

ERFOLGREICHE BEHANDLUNG EINER GRANULOMATOSE (GPA) MIT POLYANGIITIS MIT NIEREN- UND LUNGENBETEILIGUNG SOWIE MYOGENER KOMPONENTE MIT PROLONGIERTEM HEILUNGSVERLAUF

Anamnese: Im August 2019 erfolgte die stationäre Aufnahme einer 77-jährigen Patientin mit seit 5 Wochen bestehender Leistungsinsuffizienz, proximal betonten Myalgien, subfebrilen Temperaturen bis max. 38°C und Z. n. Parazentese des linken Ohres bei plötzlichem Hörverlust Anfang August 2019. Laborchemisch fielen erhöhte Infektparameter (CRP 160mg/l, BSG 46mm/1.h) auf, die Nierenretentionsparameter lagen im Normbereich. Es erfolgte die Diagnosestellung einer Polymyalgia rheumatica vom Schulter- und Beckengürteltyp ohne Temporalarterienbeteiligung und die Therapieeinleitung mit systemischen Glukokortikoiden in abtrepender Dosierung mit initial gutem Effekt. Die Pat. drängte auf Entlassung. Fünf Tage später kam es zur Wiederaufnahme der Patientin. Unter Dosisreduktion der täglichen Pred.-Th. kam es zu einer erneuten Exazerbation der initialen Symptomatik (mittlerweile Ganzkörperschmerz, ausgeprägte Inappetenz).

Vorerkrankungen: Diabetes mellitus Typ II, Restless-legs-Syndrom, Z.n. Mammakarzinom mit Mastektomie links vor Jahren

Familienanamnese: Die Enkeltochter einer Cousine sei mit 25 Jahren auch an einer GPA mit Nierenbeteiligung erkrankt und habe in Süddeutschland eine simultane Therapie mit Cyclophosphamid und Rituximab erhalten.

Sozialanamnese: bisher komplett selbstständig lebend, überdurchschnittlich stabiler familiärer Zusammenhalt

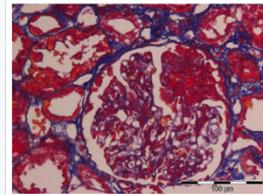


Abb. 1

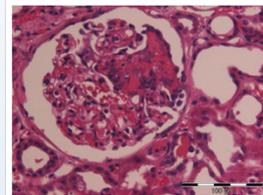


Abb. 2

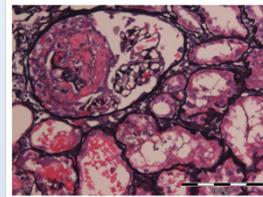


Abb. 3

Hintergrundinformationen:

Die Granulomatose mit Polyangiitis ist die häufigste ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitis in Europa (8-10 Neuerkrankungen pro Jahr pro 1 Mio Einwohner). Es besteht eine große Variationsbreite, die von den befallenen Organen und dem Krankheitsstadium abhängt.

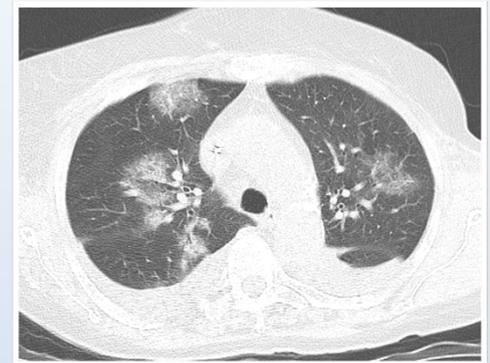


Abb. 4

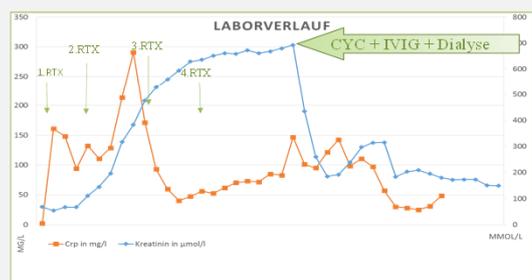
Bildveröffentlichung mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie der



Behandlungsverlauf: Laborchemisch zeigte sich eine Leukozytose, mikrozytäre hypochrome Anämie, Thrombozytose, Hyponatriämie, erhöhte Entzündungsaktivität (CRP 132,2mg/l) und ansteigende Nierenretentionsparameter (Krea 111µmol/l, GFR 42 ml/min). Abdomensonographisch und konventionell radiologisch war zum Aufnahmezeitpunkt kein Infektfokus zu objektivieren. Echokardiographisch wurde eine hypertensive HK, leichte MI, TI und beginnende pulmonale Hypertonie (PAPs ca. 37mmHg plus ZVD) beschrieben. Es erfolgte der weitgehende Ausschluss eines paramalignen Syndroms mittels ÖGD (Antrungastritis) und Coloskopie (unauffälliger Befund). Unter zunächst Annahme eines PMR-Rezidivs erfolgte die erneute Dosiserhöhung auf 50mg Prednisolon/Tag.

Hierunter war erst ein mäßiger Abfall der Entzündungsparameter zu verzeichnen, jedoch kam es dann zu einem progredienten Anstieg der Nierenretentionsparameter, zu einer Hämaturie und einer starken Proteinurie. Im U-Status war ein nitritpositiver Harnwegsinfekt festzustellen (Einleitung einer antibiotischen Therapie mit Tazobac i.v.). Im autoimmunologischen Laborscreening fiel eine hochtitrige Positivität für AK geg. PR3 (>177, NB <3) auf, aber kein Komplementverbrauch. Im Nierenbiopiat wurde das Bild einer schweren diffusen extrakapillär proliferativen GN (16/21 Glomeruli befallen) vom Pauci-Immuntyp mit leichter begleitender tubulo-interstitiellen Nephritis und akutem Tubulusschaden beschrieben (Abb. 1-3). Wir stellten die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehem. Mb. Wegener) mit schwerer Nierenbeteiligung und die Pat. erhielt unverzüglich hochdosiert Methylprednisolon (1g/Tag über 3Tage) und außerdem 4 Gaben Rituximab 700mg im wöchentlichen Abstand. Dennoch kam es zu ansteigenden Kreatinin-Werten, zunehmender Anasarca und Dyspnoe, einem erheblichen Eiweißmangel und Katabolie. CT-morphologisch zeigten sich im Vgl. zur Aufnahmesituation nun noch pulmonal diffuse granulomatöse Infiltrate (s. Abb. 4). In patientengeteilter Entscheidung begannen wir eine Akut-Citrat-Dialyse (1 ½ Zyklen, davon ½ Zyklus mit zytokinabsorbierender Cytosorb-Kapsel). Bei nach nun 4 x RTX – Gabe nicht erkennbarer Induktion einer Remission eskalierten wir mit zusätzlich Cyclophosphamid – Bolus-Therapien (4x je 750mg incl. Co-Medikation mit Prednisolon, Paracetamol und MESNA - entspricht Regeldosis abzüglich Alter und Niereninsuffizienz); zusätzlich Gabe von Immunglobulinen (IVIg) (IVIg-IgG: insgesamt 60mg über 3 Tage). Aufgrund der aggressiv-potenten immunsuppressiven Therapie erfolgte außerdem eine PCP-Prophylaxe 3x wöchentlich mit Cotrimoxazol. Zusätzlich wurden betseitig bds. Pleuraergüsse punktiert mit signifikanter Besserung der Dyspnoe. Bei rezidivierender Anämie bei über Wochen anhaltender entzündlicher Aktivität und unter Dialyse wurden insgesamt 10 Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Reaktive depressive Episoden machten eine psychologische Mitbetreuung erforderlich.

Nach 7 ½ Wochen stationärer Behandlung entließen wir die Patientin schließlich in stabilem Allgemeinzustand und mit gut rückläufigen Nierenretentionsparametern (Krea 146 mmol/l). Zukünftig wird ein Remissionserhalt mit MTX 15mg s.c. 1x/Woche und möglichst eine zügige Dosisabtrettung der täglichen Prednisolontherapie angestrebt.



Zusammenfassung:

Fulminant erst-manifeste Granulomatose mit Polyangiitis mit Befall von Muskeln, Niere, Lunge und wahrscheinlich auch HNO-Befall mit prolongiertem Heilungsverlauf

- Multimodale Therapie mit Rituximab 700mg 1x wöchentlich über 4 Wochen UND Cyclophosphamid 750mg 2-wöchentlich über 8 Wochen
- passagere Hochdosis-GK-Therapie
- Immunglobulingabe 3x à 20g
- Passagere Dialyse und Entlastungspunktionen der Pleura bds.
- Letzendliche Remission auch durch guten familiären Zusammenhalt, Motivation der Patientin mit Hilfe der Angehörigen und wohlnahe Therapie, die tägliche Angeh.-Besuche ermöglicht hat

Literatur:

1. Heitschkofer, H.-J. et al. (2014) Rheumatologie, Diagnostik-Klinik-Therapie, S.282ff
2. Lütgendorf, F., Schwabing, A. (2019), Neue Aspekte in der Therapie von Vaskulitiden. Kompendium 2019 – Rheumatologie, August 2019, 15. Jahrgang, S.33 ff.
3. Hellmich, B. (2019), ANCA-assoziierte Vaskulitiden, State of the Art, Zeitschrift für Rheumatologie 2019; 78:518-528
4. Holle, J., Moxig, F. (2019), Update on the Treatment of ANCA-associated Vasculitis, Akt Rheumatol 2019; 44:276-283