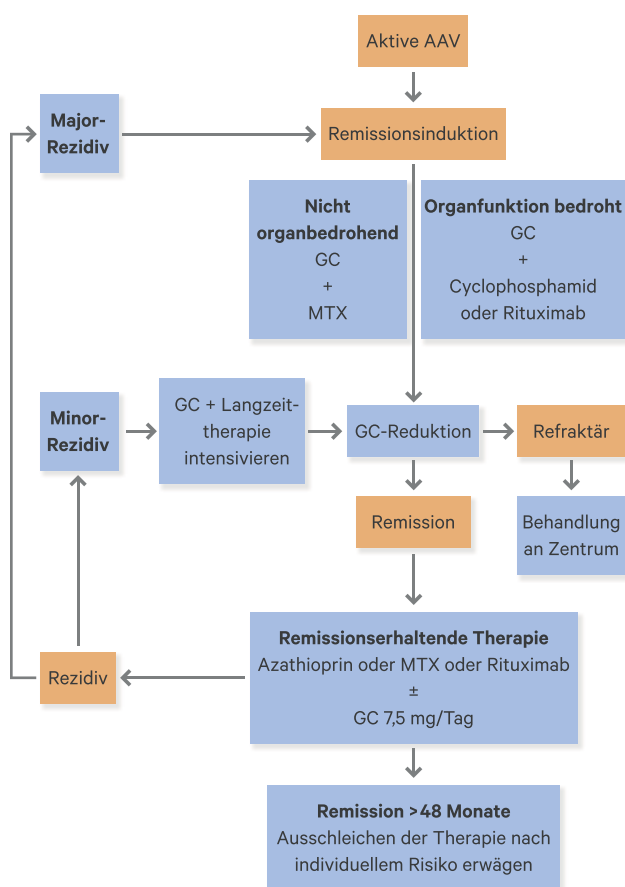


Abb. 3. Therapiealgorithmus bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach [15]

AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; GC: Glucocorticoid; MTX: Methotrexat

Biologika zur Therapie bei Vaskulitiden

Rituximab

B-Lymphozyten kommt in der Pathogenese von AAV eine zentrale Rolle zu. Sie sezernieren ANCA und es konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsaktivität bei AAV mit der Zahl aktivierter B-Zellen korreliert [36]. Rituximab depletiert selektiv CD20-positive B-Zellen durch eine komplementvermittelte B-Zell-Lyse, durch antikörperassoziierte zelluläre Mechanismen sowie durch eine Induktion der Apoptose.

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab wurde initial zur Therapie von B-NHL entwickelt, hat jedoch im Laufe der Jahre eine Erweiterung der Therapieindikationen erfahren und ist heute neben den B-Zell-Lymphomen in Kombination mit MTX auch für die rheumatoide Arthritis (1000 mg in Woche 0, 2, dann alle sechs Monate) sowie seit 2012 zur Induktionstherapie der GPA/MPA (375 mg/m²/Woche über vier Wochen) zugelassen (Tab. 2).

In der RITUXVAS-Studie wurde bei 44 Patienten mit renaler Beteiligung bei GPA die Induktionstherapie von mindestens sechs Zyklen i. v. Cyclophosphamid versus Rituximab (+ 2 Zyklen Cyclophosphamid) untersucht. Nach 24 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine nahezu identische Rate an Todesfällen, terminaler Niereninsuffizienz sowie an Krankheitsrezidiven [21].

Auch in der RAVE-Studie konnte an 197 Patienten gezeigt werden, dass Rituximab in obiger Dosierung in der Induktionstherapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden einer oralen Cyclophosphamid-Therapie (2 mg/kg/Tag) nicht unterlegen ist [43]. Bei der Remissionsinduktion im Rezidiv brachte Rituximab sogar Vorteile im Vergleich zu Cyclophosphamid mit einer Remissionserfolgsquote von 67 % gegenüber 42 % [42].

In der deutschen S1-Leitlinie werden zur Induktionstherapie einer organbedrohlichen AAV Cyclophosphamid oder Rituximab als gleichwertige Alternativen empfohlen. Rituximab wird bei jungen Patienten aufgrund des Fertilitätsrisikos unter Cyclophosphamid sowie bei Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Cyclophosphamid (sterile Zystitiden, Myelosuppression, Harnabflussstörungen) der Vorzug eingeräumt. 2019 erhielt Rituximab (500 mg alle sechs Monate) die Zulassung für die Erhaltungstherapie bei der GPA/MPA und kann alternativ zu Azathioprin oder MTX verwendet werden.

In der MAINRITSAN-1-Studie wurde bei 115 Patienten nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid eine Erhaltungstherapie mit entweder Azathioprin oder Rituximab (500 mg an Tag 1 und 14 sowie Monat 6, 12, 18) verglichen. Nach 28 Monaten zeigten sich in der Azathioprin-Gruppe zu 29 % organbedrohliche

Tab. 2. Übersicht zur Zulassung und Wirksamkeit von Biologika bei Vaskulitiden

	Zulassung bei Vaskulitiden	Wirksamkeitshinweise (keine Zulassung)
Abatacept	Keine	RZA, AAV
IL-5-Blocker	Keine	EGPA
IL-6-Blocker	RZA	TAK
Rituximab	GPA/MPA (Induktion und Erhaltung)	EGPA, CV
TNF- α -Blocker	Keine	TAK, Morbus Behçet
Ustekinumab	Keine	RZA

AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; CV: kryoglobulinämische Vaskulitis; EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis; GPA: Granulomatose mit Polyangiitis; IL: Interleukin; MPA: mikroskopische Polyangiitis; RZA: Riesenzellarteriitis; TAK: Takayasu-Arteriitis; TNF: Tumornekrosefaktor

Rezidive, unter Rituximab in nur 5 % bei vergleichbarer Zahl an unerwünschten Ereignissen [10]. Im Längsverlauf konnte man allerdings auch unter Rituximab (bei wahrscheinlich nachlassender B-Zell-Depletion) eine steigende Zahl an Rezidiven feststellen [47]. Weitere Studien (RITAZAREM, MAINRITSAN-3) zur Klärung der optimalen Remissionserhaltungsstrategie folgen.

Patienten mit einer EGPA (eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis) waren in den AAV-Zulassungsstudien für Rituximab nicht vertreten. Für die EGPA besteht für Rituximab auch keine Zulassung. Es liegen aber zahlreiche Fallberichte vor, die insbesondere bei therapierefraktärer Erkrankung ein gutes Ansprechen auf Rituximab zeigen [2, 31, 34]. So waren unter 41 EGPA-Patienten (51 % im Rezidiv, 37 % therapierefraktär) 12 Monate nach Beginn einer Rituximab-Therapie 49 % in Remission und 39 % in partieller Remission [31]. In einer weiteren retrospektiven Analyse bei 14 EGPA-Patienten konnte durch Rituximab bei 36 % der Behandelten eine komplette Remission und bei allen anderen eine partielle Remission erreicht werden [48]. Im direkten Vergleich zu Cyclophosphamid ergab sich keine Unterlegenheit. Aktuell wird in der REOVAS-Studie (NCT02807103) an geplant 109 Patienten die Wirksamkeit von Rituximab zur Remissionsinduktion bei der EGPA untersucht.

Während Rituximab bei Großgefäßvaskulitiden trotz zweier positiver Fallberichte keinen Stellenwert besitzt, kann es mit guter Erfolgsaussicht (off Label) zur Therapie einer therapierefraktären *kryoglobulinämischen Vaskulitis* (CV) gegeben werden. In einer randomisiert kontrollierten Studie waren 10 bzw. 6 von 12 CV-Patienten 6 bzw. 12 Monate nach Rituximab-Gabe in Remission. Drei Patienten konnten im Rezidiv durch Rituximab erneut in Remission gebracht werden [41].

Vor einer Therapie mit Rituximab muss eine Hepatitis-B-Infektion ausgeschlossen werden, da es unter der Behandlung zu einer erhöhten Reaktivierungsrate kommen kann. An Nebenwirkungen sind eine substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie, anaphylaktische Infusionsreaktionen und mit sehr geringem, aber folgeschwerem Risiko eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) möglich. Da das Impfansprechen unter Rituximab reduziert ist, sollte noch vor Therapiebeginn eine Aktualisierung des Impfstatus erfolgen. Im Gegensatz zu anderen Indikationen wird bei der GPA zudem eine Cotrimoxazol-Prophylaxe unter Rituximab empfohlen.

Interleukin-6-Inhibitoren

Zusammen mit weiteren Zytokinen (u.a. IL-1, TNF- α , IL-23, IL-21) steuert IL-6 die Differenzierung von naiven T-Helferzellen zu autoimmunologisch aktiven Th17-Zellen [6]. Durch eine IL-6-Blockade kommt es einerseits zur Hemmung von proinflammatorischen Effekten, andererseits wirkt die IL-6-Blockade auch direkt durch eine Aktivierung regulatorischer T-Zellen dem Entzündungsprozess entgegen [11]. Mit Tocilizumab (RoActemra®) steht ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die α -Kette des löslichen sowie membrangebundenen IL-6-Rezeptors zur Verfügung.

Der Antikörper kann als Infusion (8 mg/kg alle 4 Wochen) oder subkutan (162 mg/Woche) verabreicht werden. 2009 erfolgte die Zulassung zur Therapie der rheumatoiden Arthritis und 2017 die Zulassung zur subkutanen Behandlung der Riesenzellarteriitis, nachdem im Vorfeld mehrere Studien die Effektivität von Tocilizumab zur Therapie der RZA gezeigt hatten. Villinger und Kollegen konnten in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie an 30 Patienten demonstrieren, dass die Gabe von Tocilizumab zusätzlich zu GC im Vergleich zur alleinigen GC-Therapie bei RZA-Patienten nach 12 Wochen zu signifikant höheren Remissionsraten (85 % vs. 40 %) führte [50]. Die Rezidivfreiheit im

ersten Jahr war zudem mit 85 % (vs. 20 %) im Tocilizumab-Arm höher bei reduzierter kumulativer GC-Dosis (43 mg/kg vs. 110 mg/kg).

Durch Stone und Kollegen konnte die Wirksamkeit der IL-6-Blockade in der GiACTA-Studie bestätigt werden [44]. Hierbei wurde an insgesamt 251 Patienten nachgewiesen, dass durch die zusätzliche Gabe von Tocilizumab (162 mg s.c. alle 1 oder 2 Wochen) zur GC-Therapie (Reduktion über 26 bzw. 52 Wochen) die GC-freien Remissionsraten in den Interventionsarmen mit 52 bis 56 % höher waren als in den Placebo-Armen (14–18 %).

In Summe war die Verträglichkeit in beiden Kollektiven ähnlich.

Tocilizumab wurde zwischenzeitlich in die Therapieempfehlungen der EULAR zum Management der RZA aufgenommen [13, 16]. Eine Studie zur RZA mit Sirukumab, einem weiteren Anti-IL-6-Antikörper, wurde noch während der Rekrutierungsphase aus Vertriebsgründen beendet. Die Zulassungsstudie für den humanen IL-6-Rezeptorblocker Sarilumab zur RZA-Therapie hat Ende 2018 begonnen (NCT03600805).

Für die *Takayasu-Arteriitis* kann Tocilizumab in Europa und den USA nur off Label eingesetzt werden. In Japan besteht eine Zulassung für diese Indikation. In der randomisiert kontrollierten TAKT-Studie wurde unter Tocilizumab (162 mg s.c./Woche) im Vergleich zur alleinigen GC-Therapie eine verlängerte Remissionsdauer beschrieben. Das Signifikanzniveau wurde hier knapp verpasst [33]. In einer retrospektiven Multicenterstudie mit zusammen 46 TAK-Patienten konnte unter Tocilizumab (8 mg/kg/Monat i.v.) eine signifikante Reduktion der GC-Dosen und ein verringertes Rezidivrisiko demonstriert werden [30]. Offen bleibt weiterhin die optimale Dauer der Tocilizumab-Therapie. Langzeit- und Deeskalationsstudien fehlen bisher. Erwähnenswert bleibt zudem die Tatsache, dass durch die Hemmung des IL-6-Wegs die CRP-Induktion gehemmt wird, sodass dieser Entzündungswert unter der Anti-IL-6-Therapie trotz gegebenenfalls fortbestehen-

Tab. 3. Übersicht zu Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF- α -)Blockern

TNF- α -Blocker	Molekül	Applikation	Dosierung (z.B. bei rheumatoider Arthritis)
Infliximab	Chimärer monoklonaler Antikörper mit murinem Fab-Anteil	Intravenös	3–5 mg/kg in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen
Adalimumab	Humaner monoklonaler Antikörper	Subkutan	40 mg alle 2 Wochen
Golimumab (Simponi®)	Humaner monoklonaler Antikörper	Subkutan	50 mg alle 4 Wochen
Etanercept	Fusionsprotein aus einem IgG1-Fc-Fragment und TNF-Rezeptor	Subkutan	50 mg pro Woche oder 2-mal 25 mg pro Woche
Certolizumab (Cimzia®)	PEGyliertes Fab-Fragment, Fc-frei	Subkutan	400 mg Woche 0, 2, 4, dann 200 mg alle 2 Wochen

der Gefäßwandentzündung nicht mehr interpretiert werden kann.

An potenziellen Nebenwirkungen sind unter Tocilizumab neben einem erhöhten Risiko für Infektionen auch eine Leukozyto- und Thrombozytopenie sowie ein Anstieg der Transaminasen und Cholesterinwerte möglich. Bei Patienten mit Divertikulitis-Anamnese oder stattgehabter Perforation im Gastrointestinaltrakt sollte Tocilizumab bei erhöhtem Perforationsrisiko nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) wird als immunmodulierendes, proinflammatorisches Zytokin hauptsächlich durch Makrophagen gebildet. TNF- α bindet über spezifische Rezeptoren an der Oberfläche von Zielzellen und kann zur Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptosehemmung und zur Ausschüttung weiterer Zytokine führen. Mit dem monoklonalen Antikörper Infliximab stand 1999 der erste TNF- α -Blocker kommerziell zur Verfügung. In den folgenden Jahren kamen Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Etanercept hinzu (Tab. 3). TNF- α -Blocker kommen heute unter anderem bei der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, den Spondyloarthritis sowie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen routinemäßig im Rahmen ihrer jeweiligen Zulassungen zum Einsatz. Mittlerweile stehen für Infliximab, Etanercept und seit Oktober 2018 auch für Adalimumab Biosimilars zur Verfügung. Vor Therapiebeginn müssen demyelinisierende Erkrankungen sowie eine Tuberkulose aktiv ausgeschlossen werden, da TNF- α -Blocker die Reaktivierung einer Tuberkulose begünstigen. An potenziellen Nebenwirkungen besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, vor allem für die Atemwege. Zudem ist das Auftreten von nicht Melanom-artigen Hauttumoren geringfügig erhöht.

In Temporalarterienbiopsien von Patienten mit einer Großgefäßvaskulitis konnte man erhöhte TNF- α -Spiegel nachweisen [52], weswegen eine TNF- α -Blockade zur Therapie der RZA zunächst vielversprechend schien. Die Ergebnisse mehrerer randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien waren in Bezug auf die Wirksamkeit von TNF- α -Blockern bei der Riesenzellarteriitis jedoch enttäuschend [18, 28, 40], sodass TNF- α -Blocker bei der Riesenzellarteriitis keine Indikation haben.

Anders stellt sich die Situation bei der *Takayasu-Arteriitis* dar. So konnte bei 120 therapierefraktären TAK-Patienten durch TNF- α -Blocker (80 % Infliximab, 20 % Adalimumab oder Etanercept) ein Ansprechen in 80 % der Fälle erreicht werden, in 40 % konnte die GC-Dosis reduziert oder das GC ganz abgesetzt werden [3]. Im Vergleich zu DMARDs zeigte eine Multicenterstudie bei insgesamt 49 Patienten mit TAK für TNF- α -Blocker als auch IL-6-Blocker eine 3-Jahres-Rezidivfreiheit von 90 % vs. 60 %

bei DMARD-behandelten Patienten [29]. TNF- α -Blocker behandelte TAK-Patienten entwickelten in einer norwegischen Studie nach zwei Jahren Anti-TNF- α -Therapie nur in 10 % neue Gefäßläsionen im Vergleich zu 40 % bei DMARD-behandelten Patienten und 92 % unter einer Prednisolon-Monotherapie [9]. Letztlich kann analog der aktuellen Studienlage und den Empfehlungen der EULAR von 2019 [13] trotz fehlender Zulassung eine Therapie mit TNF- α -Blockern insbesondere bei therapierefraktären TAK-Patienten empfohlen werden.

Zu TNF- α -Blockern bei AAV gibt es mehrere Fall- bzw. Open-Label-Studien bei vor allem therapierefraktären Patienten. Die Studiensituation ist hier insgesamt uneinheitlich, obwohl einige Arbeiten durchaus einen positiven Effekt der TNF- α -Blocker zeigten [25, 45]. In der einzigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zu TNF- α -Blockern bei AAV konnte allerdings kein Vorteil unter Etanercept bei GPA-Patienten erkannt werden [8]. TNF- α -Blocker konnten sich in der Therapie von Kleingefäßvaskulitiden nicht etablieren.

In einer von der EULAR herausgegebenen Leitlinie wird für den *Morbus Behçet*, einer Vaskulitis variabler Gefäßgröße, explizit der Einsatz von TNF- α -Blockern empfohlen [12]. Indikationen für TNF- α -Blocker sind unter anderem eine schwerwiegende Beteiligung des Nervensystems, die posteriore Uveitis oder eine therapierefraktäre gastrointestinale Beteiligung. Dass in diesen Situationen TNF- α -Blocker effektiv sind, wurde beispielsweise in einer Multicenterstudie an 124 Patienten mit schwerer oder refraktärer Behçet-Erkrankung nachgewiesen [49]. Mehr als 90 % der behandelten Patienten sprachen auf die Therapie mit TNF- α -Blockern (meist Infliximab oder Adalimumab) an. Die behandelten Patienten hatten signifikant weniger Rückfälle bei signifikanter Reduktion der GC-Dosen.

Abatacept

T-Lymphozyten werden über antigenpräsentierende Zellen (APC) aktiviert. Hierfür ist unter anderem eine Kostimulation über das Oberflächenmolekül CD80/86 auf der APC und CD28 auf den T-Lymphozyten notwendig. Abatacept (Orencia®, ein Fusionsprotein aus der Fc-Region von IgG1 und der extrazellulären Domäne von humanem CTLA-4) hemmt diese Kostimulation und damit die T-Zell-Aktivierung selektiv durch Bindung an CD80/86.

Zugelassen ist Abatacept in Kombination mit MTX bei der rheumatoiden Arthritis und als Monotherapie bei der Psoriasis-Arthritis. Abatacept steht als Infusion und Fertigspritze zur Verfügung und wird intravenös mit 10 mg/kg pro Infusion (nach Aufsättigung alle vier Wochen) oder subkutan mit 125 mg/Woche verabreicht.

Bezüglich der Nebenwirkungen entsprechen diese in etwa denen der TNF- α -Blocker, das Infektionsrisiko scheint unter Abatacept jedoch etwas geringer zu sein.

Durch eine Placebo-kontrollierte Multicenterstudie konnte an 41 RZA-Patienten gezeigt werden, dass im Vergleich zur GC-Monotherapie durch die zusätzliche Gabe von Abatacept (10 mg/kg i. v. Tag 1, 15, 29, Woche 8) die Remissionsdauer von 3,9 auf 9,9 Monate verlängert werden kann [22]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte bei 34 *Takayasu*-Patienten mit demselben Therapieschema hingegen keine verlängerte Remissionsdauer feststellen [23]. Bei AAV wurde Abatacept ebenfalls untersucht. Bei nicht organbedrohlichen Rezidiven einer GPA (sog. Minor-Rezidive) konnte in einer Pilotstudie an 20 GPA-Patienten gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Abatacept (125 mg s. c. pro Woche) zur Standardtherapie zu hohen Remissionsraten führt. Bei 80 % der Patienten kam es nach 1,9 Monaten zur kompletten Remission, und bei 73 % der Patienten konnten die GC vollständig ausgeschlichen werden [24]. Inwieweit sich diese Ergebnisse bei einer höheren Patientenzahl bestätigen lässt, wird aktuell in einer Multicenterstudie (NCT 02108860) an geplant 150 Patienten untersucht. Abatacept ist weder für die RZA noch für die AAV zugelassen.

Ustekinumab

Der humane Anti-IL-12/23-Antikörper Ustekinumab (Stelara®) wurde 2009 zur Therapie der Plaque-Psoriasis zugelassen und hat 2013 bzw. 2016 eine Indikationserweiterung für die Psoriasis-Arthritis und den Morbus Crohn erhalten. Durch eine Bindung der p40-Untereinheit der Interleukine 12 und 23 hat Ustekinumab sowohl auf die Th1- als auch Th17-assoziierte Entzündungsaktivität einen hemmenden Einfluss. Dass beide Zellreihen in der Pathogenese der RZA eine Rolle spielen, wurde bereits weiter oben skizziert.

Conway et al. [4] untersuchten in einer Open-Label-Studie die Effektivität von Ustekinumab (90 mg s. c. in Woche 0, 4, dann alle 12 Wochen) bei 25 RZA-Patienten, die trotz mindestens einem GC-sparenden Basistherapeutikum therapierefraktär waren. Nach 52 Wochen konnte die mittlere Prednisolon-Dosis von 20 auf 5 mg reduziert werden, bei sechs Patienten konnte die GC-Therapie beendet werden und acht Patienten konnten eine begleitende Immunsuppression absetzen. Unter Ustekinumab kam es bei keinem Patienten zu einem Krankheitsrezidiv. Bei drei Patienten, die Ustekinumab während der Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beendeten, kam es hingegen nach vier bzw. fünf Monaten zu einem RZA-Rezidiv.

Ustekinumab stellt daher einen hoffnungsvollen Kandidaten bei der Therapie der RZA dar. Aktuell wird Usteki-

numab in weiteren Phase-I/II-Studien zur Therapie von Krankheitsrezidiven (NCT 03711448) bzw. zur Primärtherapie bei RZA-Patienten (NCT 02955147) untersucht.

Interleukin-17-Inhibitoren

Secukinumab (Cosentyx®) war der erste verfügbare Anti-IL-17-Antikörper. Zwischenzeitlich sind mit Ixekizumab (Taltz®) und Brodalumab (Kyntheum®) zwei weitere IL-17-Antagonisten verfügbar. Eine Zulassung besteht für die Plaque-Psoriasis (alle drei Wirkstoffe), die Psoriasis-Arthritis (Secukinumab, Ixekizumab) und die ankylosierende Spondylitis (Secukinumab).

Pathophysiologisch spielen Th17-Zellen und IL-17 eine wichtige Rolle bei den Großgefäßvaskulitiden. In einem Fallbericht eines Patienten, der an einer RZA und gleichzeitig an einer Psoriasis-Arthritis erkrankt war, wurde unter Secukinumab bei beiden Erkrankungen eine anhaltende Remission beschrieben [38]. Ob eine IL-17-Blockade bei der Therapie der Riesenzellarteriitis einen Stellenwert haben könnte, soll in einer laufenden Phase-II-Studie an 50 geplanten Patienten mit Secukinumab untersucht werden (NCT 03765788).

Unter der Therapie mit IL-17-Antagonisten besteht ein erhöhtes Risiko für Candida-Infektionen und für Exazerbationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Anakinra

Der humane monoklonale Antikörper *Anakinra* (Kineret®) blockiert den IL-1-Rezeptor und unterbindet dadurch die zahlreichen IL-1-vermittelten proinflammatorischen Effekte. Anakinra (100 mg täglich s. c.) ist in Kombination mit MTX für die rheumatoide Arthritis sowie in Monotherapie für die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) und den Morbus Still zugelassen. Wie Ly und Kollegen an drei Patienten zeigen konnten, kann mit Anakinra bei RZA-Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung möglicherweise ein klinisches und laborchemisches Ansprechen erreicht werden [26]. Nach Beendigung der Therapie wurde in dieser Arbeit [26] allerdings auch bei zumindest einem Patienten ein hohes Rezidivrisiko beschrieben. Eine französische Studie, deren Autoren den Effekt von Anakinra (100 mg/Tag, Woche 1 bis 16) bei 70 RZA-Patienten untersuchen wollen, ist geplant (NCT 02902731).

JAK-Inhibitoren

JAK-Inhibitoren wirken über eine Hemmung der intrazellulären, Zytokin-getriggerten Weiterleitung von Entzündungssignalen. Normalerweise kommt es nach Bindung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-2 oder IL-6) an spezifischen Oberflächenrezeptoren zu einer intrazellulären Aktivierung von Januskinasen (JAKs); diese wiederum binden und aktivieren sogenannte STATs (Signal trans-

ducers and activators of transcription), die im Zellkern zur Transkription entzündungsassoziierter Gene führen. Im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern, die selektiv nur einen Signalweg blockieren, wirken JAK-Inhibitoren hemmend auf gleich mehrere Signalkaskaden. Der JAK-1/2-Inhibitor Baricitinib (Olumiant®, 1-mal 4 mg/Tag, oral) ist zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Für Tofacitinib (Xeljanz®, 2-mal 5 mg/Tag, oral) besteht zudem eine Zulassung für die Psoriasis-Arthritis und die Colitis ulcerosa (initiale Dosis 2-mal 10 mg/Tag). In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Tofacitinib (ein JAK-1/3-Inhibitor) zu einer Suppression von Th1-Zellen sowie ihrer Zytokine in entzündeten Gefäßen führt [56]. Aktuell wird in einer Phase-II-Open-Label-Pilotstudie (NCT03026504) die Effektivität von Baricitinib bei RZA-Patienten im Rezidiv untersucht. Auch Upadacitinib, ein JAK-1-Hemmer, wird in einer Phase-III-Studie zur RZA-Therapie untersucht (NCT03725202). An Nebenwirkungen sei hier insbesondere auf ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Herpesviren, hämatologische Veränderungen (Lympho-/Neutropenien, Anämie), einen Anstieg der Leberenzyme sowie der Lipide hingewiesen. In hohen Dosen (2-mal 10 mg) wurde für Tofacitinib ein erhöhtes Lungenembolie-Risiko beschrieben. Vor Therapiebeginn muss eine Tuberkulose ausgeschlossen werden.

C5-Komplementblockade

Ein neuer Weg zur GC-freien Induktionstherapie wird durch C5-Rezeptorantagonisten eröffnet. Der Komplementfaktor C5a und der C5a-Rezeptor spielen in der Pathogenese der AAV eine zentrale Rolle. C5a führt nach Bindung an einen neutrophilen Granulozyten zur Aktivierung mit Ausschüttung von Proteinase und freien Radikalen, zu einer erhöhten Migration der Neutrophilen sowie zu einer Permeabilitätssteigerung am Gefäßendothel. Bei 67 Patienten, die den C5-Komplementblocker Avacopan als Begleittherapie zu Cyclophosphamid oder Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden erhielten, konnte eine deutliche Reduktion der zur Remission nötigen GC-Dosis ermöglicht werden [19]. Die laufende ADVOCATE-Studie (NCT02401412) wird mehr Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit von Avacopan bringen. Mit IFX-1 wird aktuell zudem in einer Phase-II-Studie (NCT03712345) ein monoklonaler Antikörper gegen C5a bei dieser Indikation untersucht.

Interleukin-5-Inhibitoren

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom) gehört zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Eosinophile Granulozyten sind bei dieser Kleingefäßvaskulitis die führenden Effektorzellen. Da IL-5 ein zentraler Faktor für die Zellreifung, Proliferation und Differenzierung der eosinophilen Granulozyten darstellt,

sind die IL-5-Spiegel bei EGPA-Patienten deutlich erhöht [14].

Als Zusatztherapie beim schweren therapierefraktären eosinophilen Asthma bronchiale sind die humanisierten monoklonalen Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab (Nucala®, 100 mg s. c. alle vier Wochen) und Benralizumab (Fasenra®, 30 mg in Woche 0, 4, 8, dann alle acht Wochen) zugelassen. Dass die IL-5-Blockade auch bei EGPA-Patienten erfolgreich sein kann, konnten die Autoren der MIRRA-Studie darlegen. In dieser 52-wöchigen Multicenterstudie zeigten 28 % der EGPA-Patienten unter Mepolizumab (300 mg s. c. alle vier Wochen) über mindestens 24 Wochen eine Remission gegenüber nur 3 % im Placebo-Arm bei reduziertem Rezidivrisiko und geringerem GC-Bedarf [51]. Dennoch konnten 47 % der Probanden trotz Mepolizumab keine Remission erreichen (vs. 81 % im Placebo-Arm). In den USA erfolgte Ende 2017 die FDA-Zulassung von Mepolizumab für die Therapie der EGPA. Aktuell wird in einer Phase-II-Studie (NCT03010436) der Anti-IL-5-Antikörper Benralizumab (im direkten Vergleich zu Mepolizumab) bei der EGPA untersucht.

An relevanten Nebenwirkungen der IL-5-Hemmer sind Kopfschmerzen, Infektionen und Lokalreaktionen der Haut sowie Ekzeme zu nennen.

Zusammenfassung und Ausblick

Durch Biologika konnten in der jüngeren Vergangenheit große Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit Vaskulitiden erreicht werden. Sowohl Tocilizumab zur Therapie der Riesenzellerarteriitis als auch Rituximab für die GPA und MPA sind mittlerweile in den Leitlinien verankert. Alle anderen hier beschriebenen Substanzen können trotz Erfolg versprechender Wirkung nur außerhalb der Zulassung verordnet werden und bleiben vor allem therapierefraktären Fällen vorbehalten. In Zukunft kann durch neue Substanzen und aktuelle Studien mit neuen Optionen zur Therapie von Vaskulitiden gerechnet werden.

Interessenkonflikterklärung

MH hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten von: Novartis. MH hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Amgen.

BH hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten von: Roche, GSK, Chugai. BH hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Roche, Chugai, BMS, Pfizer.

Biologics in vasculitis

Vasculitis is a rare inflammatory vascular disease that, if left untreated, may be associated with high mortality. Fast diagnosis and effective therapy are therefore crucial. In the past, the use of glucocorticoids as well as immunosuppressive agents markedly reduced disease-related mortality. However, a relatively high risk of therapy-associated side effects remains problematic. Refractory disease courses as well as relapses represent further challenges. Through a deeper understanding of



Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich ist Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie der medius Klinik Kirchheim und Koordinator des Vaskulitiszentrums Süd. Er ist unter anderem Koordinator der Leitliniengruppe „Großgefäßvaskulitiden“ der DGRh, Hauptautor der EULAR-Empfehlungen zum Management der Großgefäßvaskulitiden sowie Co-Autor der S1-Leitlinie für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden der DGRh.



Dr. med. Hartmut Mahrhofer ist Rheumatologe und Oberarzt in der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie in der medius Klinik Kirchheim.

the pathophysiology of vasculitis and the targeted use of new substances significant progress was achieved in terms of remission rates, therapy tolerance and remission duration. The present review article presents the current state of therapy of vasculitis with particular attention to biologic therapy.

Key words: vasculitis, immunosuppressiva, anti-TNF-alpha, rituximab, IL-6 inhibitors, IL-17 inhibitors, JAK-inhibitors

Literatur

- Adizze T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, et al. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. *Int J Clin Pract* 2012;66:906–9.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865–71.
- Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:7–15.
- Conway R, O'Neill L, Gallagher P, McCarthy GM, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:523–8.
- De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:136–8.
- Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121:906–15.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–94.
- Group WsGETWR. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–61.
- Gudbrandsson B, Molberg Ø, Palm Ø. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis: an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:99.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.
- Haruta H, Ohguro N, Fujimoto M, Hohki S, et al. Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only Th17 but also interferon-γ retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T-cells in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3264–71.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77:808–18.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2019; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. [Epub ahead of print]
- Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:121–31.
- Hellmich B. ANCA-associated vasculitides: State of the art. *Z Rheumatol* 2019 Apr 26; doi: 10.1007/s00393-019-0632-9.
- Hellmich B. SP0192 Update of the EULAR recommendations large vessel vasculitis management. *Ann Rheum Dis* 2019;78:60.
- Henes JC, Mueller M, Pfannenberger C, Kanz L, et al. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S43–8.
- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621–30.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–67.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2017;69:837–45.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2017;69:846–53.
- Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1376–9.
- Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Spabuli G, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3307–14.
- Ly K-H, Stirnemann J, Liozon E, Michel M, et al. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:76–8.
- Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789–97.
- Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, López-Longo J, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625–30.
- Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, Mirault T, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation* 2015;132:1693–700.
- Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, Soriano A, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *Autoimmun* 2018;91:55–60.
- Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396–401.
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72:1011–7.
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018;77:348–54.
- Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdskina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. *Joint Bone Spine* 2016;83:81–4.
- Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (Suppl. 51):S94–104.
- Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, et al. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:885–94.

37. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93–9.
38. Rotar Z, Tomšić M, Hocevar A. Secukinumab for the maintenance of glucocorticoid-free remission in a patient with giant cell arteritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2018;57:934–6.
39. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, et al. [S1 guidelines: Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol* 2017;76:77–104.
40. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2074–81.
41. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:835–42.
42. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417–27.
43. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
44. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.
45. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–54.
46. Terrades-Garcia N, Cid MC. Pathogenesis of giant-cell arteritis: how targeted therapies are influencing our understanding of the mechanisms involved. *Rheumatology* 2018;57:ii51–62.
47. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.
48. Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: A 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:1556–63.
49. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun* 2015;62:67–74.
50. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:1921–7.
51. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.
52. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1994;121:484–91.
53. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-γ and IL-17 – The two faces of T cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:43–9.
54. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JWC. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2011;79:599–612.
55. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–94.
56. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, Tian L, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis. *Circulation* 2018;137:1934–48.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Diabetes mellitus Typ 2: Paradigmenwechsel in der Arzneimitteltherapie

Biosimilars: Rückblick, aktueller Stand und Perspektiven



Biologika bei Vaskulitiden

Fragen zum Thema

1. Bei welcher Erkrankung handelt es sich um eine Kleingefäßvaskulitis?

- A. Riesenzellarteriitis (RZA)
- B. Kawasaki-Syndrom
- C. Takayasu-Arteriitis (TAK)
- D. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)

2. Diagnosesicherung. Welche Aussage ist falsch?

- A. Die Histologie ist bei den meisten Vaskulitiden der diagnostische Goldstandard.
- B. Durch immer besser werdende bildgebende Verfahren und optimierte Laborparameter kann in vielen Fällen auf die Biopsie verzichtet werden
- C. Ein Hörsturz ist ein typisches Symptom bei Großgefäßvaskulitiden
- D. Eine Vaskulitis kann sich als akuter Notfall erstmanifestieren

3. Pathologie der Riesenzellarteriitis. Welche Aussage ist falsch?

- A. Der Entzündungsprozess bei Großgefäßvaskulitiden ist überwiegend T-Zell getriggert
- B. Über eine Interferon- γ -Sekretion aktivieren Th1-Zellen Makrophagen zur Riesenzell- und Granulombildung
- C. Th17-Zellen sind unter anderem über die Bildung der Zytokine IL-17A, IL-21 und IL-22 maßgeblich für die systemische Entzündung mit Allgemeinsymptomen und Polymyalgie-Beschwerden verantwortlich
- D. Th17-Zellen sind zudem für die Intimahyperplasie der Gefäße verantwortlich

4. Therapie von Vaskulitiden. Was ist falsch?

- A. Glucocorticoide werden bei praktisch allen Vaskulitiden in der Initialphase genutzt
- B. DMARDs (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) kommen in der Remissionsinduktion zum Einsatz
- C. Cyclophosphamid sollte vor allem bei Vaskulitiden eingesetzt werden, die auf die Haut begrenzt sind
- D. Basistherapeutika können die krankheitsbedingte Mortalität senken

5. Leitlinienempfehlungen der EULAR (European League against Rheumatism) zur Riesenzell- und Takayasu-Arteriitis. Welche Aussage ist falsch?

- A. Bei Erstdiagnose empfiehlt die EULAR eine Glucocorticoid-Therapie mit täglich 40 bis 60 mg Prednison-äquivalent
- B. Nach klinischer Besserung und Normalisierung der Entzündungswerte im Labor soll eine Dosisreduktion der Glucocorticoide mit einer Zieldosis von 15 bis 20 mg/Tag nach 2 bis 3 Monaten erfolgen
- C. Bei der Takayasu-Arteriitis wird eine initiale Glucocorticoid-Monotherapie von der EULAR empfohlen
- D. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für Glucocorticoid-assoziierte Erkrankungen wird sowohl bei Riesenzell- als auch bei Takayasu-Arteriitis der initiale Einsatz einer additiven immunsuppressiven Therapie nahegelegt

6. Rituximab. Was ist falsch?

- A. Rituximab ist zugelassen zur Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und zur Therapie der mikroskopischen Polyangiitis (MPA)
- B. In der deutschen S1-Leitlinie wird Rituximab zur Induktionstherapie einer organbedrohlichen ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) als zweite Wahl nach Cyclophosphamid empfohlen
- C. Rituximab zeigte in Studien oder Fallberichten auch eine Wirksamkeit bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis und kryoglobulinämischer Vaskulitis (CV)
- D. Bei Großgefäßvaskulitiden besitzt Rituximab keinen Stellenwert

7. Interleukin-6-Inhibitoren. Welche Aussage ist falsch?

- A. Interleukin 6 steuert die Differenzierung von naiven T-Helferzellen. Die Blockade von Interleukin 6 hemmt proinflammatorische Effekte
- B. Tocilizumab ist zugelassen zur Therapie der Riesenzellarteriitis
- C. Tocilizumab ist zugelassen zur Therapie der Takayasu-Arteriitis
- D. Unter Tocilizumab-Therapie kann der CRP-Wert als Entzündungsmarker nicht mehr verlässlich interpretiert werden

**8. Tumornekrosefaktor-(TNF-)-alpha-Inhibitoren.
Welche Aussage ist falsch?**

- A. TNF- α -Inhibitoren werden häufig off Label bei Großgefäßvaskulitiden eingesetzt, da bei Patienten mit Großgefäßvaskulitiden erhöhte TNF- α -Werte beobachtet werden können
- B. Eine Therapie mit TNF- α -Inhibitoren kann bei Patienten mit Takayasu-Arteriitis im Rezidiv empfohlen werden
- C. Unter TNF- α -Inhibitoren besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko
- D. Die EULAR empfiehlt bei bestimmten Krankheitsmanifestationen den Einsatz von TNF- α -Inhibitoren bei Morbus Behçet

9. Welche Antwort ist richtig? Abatacept ...

- A. hemmt die T-Zell-Aktivierung durch Blockade des IL-1-Rezeptors.
- B. zeigte in Studien eine Wirksamkeit bei der Riesenzellarteriitis und der Granulomatose mit Polyangiitis
- C. ist unter anderem zugelassen zur Therapie des Morbus Crohn
- D. zeigte in Studien eine verlängerte Remissionsdauer bei Takayasu-Patienten

10. Welche Aussage ist falsch? Ustekinumab ...

- A. ist ein Anti-IL-12/23-Antikörper
- B. ist zugelassen zur Therapie der Psoriasis-Arthritis
- C. zeigte eine Wirksamkeit in einer doppelblinden Studie bei der Takayasu-Arteriitis
- D. wird in klinischen Studien als Therapieoption bei der Riesenzellarteriitis untersucht



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum 15. November 2019 beantworten
unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 12/2019

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/334; 1.1.2019–15.1.2020) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

