

## GPA und MPA bei Kindern und Jugendlichen

### Autorinnen/Autoren

Annette Holl-Wieden<sup>1</sup>, Henner Morbach<sup>2</sup>, Clemens Benoit<sup>3</sup>, Marc Schmalzing<sup>4</sup>

### Institute

- 1 Universitätskinderklinik Würzburg, Rheumatologie und Osteologie
- 2 Universitätskinderklinik Würzburg, Immunologie
- 3 Universitätsklinik Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
- 4 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinik Würzburg, Rheumatologie/Klinische Immunologie

### Schlüsselwörter

ANCA, Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper, AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis, GPA, Granulomatose mit Polyangiitis, MPA, Mikroskopische Polyangiitis

### Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 48–56

DOI 10.1055/a-1990-4741

ISSN 0176-5167

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAVs) sind systemische Vaskulitiden, die vor allem die kleinen Blutgefäße betreffen und mit dem Vorhandensein von Autoantikörpern, den sogenannten ANCA, assoziiert sind. Zu den AAV werden die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener-Granulomatose), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) gerechnet. AAV sind im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Sie müssen aber bei unklaren Organmanifestationen und unklarer Inflammation in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden. Die frühzeitige Diagnosestellung und richtige Therapie sind entscheidend, da die Erkrankungen lebens- oder organbedrohend verlaufen können. Obwohl sich die klinische Symptomatik bei Kindern und bei Erwachsenen ähnelt, gibt es einige Unterschiede. Die Therapie der AAV im Kindes- und Jugendalter basiert auf Studien von Erwachsenen, wodurch insbesondere in der optimalen Dosierung der eingesetzten Medikamente Fragen offen bleiben. Die aktuellen Therapiestrategien haben das Outcome signifikant verbessert, dennoch besteht ein hohes Risiko für Rezidive und vor allem bei Kindern ein hohes Risiko für Vaskulitis-assoziierte Folgeschäden. Intensivere Forschungsaktivitäten zur Pathogenese und Behandlung der AAV bei Kindern sind dringend notwendig, um die Effektivität und das Risiko der Behandlung bei Kindern zu beurteilen und das langfristige Outcome der komplexen Erkrankung zu verbessern.

Systemische Vaskulitiden umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen es zu Entzündungen der Blutgefäßwände und nachfolgender Ischämie sowie Nekrose des Gewebes kommt. Bei Kindern und Jugendlichen sind systemische Vaskulitiden bis auf die „akuten“ Formen, die Kawasaki-Erkrankung und die Purpura Schoenlein-Henoch extrem, selten [1].

Unter die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) werden die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener-Granulomatose), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss Syndrom) subsummiert. Nach der revidierten Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC)-Nomenklatur der Vaskulitiden von 2012 werden die AAV als nekrotisierende Vaskulitiden mit wenigen oder keinen Immunablagerungen definiert, die vor allem kleine Blutgefäße betreffen (d. h. Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien) und mit dem Vorhandensein von zirkulierenden Autoantikörpern (Antineutrophile cytoplasmatische

Antikörper: ANCA) assoziiert sind, die gegen Myeloperoxidase (MPO) oder Proteinase 3 (PR3) gerichtet sind [2].

Bislang sind nur wenige Daten zu AAV bei Kindern und Jugendlichen systematisch erfasst. Diese stammen überwiegend aus wenigen kleinen Beobachtungsstudien. Das derzeit größte Patientenregister ist das ARChIVE Register (A Registry for children with Vasculitis). Es wurde 2007 initiiert, um retrospektiv klinische Daten seit Diagnosestellung zu sammeln (Januar 2004–März 2007). Das Register wurde später in das PedVas (Paediatric vasculitis initiative)-Register überführt; hier werden prospektiv Daten von Patienten erfasst [3]. Der Artikel soll einen Überblick geben über die häufigsten AAV bei Kindern, die GPA und die MPA.

### Epidemiologie und Pathogenese

Die jährliche Inzidenz der AAV bei Erwachsenen in Europa liegt bei 13–20 pro Millionen. Männer sind häufiger betroffen [1]. Zur Epidemiologie der AAV bei Kindern gibt es

► **Tab. 1** EULAR/PRES/PRINTO-Klassifikationskriterien für die pädiatrische GPA [13].

	Kriterien	Glossar	Sensitivität (%)	Spezifikation (%)
1.	Histopathologie	granulomatöse Entzündung in der Wand einer Arterie oder im perivaskulären Bereich oder extravaskulären Bereich	54	99,6
2.	Beteiligung der oberen Atemwege	chronischer eitriger oder blutiger Nasenausfluss oder wiederkehrende Epistaxis/Krusten/Granulome Nasenseptumperforation oder Sattelnase chronische oder rezidivierende Sinusitis	83	99
3.	Laryngo-, Tracheo-, Bronchial-Beteiligung	subglottische, tracheale oder bronchiale Stenosen	22	99,8
4.	Lungenbeteiligung	Röntgen oder CT, die das Vorhandensein von Knoten, Kavernen oder festen Infiltraten zeigen	78	92
5.	ANCA	ANCA-Positivität durch Immunfluoreszenz oder durch ELISA (Myeloperoxidase [MPO]/p oder Proteinase (PR)3/c-ANCA	93	90
6.	Nierenbeteiligung	Proteinurie > 0,3 g/24 h oder > 30 mg/g Albumin/Kreatinin-Verhältnis im Morgenurin Hämaturie: > 5 Erythrozyten/Hochleistungsfeld oder Erythrozytenzylinder im Harnsediment oder ≥ 2 + im Streifentest nekrotisierende Pauci-Immun-Glomerulonephritis	65	69,6

Mindestens 3 der 6 Kriterien müssen erfüllt sein.

sehr wenige Daten. Es werden Inzidenzen von 0,5 bis 6,39 pro Million beschrieben [4, 5]. Im Gegensatz zu Erwachsenen betrifft die AAV bei Kindern häufiger Mädchen [4, 6]. Die Erkrankung manifestiert sich bei Kindern meist in der frühen 2. Lebensdekade. In dem ARChive-Register waren Kinder mit MPA bei Erstdiagnose jünger als Kinder mit GPA (mittleres Erkrankungsalter bei MPA 12 Jahre und bei GPA 14 Jahre) [6]. Bei Kindern ist die häufigste AAV die GPA, gefolgt von der MPA und EGPA. Die EGPA macht weniger als 2% aller AAVs bei Kindern aus [6].

Die Pathogenese der AAV ist nicht vollständig verstanden. Eine große genetische Studie hat gezeigt, dass die GPA mit Varianten von *HLA-DP*, *SERPINA1* (kodiert für  $\alpha$ 1-Antitrypsin, welches PR3 katabolisieren kann) und *PRTN3* (kodiert für PR3), die MPA hingegen nur mit *HLA-DQ* assoziiert ist. Autoantigene scheinen somit eine wichtige Rolle zu spielen. In seltenen Fällen können sich auch monogenetische Erkrankungen des Immunsystems (inborn errors of immunity/Immundefekte) unter dem Bild einer AAV manifestieren (z. B. MHC-I-Defizienz, Aktiviertes PI3K $\delta$ -Syndrom oder SAVI). Insbesondere bei frühem Auftreten und bei familiärer Häufung sollte hinsichtlich einer zu Grunde liegenden genetischen Erkrankung gesucht werden [7–9]. Als Trigger für die Entstehung einer AAV gelten u. a. bestimmte Schadstoffe, Infektionserreger wie *Staphylococcus aureus* oder bestimmte Medikamente. Auch scheinen Störungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems mit Dysregulation von B-Zellen und Produktion von ANCA, eine Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und eine Imbalance zwischen T-Helferzellen und Effektor-T-Zellen sowie eine verstärkte Aktivie-

rung des alternativen Komplementweges pathogenetisch eine Rolle zu spielen. Neutrophile Granulozyten, die durch ANCA aktiviert werden, scheinen die vorherrschenden Zellen zu sein, die den Endothelschaden und Gewebeschaden verursachen, die zur Inflammation der Gefäßwände und bei GPA zu der Granulombildung führen [1].

## Definitions- und Klassifikationskriterien

Zur Klassifikation der systemischen Vaskulitiden wurden 1990 die American-College-of-Rheumatology (ACR)-Klassifikationskriterien für 7 systemische Vaskulitiden, u. a. die GPA und EGPA entwickelt. Grundlage waren Daten von erwachsenen Patienten [10]. Für Kinder wurde von EULAR/PRES eine allgemeine Klassifikation systemischer Vaskulitiden definiert, sie basiert auf der Gefäßgröße [11]. Zudem wurden für Kinder von EULAR/PRES/PRINTO-Klassifikationskriterien für 4 Vaskulitiden (IgA-Vaskulitis, Polyarteriitis nodosa, Takayasu Arteriitis und GPA) validiert und 2010 veröffentlicht [12, 13]. Hiernach ist zur Klassifikation einer Vaskulitis als GPA das Vorliegen von 3 der 6 Kriterien erforderlich (► **Tab. 1**) [13]. Bislang wurden jedoch keine spezifischen Klassifikationskriterien für die MPA und EGPA im Kindesalter definiert. 2007 wurde von Watts ein Klassifikationsalgorithmus für AAV und Polyarteriitis nodosa entwickelt. Er ermöglicht es, Patienten durch Ausschlusskriterien zu klassifizieren. Von der EMA wurde dieser Algorithmus für die Klassifikation der AAV bei Erwachsenen aber auch für die GPA und MPA bei Kindern im Rahmen von klinischen Studien als hilfreich beurteilt [14]. Zur Klassifikation als pädiatrische GPA zeigte eine Untersuchung an 155 Kindern mit AAV aus der ARChive-Kohorte die höchste Sensi-

► **Tab. 2** Demografische und klinische Charakteristika der GPA und MPA bei Kindern aus 2 großen Kohorten [4, 6].

	GPA		MPA	
	Sacri et al. (34)	Cabral et al. (2)	Sacri et al. (34)	Cabral et al. (2)
Anzahl der Patienten	38	183	28	48
Weiblich, Anzahl (%)	21 (75)	113 (62)	34 (89)	35 (73)
Kaukasisch, Anzahl (%)	21 (75)	107 (62)	26 (68)	20 (42)
Durchschnittsalter (Bereich) bei Diagnose – in Jahren	12,8 (10,1–14,6)	14 (2–18)	11,2 (8,9–12,3)	12 (1–18)
Durchschnittliche Dauer (Bereich) bis Diagnosestellung – in Monaten	1,8 (0,8–5)	2,1 (0–73)	1,0 (0,6–8,1)	1,6 (0–39)
Fieber	19 (68)	97 (53)	18 (50)	25 (52)
Müdigkeit	23 (82)	160 (88)	29 (78)	37 (77)
Nierenbeteiligung, Anzahl (%)	22 (78)	151 (83)	36 (95)	36 (75)
Lungenbeteiligung, Anzahl (%)	19 (68)	136 (74)	11 (29)	21 (44)
HNO-Beteiligung, Anzahl (%)	21 (75)	128 (70)	0 (0)	0 (0)
Augenbeteiligung, Anzahl (%)	6 (21)	78 (43)	3 (8)	15 (31)
Haut-/Schleimhautbeteiligung, Anzahl (%)	15 (54)	86 (47)	13 (34)	25 (52)
Gastrointestinale Beteiligung, Anzahl (%)	5 (18)	66 (36)	4 (11)	28 (58)
Arthralgien/Arthritis, Anzahl (%)	16 (57)	112 (61)	11 (29)	20 (42)
ZNS-Beteiligung, Anzahl (%)	1 (4)	36 (20)	2 (5)	10 (21)
Kardiovaskuläre Beteiligung, Anzahl (%)	NA	10 (5)	NA	3 (6)

tivität der EMA-Algorithmus (90 %) gefolgt von der EULAR/PReS/PRINTO-Klassifikation (77 %) und den ACR-Kriterien (69 %). Einige Patienten konnten dennoch durch keines der 3 Klassifikationssysteme klassifiziert werden [15]. Erst vor kurzem (2022) wurden die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für 5 systemische Vaskulitiden u. a. die GPA, EGPA und auch die MPA veröffentlicht. Auch sie basieren auf Daten von Erwachsenen [16–18].

## Klinische Symptomatik

Die AAV sind systemische Erkrankungen, bei der meist mehrere Organe betroffen sind, wobei auch „limitierte“ Formen mit Beteiligung von nur einem Organ auftreten können [1]. ► **Tab. 2** zeigt die wichtigsten demografischen und klinischen Charakteristika zweier großer pädiatrischer Kohorten, der nordamerikanischen ARChiVe/PedVas-Kohorte von Cabral et al. [6] und der französischen Kohorte von Sacri et al. [4].

In den 2 Kohorten traten bei über 50 % der Kinder Fieber und Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Abgeschlagenheit) auf. Diese unspezifischen Symptome können den Organmanifestationen vorausgehen, was die Diagnosestellung verzögern kann [1]. Eine Nierenbeteiligung war sehr häufig (80 % der Kinder bei Cabral et al., 88 % der Kinder bei Sacri et al.). Ein Großteil der Kinder hatte eine schwere Nierenerkrankung, in der Kohorte von Sacri et al. hatten 66 % der Kinder initial ein akutes Nierenversagen, 14 % waren dialysepflichtig, in der Kohorte von Cabral waren 15 % der Kinder dialysepflichtig [4, 6]. Weitere häufige Organmanifestationen waren eine Beteiligung der unteren Atem-

wege (68 % der Kinder bei Cabral et al., 45 % der Kinder bei Sacri et al.), Hautmanifestationen (48 % der Kinder bei Cabral et al., 42 % der Kinder bei Sacri et al.) und Gelenkmanifestationen (57 % der Kinder bei Cabral et al., 41 % der Kinder bei Sacri et al.) [4, 6].

Eine Beteiligung der unteren Atemwege war bei GPA häufiger als bei MPA (bei Cabral et al. 74 vs. 44 %, bei Sacri et al. 68 vs. 29 %). Bildmorphologisch typische Befunde für GPA sind einzelne oder multiple Rundherde, die gelegentlich konfluieren oder auch Kavernen bilden (► **Abb. 1**). Rundherde und Kavernen finden sich in der Regel bei MPA nicht. Bei MPA besteht eine alveoläre Kapillaritis, gefürchtet ist das Auftreten einer alveolären Lungenblutung [1, 4, 6] (► **Abb. 2**). Bei GPA findet sich häufig eine Beteiligung der oberen Atemwege (75 % der Kinder bei Sacri et al., 75 % der Kinder bei Cabral et al.). Hierzu zählen rezidivierendes Nasenbluten, verlegte Nasenatmung, nasale Krusten, nasale Ulzerationen, Sinusitis, Otitis, Mastoiditis, orale Ulzerationen oder Granulome, Hörstörungen, Nasenseptumperforationen, Sattelnase, subglottische Trachealstenose (► **Abb. 3**). Bei MPA kommt eine Beteiligung der oberen Atemwege dagegen meist nicht vor. Im EMA-Klassifikationsalgorithmus ist eine Beteiligung der oberen Atemwege ein Ausschlusskriterium für eine MPA [4, 6, 14].

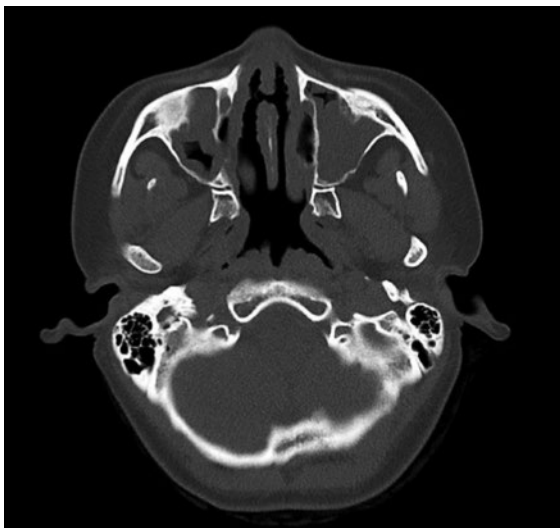
Neben den o. g. Befunden können eine Vielzahl weiterer Befunde auftreten, wie Manifestationen am Gastrointestinaltrakt, an Augen, ZNS sowie Herz und Gefäßen. Laut Erfahrung der Autoren kommen auch immer wieder sehr seltene Manifestationen vor, die nicht übersehen werden dürfen, wie z. B. eine Pachymeningitis (► **Abb. 4**). Hier-



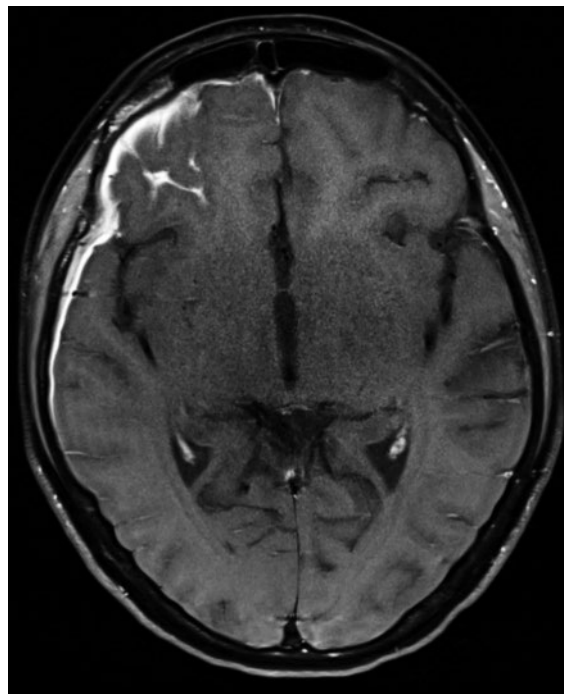
► **Abb. 1** Native CT des Thorax bei 15-jährigem Mädchen mit GPA: luftgefüllte Kaverne in Segment VIII sowie dem rechten Lungenapex aufsitzende solide messende Konsolidierung.



► **Abb. 2** CT Thorax low dose nativ bei 11,5 Jahre altem Mädchen mit MPA: Bild einer diffusen alveolären Hämorrhagie. Kein eindeutiger Nachweis granulomatöser Veränderungen.



► **Abb. 3** Native CT der Nasennebenhöhlen bei einem 15-jährigen Mädchen mit GPA: Zirkumferente Schleimhautschwellung beider Sinus maxillares mit geringer Restbelüftung, Perforation des anterioren Nasenseptums, unregelmäßige Schleimhautbegrenzung der Nasenhaupthöhle bei Borkenbildung.



► **Abb. 4** MRT des Schädels bei 14-jährigem Mädchen mit GPA: Pachymeningitis rechts frontotemporal mit vermehrter KM-Aufnahme und leichter Verdickung der Dura mater, zudem mit Beteiligung der frontobasalen Leptomeningen. Quelle: Dr. med. Annika Stock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Würzburg.

bei besteht eine fokale oder diffuse Verdickung der Dura mater. Mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Krampfanfälle und neurologische Ausfällen [19].

Insgesamt ist die klinische Symptomatik bei Erwachsenen und Kindern ähnlich, dennoch bestehen einige Unterschiede. Eine französische Studie hat Daten von 35 Kindern mit AAV und 151 Erwachsenen mit AAV über einen Beobachtungszeitraum von 71 und 64 Monaten verglichen. Es zeigte sich, dass bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern häufiger Myalgien und eine periphere Neuropathie auftreten. Bei Kindern mit AAV bestand häufiger Fieber. Bei Kindern

mit GPA traten initial häufiger ischämische abdominelle Schmerzen und häufiger Schäden des Nasenknorpels auf. Zum Ende des Beobachtungszeitraums hatten Kinder mehr Folgeschäden, vor allem im HNO-Bereich: Nasenseptumperforationen oder eine Sattelnase (21 vs. 6%), subglottische Trachealstenose (12 vs. 3%) sowie Hörstö-



rungen (18 vs. 5 %). Bei Kindern scheinen Manifestationen im HNO-Bereich aggressiver zu verlaufen, möglicherweise weil der im Wachstum befindliche Knorpel anfälliger für durch Inflammation bedingte Schäden ist [20].

## Diagnosestellung

Für die Diagnosestellung systemischer Vaskulitiden im Kindesalter können die europäischen Konsensus-basierenden Empfehlungen von der SHARE-Initiative (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) eine Hilfestellung geben [21]. Es wird eine umfassende und differenzierte Aufarbeitung empfohlen, die auf Laboruntersuchungen, Bildgebung und histologischen Untersuchungen basiert. Auch wenn für die GPA und MPA keine Diagnosekriterien existieren, können die vorliegenden Klassifikationskriterien hilfreich sein. Bei V. a. AAV liefern die ANCAs aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität häufig den entscheidenden diagnostischen Hinweis. Die ANCA-Testung sollte nicht nur mittels Immunfluoreszenz, sondern vor allem auch mittels ELISA erfolgen. ANCA mit zytoplasmatischem Muster in der Immunfluoreszenz (c-ANCA) sind meist PR3-ANCA, die mit perinukleärem Muster (p-ANCA) meist MPO-ANCA. PR3-ANCA sind meist assoziiert mit GPA. MPO-ANCA sind häufiger bei Patienten mit MPA oder EGPA [1]. In der ARChiVe/PedVas Kohorte hatten 67 % der Kinder mit GPA und nur 17 % der Kinder mit MPA PR3-ANCA und/oder c-ANCA und 55 % der Kinder mit MPA sowie 26 % der Kinder mit GPA MPO-ANCA und/oder p-ANCA [6]. Wie bei Erwachsenen gibt es auch Kinder mit AAV, bei denen keine ANCAs nachweisbar sind – dies vor allem bei lokalisierten Manifestationen im Bereich der oberen Atemwege. Bei Kindern und Erwachsenen mit AAV finden sich zudem nichtspezifische Laborbefunde wie hohe Inflamationsparameter (BSG, CRP) [1].

Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden. Charakteristisch ist eine Vaskulitis der kleinen Gefäße mit wenigen oder keinen Immunablagerungen, bei GPA kann diese mit granulomatösen Läsionen assoziiert sein. Der charakteristische Befund bei Nierenbeteiligung ist eine pauciimmune Glomerulonephritis [1]. Allerdings wird in der Praxis nicht bei allen Patienten eine diagnostische Biopsie durchgeführt. Zum einen deshalb, weil Biopsien im Bereich bestimmter Manifestationen (z. B. im Bereich der oberen Atemwege) oft keine aussagekräftigen Befunde ergeben oder sogenannte Surrogatmarker (z. B. eine subglottische Trachealstenose oder Rundherde mit Kavernen) zusammen mit einer typischen Symptomatik und positiven ANCAs eine Diagnosestellung ohne Biopsie ermöglichen [1]. Bei Nierenbeteiligung wird eine Nierenbiopsie jedoch auch zur Einschätzung der renalen Prognose empfohlen. Das 2010 vorgeschlagene histopathologische Klassifikationssystem für ANCA-assoziierte Glomerulonephritiden bei Erwachsenen von Berden et al. hat auch eine prognostische Aussagekraft bei Kindern [22].

## Erfassung der Krankheitsaktivität und Folgeschäden

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität sollte der pädiatrische Vaskulitis-Aktivitätsscore (Paediatric Vasculitis Activity Score, PVAS) eingesetzt werden. Er basiert auf dem Birmingham-Vasculitis-Activity-Score V3 (BVAS V3) für Erwachsene und wurde für Kinder modifiziert [23]. Zur Erfassung der durch die Erkrankung entstandenen Folgeschäden kann der Paediatric-Vasculitis-Damage-Index (PVDI) verwendet werden, der auf dem Vasculitis-Damage-Index (VDI) für Erwachsene basiert. Er ist allerdings noch nicht validiert [1, 24].

## Therapie

Für die Behandlung von Erwachsenen liegen inzwischen zahlreiche Studien mit einem hohen Level an Evidenz zur Wirksamkeit und Toxizität der Behandlung bei AAV vor. Bei Kindern dagegen gibt es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine größeren randomisierten kontrollierten Studien und somit keine evidenzbasierte pädiatrisch spezifische Behandlung. Die Behandlung von Kindern mit AAV orientiert sich an der Behandlung von Erwachsenen. Die Arbeit von Lee et al. gibt einen guten Überblick über die für Kinderrheumatologen relevanten Studien bei Erwachsenen mit AAV [25]. Verschiedene nationale und internationale rheumatologische Fachgesellschaften haben Behandlungsempfehlungen/Leitlinien für Erwachsene formuliert. Es gibt u. a. die EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association)-Empfehlungen von 2016 und die CanVasc (Canadian Vasculitis Research Network)-Empfehlungen mit einem Update von 2020 [26, 27]. 2021 wurden die ACR/VF (American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation)-Guidelines veröffentlicht [28]. Auch gibt es eine deutsche S1-Leitlinie aus dem Jahr 2017 [29]. In diesen Behandlungsempfehlungen finden sich teilweise auch kurze Empfehlungen für Kinder, wie z. B. Dosierungsvorschläge für Medikamente. Eine internationale Befragung von Kinderrheumatologen hat ergeben, dass die Behandlung von Kindern mit AAV stark variiert und evidenzbasierte Empfehlungen für Erwachsene uneinheitlich eingesetzt werden [30].

Inzwischen liegen 2 pädiatrisch spezifische Therapieempfehlungen vor:

1. Die Empfehlungen von SHARE aus dem Jahr 2019 (European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative). Es sind Empfehlungen für die Diagnose und die Therapie der AAV sowie Polyarteriitis nodosa und Takayasu Arteriitis [21].
2. Die Therapiepläne von CARRA von 2022 (Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis) [31].

Die konsensusbasierten Therapiepläne von der nordamerikanischen CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) sind keine „Empfehlungen“ im eigentlichen Sinne. Es werden verschiedene Therapieoptionen/Therapiewege aufgezeigt, die derzeit von Kinderreumatologen am häufigsten gewählt werden. Ziel ist es, die Therapien später hinsichtlich Effektivität und Sicherheit vergleichen zu können. Seit 2012 wurden von CARRA für mehrere ausgewählte kinderrheumatologische Erkrankungen Konsensus-basierte Therapiepläne entwickelt.

Die Behandlung der AAV wird unterteilt in die sehr intensive Remissionsinduktion (Dauer 3–6 Monate) und die weniger intensive Remissionserhaltung (Dauer 2–4 Jahre).

### Remissionsinduktion

Eine Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid und hohen Dosen von Glukokortikoiden (GC) wurde lange als Goldstandard der Therapie bei AAV angesehen. Bei Erwachsenen durchgeführte Studien (RITUXVAS- und RAVE-Studie) haben gezeigt, dass die Therapie mit Rituximab der Therapie mit Cyclophosphamid nicht unterlegen ist [32, 33]. Im Gegensatz zu Cyclophosphamid beeinträchtigt Rituximab nicht die Fertilität und hat ein deutlich niedrigeres Malignitätsrisiko. Aufgrund der Datenlage ist es aber unklar, ob Rituximab und GC als Remissionsinduktion für Patienten mit schwerer Nierenerkrankung ausreichend sind [34]. In den meisten Behandlungsempfehlungen für Erwachsene wird bei schweren Erkrankungen (Organ- oder lebensbedrohlichen Erkrankungen) eine Therapie mit Cyclophosphamid oder eine Therapie mit Rituximab jeweils in Kombination mit GC empfohlen [26, 27]. Die neuesten ACR/VF-Guidelines von 2021 empfehlen dagegen „bedingt“, Rituximab dem Einsatz von Cyclophosphamid vorzuziehen. Eine Empfehlung wird „bedingt“ ausgesprochen, wenn die Evidenz sehr niedrig bis moderat bewertet wird und die Empfehlung für die Mehrheit der Patienten gilt, es aber sinnvolle Therapiealternativen gibt [28, 34]. Die Leitlinien empfehlen bei refraktärer Erkrankung auch den Wechsel von Rituximab auf Cyclophosphamid und umgekehrt, statt einer Kombination von Rituximab und Cyclophosphamid. Letztere ist aber durch die RITUXVAS-Studie gut untersucht und bei schweren Erkrankungsformen zu diskutieren [32]. Die zusätzliche Durchführung einer Plasmapherese in schweren Fällen, wie z. B. rasch fortschreitender Nierenerkrankung oder starker Lungenblutung, wird kontrovers diskutiert. Die 2020 publizierte PEXIVAS-Studie hat bei schwerer aktiver Glomerulonephritis keinen Benefit hinsichtlich des primären Outcomes (Tod und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz) ergeben [35]. Laut den Therapieempfehlungen für Erwachsene bleibt die Plasmapherese aber eine zusätzliche Therapieoption bei sehr schwerer AAV [26–28]. In den ACR/VF-Guidelines wird bei nicht schweren Formen einer GPA „bedingt“ eine Behandlung mit MTX und GC empfohlen [28].

Nach den SHARE-Empfehlungen für Kinder sollte bei schwerer Erkrankung die Behandlung mit Cyclophosphamid und GC erfolgen. Bei Bedenken hinsichtlich der Toxizität von Cyclophosphamid oder Unwirksamkeit sollte Rituximab eingesetzt werden. Auch eine zusätzliche Plasmapherese bei sehr schwerer Erkrankung wird als eine mögliche Option aufgeführt. Wie in den Therapieempfehlungen für Erwachsene wird für die Dauer der Remissionsinduktion eine Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie empfohlen [21]. Die CARRA-Behandlungspläne für Kinder geben für die Remissionsinduktion 2 Therapiealternativen an: Eine Therapie mit Cyclophosphamid oder eine Therapie mit Rituximab, jeweils in Kombination mit GC [31]. Vor kurzem wurden Ergebnisse einer internationalen multizentrischen nichtkontrollierten Phase-IIa-Studie zu einer Behandlung mit Rituximab bei 25 Kindern mit GPA/MPA veröffentlicht (PePRS: Pediatric Polyangiitis and Rituximab Study). Rituximab wurde gut vertragen, die Nebenwirkungsrate war ähnlich der bei Erwachsenen. 100 % der Patienten erreichten nach Monat 18 eine PVAS-Remission [36]. Die Studie hat zur Zulassung von Rituximab zur Remissionsinduktion bei Kindern geführt.

### Remissionserhaltung

Zur Remissionserhaltung werden in den Behandlungsempfehlungen für Erwachsene neben einer Therapie mit GC verschiedene Therapieoptionen aufgezeigt. Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass eine Therapie mit Rituximab effektiver ist als eine Therapie mit Azathioprin oder Methotrexat (MTX) und diese wiederum effektiver als eine Therapie mit Mycophenolatmofetil (MMF) [37–39]. Die CanVasc-Empfehlungen und die ACR/VF-Guidelines empfehlen daher Rituximab als Mittel der Wahl (nach ACR/VF „bedingt“) [27, 28]. In den Behandlungsempfehlungen von SHARE für Kinder wird eine Therapie mit Azathioprin oder MTX oder MMF oder Rituximab aufgeführt. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wird aber aufgrund der fehlenden Evidenz bei Kindern nicht routinemäßig empfohlen [21]. Die CARRA-Therapiepläne für Kinder zeigen 2 Therapiealternativen auf: Zum einen eine Behandlung mit Azathioprin oder MTX, zum anderen eine Behandlung mit Rituximab [31]. Die optimale Dosierung von Rituximab ist nicht bekannt, da es hierzu keine vergleichenden Studien gibt. In den Therapieempfehlungen finden sich unterschiedliche Dosierungsvorschläge, auch für Kinder.

### Glukokortikoide

Lange galt bei schwerer AAV als Goldstandard der GC-Therapie ein intravenöser Methylprednisolon-Stoß (IVMP) für 1–3 Tage, gefolgt von einer oralen langsam ausschleichenden GC-Therapie. Erst vor kurzem wurden Nutzen und Risiken unterschiedlicher Dosierungsregime von GC bei Erwachsenen evaluiert. Studien haben gezeigt, dass IVMP nicht das Outcome verbessern, aber die Toxizität erhöhen kann [40, 41]. Des Weiteren wurde in der PEXIVAS-Studie ein „Standard- Dosierungsregime“ mit einem „redu-

zierten Dosierungsregime“ für GC verglichen. In beiden Dosierungsregimen erfolgt zunächst ein IVMP und dann eine orale Prednisontherapie und schrittweise Reduktion. In beiden Dosierungsregimen beträgt die Prednisondosis nach 23 Wochen 5 mg/d und wird dann mindestens bis Woche 52 fortgeführt. Im „reduzierten Dosierungsregime“ ist die kumulative GC-Dosis nach 6 Monaten aber 60 % geringer. Die beiden GC-Dosierungsregime zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts (Tod und/oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz) und eines sekundären Endpunkts (anhaltende Remission). Zudem war die Rate der schweren Infektionen im „reduzierten Dosierungsregime“ nach 1 Jahr signifikant niedriger [35]. Nach den CanVasc-Empfehlungen sollte ein IVMP nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Die ACR/VF-Guidelines empfehlen „bedingt“ das „reduzierte Dosierungsregime“ statt des „Standard-Dosierungsregimes“ für GC.

Bei Kindern gibt es nur wenig Daten zur GC-Therapie bei AAV. In den SHARE-Empfehlungen und CARRA-Therapieplänen für Kinder und Jugendliche sind verschiedene GC-Dosierungen vorgeschlagen; diese sind z. T. deutlich höher als die in den Empfehlungen für Erwachsene. Vor kurzem wurde in der ambispektiven Kohortenstudie (ARChiVe/PedVas-Register) die initiale GC-Dosierung bei 131 Kindern mit AAV und bioptisch gesicherter pauciimmuner Glomerulonephritis über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ausgewertet. Es zeigte sich, dass die GC-Dosierungen bei diesen Kindern sehr variierten und ein signifikanter Anteil der Patienten hohe GC-Dosen erhielten, die nicht den Empfehlungen für Erwachsene entsprechen. Es zeigte sich, dass höhere GC-Dosierungen nicht mit einem besseren Outcome verbunden waren, was aber auch daran liegen kann, dass Patienten mit schweren Erkrankungsformen und ungünstiger Prognose bevorzugt mit höheren GC-Dosierungen behandelt wurden [3]. In Zukunft werden möglicherweise andere GC-sparende Strategien eingesetzt werden. In der 2021 publizierte ADVOCATE-Studie bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass Avacopan, ein oraler C5a-Rezeptor-Antagonist, den GC-Bedarf für die Remissionsinduktion signifikant senken kann [34].

## Prognose

Die derzeitigen Therapiestrategien haben das Outcome signifikant verbessert. Wie bei Erwachsenen besteht aber auch bei Kindern ein hohes Risiko für Rezidive sowie Folgeschäden. Ein Großteil der Kinder entwickelt eine chronische Nierenerkrankung und eine terminale Niereninsuffizienz. In der retrospektiven französischen Studie wurden 66 Kinder mit AAV über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren untersucht. Die Remissionsrate lag nach der Induktionstherapie bei 90 %, 41 % hatten ein Rezidiv. Im Verlauf entwickelten 22 Patienten (34 %) eine terminale Niereninsuffizienz, 17 Patienten hatten eine Nierentransplantation, 5 Patienten waren zum Ende der Beobachtungszeit dialysepflichtig. 4 Kinder (6 %) sind ver-

storben [4]. Umso wichtiger erscheinen den Autoren moderne intensive Therapieregime zur Remissionsinduktion und -erhaltung.

## FAZIT

- AAV sind im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Dennoch müssen sie bei unklaren Organmanifestationen und unklarer Inflammation in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.
- Die klinische Symptomatik bei Kindern und bei Erwachsenen ähnelt sich, es gibt aber einige Unterschiede.
- Die Therapie der AAV im Kindes- und Jugendalter basiert auf Studien von Erwachsenen, wodurch insbesondere in der optimalen Dosierung der eingesetzten Medikamente Fragen offen bleiben.
- Intensivere Forschungsaktivitäten zur Pathogenese und Behandlung der AAV bei Kindern sind dringend notwendig, um die Effektivität und das Risiko der Behandlung bei Kindern zu beurteilen und das langfristigen Outcome der komplexen Erkrankung zu verbessern.
- Die Behandlung von Kindern mit AAV sollte in einem kinderrheumatologischen Zentrum mit Expertise in der Behandlung von systemischen Vaskulitiden und interdisziplinärer Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen, wie Nephrologien erfolgen.

## Interessenkonflikt

MS: Berater-/Gutachtertätigkeit: Chugai/Roche, Hexal/Sandoz, Medac; Vortrags-/Schulungstätigkeit: Chugai/Roche; Kongresse: Chugai/Roche, Medac; Forschung: Chugai

Die korrespondierende Autorin gibt an, dass für die anderen Autorinnen/Autoren keine Interessenkonflikte bestehen.

## Danksagung

Vielen Dank an Dr. med. Annika Stock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Würzburg, für die freundliche Bereitstellung von Abbildung 4.

## Autorinnen/Autoren



**Annette Holl-Wieden**



**Henner Morbach**



**Clemens Benoit**



**Marc Schmalzing**

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. Annette Holl-Wieden**  
Universitätskinderklinik Würzburg  
Rheumatologie und Osteologie  
Josef-Schneiderstraße 2, 97080 Würzburg  
Deutschland  
Holl\_a@ukw.de

## Literatur

- [1] Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 46. DOI: 10.1186/s13052-017-0364-x
- [2] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. DOI: 10.1002/art.37715
- [3] Chen A, Mammen C, Guzman J et al. Wide variation in glucocorticoid dosing in paediatric ANCA-associated vasculitis with renal disease: a paediatric vasculitis initiative study. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 841–848. DOI: 10.55563/clin-exprheumatol/iol4k2
- [4] Sacri AS, Chambaraud T, Ranchin B et al. Clinical characteristics and outcomes of childhood-onset ANCA-associated vasculitis: a French nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 1: i104–i112. DOI: 10.1093/ndt/gfv011
- [5] Grisar S, Yuen GW, Miettinen PM et al. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol* 2010; 37: 440–442. DOI: 10.3899/jrheum.090688
- [6] Cabral DA, Canter DL, Muscal E et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChive Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2514–2526. DOI: 10.1002/art.39729
- [7] Villa-Forte A, de la Salle H, Fricker D et al. HLA class I deficiency syndrome mimicking Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2579–2582. DOI: 10.1002/art.23675
- [8] Lu M, Gu W, Sheng Y et al. Case Report: Activating PIK3CD Mutation in Patients Presenting With Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Immunol* 2021; 12: 670312. DOI: 10.3389/fimmu.2021.670312
- [9] Staels F, Betrains A, Doubel P et al. Adult-Onset ANCA-Associated Vasculitis in SAVI: Extension of the Phenotypic Spectrum, Case Report and Review of the Literature. *Front Immunol* 2020; 11: 575219. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575219
- [10] Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–1107. DOI: 10.1002/art.1780330807
- [11] Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936–941. DOI: 10.1136/ard.2005.046300
- [12] Ruperto N, Ozen S, Pistorio A et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 790–797. DOI: 10.1136/ard.2009.116624
- [13] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
- [14] Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222–227. DOI: 10.1136/ard.2006.054593
- [15] Uribe AG, Huber AM, Kim S et al. Increased sensitivity of the European medicines agency algorithm for classification of childhood granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1687–1697. DOI: 10.3899/jrheum.111352
- [16] Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 315–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
- [17] Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
- [18] Grayson PC, Ponte C, Suppiah R et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 386–392. DOI: 10.1002/art.41982
- [19] Matsumoto K, Akiyama M, Kajio N et al. Adolescent PR3-ANCA-positive hypertrophic pachymeningitis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0521. DOI: 10.1097/MD.00000000000010521



- [20] Iudici M, Pagnoux C, Quartier P et al. Childhood- versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: A nested, matched case-control study from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 108–114. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.014
- [21] de Graeff N, Groot N, Brogan P et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 656–671. DOI: 10.1093/rheumatology/key322
- [22] Noone DG, Twilt M, Hayes WN et al. The new histopathologic classification of ANCA-associated GN and its association with renal outcomes in childhood. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1684–1691. DOI: 10.2215/CJN.01210214
- [23] Dolezalova P, Price-Kuehne FE, Ozen S et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1628–1633. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202111
- [24] Dolezalova P, Wilkinson N, Brogan P et al. SAT0286 Paediatric vasculitis damage index: a new tool for standardised disease assessment. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73: 696–697
- [25] Lee JY, Alsaleem A, Chiang GPK et al. Hallmark trials in ANCA-associated vasculitis (AAV) for the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 31. DOI: 10.1186/s12969-019-0343-4
- [26] Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
- [27] Mendel A, Ennis D, Go E et al. CanVasc Consensus Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol* 2021; 48: 555–566. DOI: 10.3899/jrheum.200721
- [28] Chung SA, Langford CA, Maz M et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1366–1383. DOI: 10.1002/art.41773
- [29] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol* 2017; 76: 77–104. DOI: 10.1007/s00393-017-0394-1
- [30] Westwell-Roper C, Lubieniecka JM, Brown KL et al. Clinical practice variation and need for pediatric-specific treatment guidelines among rheumatologists caring for children with ANCA-associated vasculitis: an international clinician survey. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 61. DOI: 10.1186/s12969-017-0191-z
- [31] Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY et al. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74: 1550–1558. DOI: 10.1002/acr.24590
- [32] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220. DOI: 10.1056/NEJMoa0909169
- [33] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232. DOI: 10.1056/NEJMoa0909905
- [34] Holle JU, Hellmich B, Moosig F. Therapie-Update der ANCA-assoziierten Vaskulitiden: Granulomatose mit Polyangiitis und Mikroskopische Polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2022; 81: 280–285
- [35] Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622–631. DOI: 10.1056/NEJMoa1803537
- [36] Brogan P, Yeung RSM, Cleary G et al. Phase IIa Global Study Evaluating Rituximab for the Treatment of Pediatric Patients With Granulomatosis With Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 124–133. DOI: 10.1002/art.41901
- [37] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771–1780. DOI: 10.1056/NEJMoa1404231
- [38] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790–2803. DOI: 10.1056/NEJMoa0802311
- [39] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388. DOI: 10.1001/jama.2010.1658
- [40] Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 58. DOI: 10.1186/s12882-019-1226-0
- [41] Huang L, Zhong Y, Ooi JD et al. The effect of pulse methylprednisolone induction therapy in Chinese patients with dialysis-dependent MPO-ANCA associated vasculitis. *Int Immunopharmacol* 2019; 76: 105883. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105883