

Jahrgang 23

Nummer 12/2001

Systemische Vaskulitiden (A. Flückiger) 45
Primäre systemische Vaskulitiden sind selten; am wichtigsten ist die Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis). Die Behandlung mit Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva ist risikoreich und vergleichsweise wenig dokumentiert.

Übersicht

Systemische Vaskulitiden

A. Flückiger

Manuskript durchgesehen von F. Mahler, W. Pichler, R. Trüb & B. Wüthrich

Systemische Vaskulitiden sind meistens *Autoimmunkrankheiten*, bei denen entzündliche Veränderungen in der Wand von Blutgefäßen zu Stenosen, thrombotischen Verschlüssen, Aneurysmen, Dissektionen und Rupturen führen können. Je nach Art, Grösse und Lokalisation der betroffenen Gefäße findet sich ein breites, von harmlosen, selbstlimitierten bis zu fulminanten, lebensbedrohlichen Verlaufsformen reichendes Spektrum.

Einteilung

Die *primären systemischen Vaskulitiden* werden in erster Linie anhand von anatomisch-pathologischen Merkmalen, in zweiter Linie anhand von immunologischen Phänomenen eingeteilt, siehe Tabelle 1.¹ Als kleine Gefäße gelten Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Glomeruli.

Sekundäre Vaskulitiden werden bei Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, Goodpasture-Syndrom, entzündlichen Darmkrankheiten, Sarkoidose), bei Infektionskrankheiten (HIV-Infektion, viralen Hepatitiden, Lues, Tuberkulose, Aspergillose, Askariasis) und bei Neoplasien (Lymphom, myeloproliferativen Erkrankungen, Myxom) beobachtet. Unter Leukotrienrezeptor-Antagonisten – z.B. Zafirlukast (Accolate®) – sind Einzelfälle eines Churg-Strauss-Syndroms aufgetreten, möglicherweise im Zusammenhang mit einer raschen Reduktion der Steroiddosis. Sonst sind medikamentös bedingte Vaskulitiden fast immer auf die Haut begrenzt.

Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die wichtigsten Formen systemischer Vaskulitiden.

Diagnostische Grundlagen

Folgende Fragen sind zu beantworten: Handelt es sich um eine *primäre* Vaskulitis oder um eine andere Erkrankung, die eine Vaskulitis auslöst oder imitiert? Ist ein lebenswichtiges Organ bedroht? Welche Form einer Vaskulitis liegt vor?

Besondere Aufmerksamkeit muss auf die Nieren, die Atemwege, das Herz, den Gastrointestinaltrakt, das Nervensystem, die Augen, die Haut und den Bewegungsapparat gerichtet werden. Der Nachweis von *anti-neutrophilen Zytoplasma-Antikörpern* gegen Proteinase 3 (cANCA) oder gegen Myeloperoxidase (pANCA) vermittelt oft wertvolle Zusatzinformationen. Zum Ausschluss einer sekundären Vaskulitis sind weitere serologi-

Tabelle 1: Differentialdiagnose systemischer Vaskulitiden

Vaskulitis grosser Gefäße

- *Riesenzellarteriitis* (Arteriitis temporalis): Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste bei älteren Leuten
- *Takayasu-Arteriitis* (Aortenbogensyndrom): Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste, vorwiegend bei jungen Frauen

Vaskulitis mittelgrosser Gefäße

- *Polyarteriitis nodosa*: Nekrotisierende, nicht-granulomatöse Entzündung kleiner bis mittelgrosser Arterien
- *Morbus Kawasaki*: Akute fieberhafte Erkrankung mit Entzündung kleiner bis mittelgrosser Arterien, mukokutaner Entzündung und Lymphadenopathie

Vaskulitis kleiner Gefäße

a) ANCA-assoziierte Formen*

- *Wegener'sche Granulomatose*: Granulomatöse Entzündung der oberen Luftwege und nekrotisierende, granulomatöse Entzündung kleiner Gefäße
- *Churg-Strauss-Syndrom*: Nekrotisierende, granulomatöse, eosinophilenreiche Entzündung kleiner Gefäße und des perivaskulären Gewebes nach einer prodromalen Phase mit allergischen Symptomen
- *Mikroskopische Polyangiitis*: Nekrotisierende, nicht-granulomatöse Entzündung kleiner Gefäße

b) ANCA-negative Formen*

- *Schönlein-Henoch-Purpura*: Nicht-granulomatöse Entzündung kleiner Gefäße mit Nachweis von IgA-reichen Immunablagerungen in der Gefässwand
- *Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis*: Nicht-granulomatöse Entzündung kleiner Gefäße mit Nachweis von Kryoglobulin-Ablagerungen in der Gefässwand
- *Idiopathische Hypersensitivitäts-Vaskulitis*: Nicht-granulomatöse Entzündung kleiner Hautgefäße ohne systemische Manifestationen

* ANCA = «antineutrophil cytoplasmic antibodies»

sche Untersuchungen erforderlich. Bei Erwachsenen wird meistens eine histologische Diagnose angestrebt. Selbst gezielte Biopsien aus krankhaft veränderten Organen können jedoch falsch negativ ausfallen, da die entzündlichen Gefässveränderungen mehrheitlich fokal oder segmental auftreten.

Die Krankheitsaktivität kann am besten anhand der *klinischen Symptome*, der *morphologischen Veränderungen* und der *Funktionsstörung* betroffener Organe beurteilt werden. Die Abgrenzung eines Vaskulitisschubes von einer durch die immunsuppressive Therapie verursachte Infektion ist vor allem dann problematisch, wenn mikrobiologisch kein Erreger nachweisbar ist.

Riesenzellarteriitis und Takayasu-Arteriitis

Mit einer Inzidenz von etwa 18/100'000 ist die *Riesenzellarteriitis* die weitaus häufigste systemische Vaskulitis. Sie betrifft vorwiegend ältere Menschen und ist oft mit einer Polymyalgia rheumatica assoziiert. Wenn mindestens 3 von 5 Kriterien – Erkrankung im Alter von über 50 Jahren, neu aufgetretene Kopfschmerzen, abnorme Palpation der Temporalarterien, BSR von mindestens 50 mm/Minute, charakteristische histologische Veränderungen der Temporalarterien – erfüllt sind, so gilt die *Diagnose* einer Riesenzellarteriitis praktisch als gesichert. Die am meisten gefürchtete, wenn auch seltene Komplikation der Riesenzellarteriitis ist ein akuter irreversibler Visusverlust. In höchstens 10% der Fälle sind Hirn-, Extremitäten-, Lungen-, Darm- oder Koronararterien betroffen. Das Risiko, an einem thorakalen oder abdominalen Aortenaneurysma zu erkranken, ist deutlich erhöht.²

Bei hohem klinischem Verdacht sollte die *Behandlung* möglichst rasch beginnen. Die Biopsie der Temporalarterien ist auch nach einigen Tagen Steroidbehandlung noch aussagekräftig.³ Als Standardtherapie gilt die Verabreichung von *Prednison* (oder Prednison) in einer Initialdosis von 50 mg/Tag während 2 bis 4 Wochen, gefolgt von einer individuell unterschiedlich langen Dosisreduktionsphase und schliesslich einer möglichst niedrigdosierten Erhaltungstherapie.² Die Wirksamkeit der Behandlung lässt sich zuverlässiger an klinischen Symptomen als an der BSR oder dem C-reaktiven Protein messen. Nach 2 Jahren Behandlungszeit kann man versuchen, das Kortikosteroid ganz auszuschleichen, auch wenn dies in rund 50% der Fälle mit einem Rezidiv verbunden ist.³ Die Mehrzahl der Fachleute empfiehlt eine lebenslange Kortikosteroid-Therapie, wenn ein Rezidiv aufgetreten ist.

In Anbetracht der unerwünschten Wirkungen einer langfristigen Steroidtherapie wurde das steroidsparende Potential *anderer Immunsuppressiva* untersucht. In der bisher grössten Studie erhielten 33 Kranke mit einer neu diagnostizierten Riesenzellarteriitis neben Prednison während 2 Jahren doppelblind *Methotrexat* (einmal 10 mg/Woche per os) oder Placebo. Prednison wurde in beiden Gruppen so rasch wie möglich ausgeschlichen. Unter Methotrexat erlitten 7, unter Placebo 15 Personen ein Rezidiv. In der aktiv behandelten Gruppe betrug die mediane Dauer der Prednison-Therapie 29 Wochen, die mittlere kumulative Dosis 4187 mg; in der Placebogruppe waren es jedoch 94 Wochen und 5489 mg.⁴

Insgesamt gibt es jedoch noch nicht genügend Daten, als dass das eine oder andere Immunsuppressivum mit den Kortikosteroiden konkurrieren könnte. Die Verabreichung von Methotrexat kann erwogen werden, wenn eine chronische Kortikosteroid-Therapie kontraindiziert ist oder inakzeptable unerwünschte Wirkungen verursacht.

An der *Takayasu-Arteriitis* erkranken mehrheitlich junge Asiatinnen und Mexikanerinnen. Angiographisch und kernspintomographisch können Stenosen und Aneurysmen im Bereich der Aorta und ihrer kranialen, viszeralen und peripheren Äste nachgewiesen werden. Auch die Pulmonalarterien können betroffen sein. Schmerzen entlang der entzündeten Gefässe, abnorme Radialis- oder Karotispulse und weitere Symptome werden beobachtet. Die Behandlung entspricht im wesentlichen jener der Riesenzellarteriitis. Oft genügt jedoch das Kortikosteroid allein nicht, so dass ein zweites Immunsuppressivum – vorzugsweise Cyclophosphamid (Endoxan®) – dazugegeben werden muss.

Morbus Kawasaki

Der Morbus Kawasaki ist eine akute fieberhafte Erkrankung, die fast nur im Kleinkindesalter, am häufigsten in Japan und Korea, beobachtet wird. Die *Diagnose* lässt sich klinisch stellen, wenn ein Status febrilis während mindestens 5 Tagen besteht und zusätzlich 4 der folgenden 5 Kriterien erfüllt sind: nicht-eitrige, bilaterale Konjunktivitis; Cheilitis, Pharyngitis oder Glossitis; entzündliche palmoplantare Schwellung mit anschliessender Schuppenbildung; polymorphes, rumpfbetontes Exanthem; zervikale Lymphadenopathie. Ohne Behandlung kommt bei rund 25% der Kranken ein Befall der Koronararterien hinzu, charakteristischerweise in Form von echokardiographisch nachweisbaren Aneurysmen, die ein grosses Komplikationspotential (Ruptur, Dissektion, Thromboembolien) in sich bergen. Andere systemische Manifestationen sind sehr selten.⁵

Mit einer optimalen *Therapie*, die möglichst rasch begonnen werden soll, lässt sich die Mortalität von 2% auf weniger als 0,5% senken. *Immunglobulin G* (z.B. Endobulin® S/D) kann aufgrund seiner langen Halbwertszeit als Einmaldosis von 2 g pro kg Körpergewicht intravenös infundiert werden (Alternative: 0,4 g pro kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen). Bei raschem Einsatz kann so die Häufigkeit eines Koronarbefalles stark reduziert werden. Zusätzlich sollte zu Beginn, bis einige Tage über die Entfieberung hinaus, eine Tagesdosis von 80 bis 100 mg *Acetylsalicylsäure* pro kg Körpergewicht (verteilt auf vier Einzeldosen) gegeben werden. Diese Dosis wird anschliessend auf täglich 3 bis 5 mg/kg reduziert (Thromboembolie-Prophylaxe). Wenn echokardiographisch keine Aneurysmabildung nachgewiesen worden ist, kann die Acetylsalicylsäure nach 2 Monaten abgesetzt werden, andernfalls lebenslang weiter verabreicht.⁵ Rezidive sind selten.

Polyarteriitis nodosa und ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Auf 1 Million Personen erkranken jährlich nur etwa 7 an einer Polyarteriitis nodosa (PAN) und 10 bis 20 an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis, mit Bevorzugung des mittleren bis höheren Lebensalters. Obwohl die ANCA-assoziierten Vaskulitiden – Wegener'sche Granulomatose (WG), Churg-Strauss-Syndrom (CSS), mikroskopische Polyangiitis (MPA) – und die PAN durch typische Merkmale, aber auch durch das Fehlen von bestimmten Elementen gekennzeichnet sind, kann die Differentialdiagnose aufgrund der überlappenden klinischen Manifestationen Schwierigkeiten bereiten.^{6,7} Eine korrekte Diagnose lässt sich nicht selten erst im Krankheitsverlauf aufgrund von neu hinzukommenden Symptomen stellen.

Polyarteriitis nodosa

Die Polyarteriitis nodosa ist durch eine nekrotisierende Entzündung kleiner bis mittelgrosser Arterien charakterisiert, die fast jedes Organ betreffen kann. Dabei finden sich unspezifische Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, erhöhte BSR, Anämie) in Kombination mit Mononeuritis multiplex oder anderen Manifestationen (z.B. palpable Purpura, Hautnekrosen, vaskuläre Nephropathie, intestinale Ischämie), *ohne* erhöhte ANCA-Titer. Ein Befall der Lungen, der Glomeruli und der Kapillargefässe, wie er für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden typisch ist, schliesst eine PAN praktisch aus.³ Der Stellenwert der viszeralen Angiographie, einer nicht ganz risikolosen Untersuchung, wird kontrovers beurteilt, da nicht selten nur unspezifische Gefässveränderungen gefunden werden.³ Wenn jedoch Aneurysmen in mehreren Arterien nachgewiesen werden, so spricht dies für eine PAN und gegen eine ANCA-assoziierte Vaskulitis. Die PAN wird in rund 10% der Fälle durch eine virale Infektion – hauptsächlich eine Hepatitis B, vereinzelt eine Hepatitis C oder eine HIV-Infektion – verursacht. Es gibt eine *kutane Form* der PAN, bei der sich oft keine weiteren Systemmanifestationen finden und die in der Regel gutartig verläuft.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Bei generalisierten ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind in den meisten Fällen *erhöhte ANCA-Titer* nachweisbar. Bei hohem klinischem Vaskulitis-Verdacht liegt die Spezifität eines erhöhten ANCA-Titers bei 95%.⁸ Andererseits besteht keine enge Korrelation zwischen der Höhe des ANCA-Titers und der Aktivität einer Vaskulitis. Für die MPA sind eine rasch progrediente Glomerulonephritis und Lungenblutung charakteristisch, für das CSS allergische Symptome (Rhinitis, Asthma bronchiale, Eosinophile, flüchtige Lungeninfiltrate), gefolgt von Mononeuritis multiplex, Lungenblutung, intestinaler Ischämie, leichter bis mittelschwerer Glomerulonephritis und kardialen Manifestationen (Koronariitis, Perimyokarditis) und für die WG Sinusitis, (blutige) Rhinitis, Ulzeration der Nasenschleimhaut, stenosierende Entzündung im subglottischen Raum, rasch progrediente Glomerulonephritis und Lungenblutung.

Behandlung

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden und die PAN werden grundsätzlich nach denselben, hauptsächlich auf Fallserien und retrospektiven Analysen beruhenden Richtlinien behandelt. Bei lebensbedrohlichen Symptomen sollte die Therapie möglichst rasch – vorzugsweise in einem Zentrum – eingeleitet werden, auch wenn noch keine spezifische Diagnose gestellt ist. Die Wirkung der Kortikosteroide setzt bereits innerhalb von Stunden ein, jene der anderen Immunsuppressiva bestenfalls innerhalb von Wochen. Andererseits hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide im Gegensatz zu Cyclophosphamid (und wahrscheinlich auch zu anderen Immunsuppressiva) die Prognose einer Vaskulitis nicht nennenswert verbessern. Mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie wird die 5-Jahres-Mortalität von 80% auf rund 20% gesenkt.

Die Kombination eines *Kortikosteroides* (initiale Prednisolon-Tagesdosis 1-2 mg/kg, maximal 80 mg per os) mit *Cyclophosphamid* (Tagesdosis 2 mg/kg, maximal 200 mg per os) gilt als Standardtherapie. Die Steroiddosis soll unter sorgfältiger klinischer Kontrolle so rasch wie möglich schrittweise redu-

ziert werden. Unter dieser Therapie tritt in rund 90% der Fälle innerhalb von 6 Monaten eine mehr oder weniger vollständige Remission ein, andererseits werden bei bis zu 25% der Behandelten lebensbedrohliche Nebenwirkungen beobachtet.

Zurzeit werden deshalb mehrere prospektive Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, ein möglichst günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis verschiedener Therapieschemen zu erarbeiten.⁹ Gemäss einer bisher erst fragmentarisch publizierten Studie, die 155 an einer WG oder einer MPA erkrankten Personen umfasste, ist die Rezidivrate unter *Azathioprin* (Imurek[®], täglich 2 mg/kg, maximal 200 mg) nicht höher als unter Cyclophosphamid.¹⁰ Es wird deshalb empfohlen, Cyclophosphamid durch das weniger toxische Azathioprin zu ersetzen, sobald sich eine Remission eingestellt hat.³ Generell sollte die Behandlung eines Vaskulitisschubes auf maximal 12 Monate begrenzt werden, nicht zuletzt wegen des erheblichen kanzerogenen Potentials von Cyclophosphamid. Ist die Wirkung der Standardtherapie ungenügend, so gelten bei der PAN die *Plasmapherese*, bei der WG und der MPA die intravenöse Verabreichung von *Immunglobulin G* (0,4 g/kg an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) als beste Zusatztherapie.⁶ Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist in 25 bis 50% mit einem Rezidiv zu rechnen, bei der PAN nur in weniger als 10% der Fälle. Die Behandlung von Rezidiven entspricht im allgemeinen jener des ersten Vaskulitisschubes.

Die intravenöse *Pulstherapie mit Cyclophosphamid* (z.B. einmal pro Monat 0,5 bis 1,0 g/m² während 12 Monaten) hat gegenüber der oralen Standardtherapie den Vorteil einer um rund 50% niedrigeren kumulativen Dosis mit entsprechend geringerer Toxizität, ist jedoch nach den bisher verfügbaren spärlichen Daten mit einer höheren Rezidivrate verbunden.¹¹ Bei bedrohlicher renaler oder pulmonaler Vaskulitis empfehlen einzelne Fachleute, initial während einiger Tage eine *Kortikosteroid-Pulstherapie* (täglich 15 mg/kg Methylprednisolon [Solu-Medrol[®]] als intravenöse Infusion) durchzuführen, obwohl deren Vorteile bislang nicht belegt sind.

Der Langzeitnutzen von *Methotrexat* ist noch nicht klar etabliert. Einzelne kleine, unkontrollierte Untersuchungen weisen darauf hin, dass Methotrexat in einer wöchentlichen Einmaldosis von 15 bis 25 mg per os zumindest bei der WG ähnlich wirksam sein kann wie Cyclophosphamid, sofern keine schweren pulmonalen oder renalen Manifestationen vorliegen und die Nierenfunktion erhalten ist.¹²

Beim CSS und bei der PAN scheint die alleinige Therapie mit einem Kortikosteroid in der Regel auszureichen, wenn Nieren, Herz, Darm und Nervensystem nicht betroffen sind.³ In den seltenen Fällen einer auf den oberen Respirationstrakt begrenzten WG genügt die Verabreichung von *Cotrimoxazol* (z.B. Bactrim[®] forte, 2 Tabletten/Tag).

Eine Sonderstellung nimmt die Hepatitis-B-assoziierte PAN ein, da intensive immunsuppressive Therapien eine Chronifizierung der Hepatitis begünstigen. Gestützt auf die Resultate einer unkontrollierten, 41 Personen umfassenden Untersuchung wird empfohlen, mit einem Kortikosteroid-Stoss zu beginnen und anschliessend ein Virostatikum mit der Plasmapherese zu kombinieren.¹³

Schönlein-Henoch-Purpura

Die Schönlein-Henoch-Purpura ist eine akute, zu Rezidiven neigende Vaskulitis. Sie wird – nicht selten im Anschluss an einen Infekt der Atemwege – jährlich bei 1 von 10'000 Kin-

dern, aber auch bei Erwachsenen beobachtet. Die häufigsten Manifestationen sind palpable Purpura und Arthritiden im Bereich der unteren Extremitäten, Bauchschmerzen, Mikrohämaturie und Proteinurie. Seltener treten gastrointestinale Blutungen und symptomatische Nephritiden auf. In den meisten Fällen klingt die Vaskulitis innerhalb von wenigen Wochen spontan ab, gelegentlich kommt es jedoch zu einer chronischen Glomerulonephritis. Die Diagnose kann in der Regel klinisch gestellt werden; Biopsien sind kaum je notwendig. Bei Erwachsenen neigt die Erkrankung häufiger zu einem chronischen Verlauf; manchmal besteht ein Zusammenhang mit einer HIV-Infektion.

In der Regel ist eine *symptomatische Therapie* ausreichend. Kortikosteroide haben kaum eine signifikante Wirkung auf den Verlauf. Eine immunsuppressive Therapie ist einzig bei schwereren Nephritisformen zu erwägen. In diesen Fällen wird empfohlen, zunächst eine intravenöse Pulstherapie mit Methylprednisolon (30 mg/kg Körpergewicht/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) durchzuführen und danach Prednisolon per os in Kombination mit Azathioprin oder Cyclophosphamid zu verabreichen.¹⁴

Komplikationen der immunsuppressiven Therapie

Die Risiken einer langfristigen Behandlung mit *Glukokortikosteroiden* – Osteoporose, Muskelatrophie, verzögerte Wundheilung, Blutdruckanstieg, Ödeme, Hyperglykämie, psychische Störungen, Suppression der Nebennierenrinde – sind bekannt. Prednisolondosen von weniger als 7,5 mg/Tag werden meistens gut vertragen.

Wie andere Zytostatika verursacht *Cyclophosphamid* häufig gastrointestinale Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen), Haarausfall, Infertilität und eine Knochenmarksdepression. Schwere, nicht selten letale opportunistische Infektionen treten bei bis zu 25% der Behandelten auf. Am meisten gefürchtet sind fulminante Septikämien.

Unter Cyclophosphamid wird häufig eine sterile hämorrhagische *Zystitis* beobachtet. Bei bis zu 15% der mit Cyclophosphamid behandelten Personen tritt innerhalb von 15 Jahren ein Blasenkarzinom auf. Die Häufigkeit dieser Spätkomplikation lässt sich reduzieren, wenn man eine kumulative Dosis von 80 g nicht überschreitet. Die Harnwegstoxizität von Cyclophosphamid kann auch durch die gleichzeitige Gabe von Mesna (Uromitexan[®]) reduziert werden.

Eine Cyclophosphamid-Langzeittherapie begünstigt aber auch die Entstehung von malignen Lymphomen und Hautkarzinomen.¹⁵ Seltener sind Leberfunktionsstörungen, Lungenfibrose, kardiotoxische Effekte und eine Hyperpigmentation. Das Blutbild, die Nierenfunktion, der Urin und die Leberwerte bedürfen regelmässiger Überwachung. Eine nicht-glomeruläre Hämaturie sollte zystoskopisch abgeklärt werden. Die Mehrzahl der amerikanischen Fachleute empfiehlt, routinemässig eine Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie mit Cotrimoxazol (3 Forte-Tabletten pro Woche) durchzuführen, wenn Cyclophosphamid zusammen mit einem Kortikosteroid verabreicht wird.³

Aufgrund ihrer schwächeren immunsuppressiven und knochenmarksdepressiven Wirkung verursachen *Azathioprin* und *Methotrexat* seltener akut lebensbedrohliche Reaktionen als Cyclophosphamid.¹⁶ Am häufigsten sind eine leichte bis mittelschwere Knochenmarksdepression und gastrointestina-

le Störungen (Breachreiz, Erbrechen, Durchfall). Unter Methotrexat wird häufig eine Schädigung der oralen und gastrointestinalen Schleimhaut (Mukositis) beobachtet. Die chronische Verabreichung von Methotrexat birgt ein hohes Risiko hepatischer und pulmonaler Toxizität in sich. Da sich eine Methotrexat-bedingte Leberfibrose nur selten mit abnormen Leberwerten manifestiert, wird empfohlen, nach einer kumulativen Dosis von 1,5 g und danach bei jedem zusätzlichen Gramm eine Leberbiopsie durchzuführen.¹⁶ Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist Methotrexat aufgrund seiner nephrotoxischen Wirkung kontraindiziert.

Literatur

- 1 Jennette JC, Falk RJ. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 650-5
- 2 Evans JM, Hunder GG. *Geriatr Rheumatol* 2000; 26: 493-515
- 3 Stone JH et al. *Rheum Dis North Am* 2001; 27: 677-728
- 4 Jover JA et al. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106-14
- 5 Taubert KA, Shulman ST. *Am Fam Phys* 1999; 59: 3093-102
- 6 Lhote F, Guillevin L. *Sem Resp Crit Care Med* 1998; 19: 27-45
- 7 Eustace JA et al. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2048-55
- 8 Jennette JC et al. *Sem Diagn Pathol* 2001; 18: 3-13
- 9 Jayne D. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55
- 10 Jayne D. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 585-95
- 11 Groot KD et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-27
- 12 Cohen JW et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 211-7
- 13 Guillevin L et al. *Medicine* 1995; 74: 238-53
- 14 Saulsbury FT. *Medicine* 1999; 78: 395-409
- 15 Silvis NG. *Dermatol Clin* 2001; 19: 105-18
- 16 Roenigk H et al. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-55

Autor und Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. A. Flückiger, Alpenstr. 3, CH-2502 Biel

Prof. Dr. F. Mahler, Angiologische Abteilung, Departement Innere Medizin, Inselspital, CH-3010 Bern

Prof. Dr. W. Pichler, Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital, CH-3010 Bern

PD Dr. R. Trüeb, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. B. Wüthrich, Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Diese Nummer wurde am 30. Januar 2002 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-

Infomed-Verlags-AG, Blumenastrasse 7, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.