

ARDS bei Wegener'scher Granulomatose*

ARDS and Wegener's granulomatosis

B. Gottschlich¹, G. Höffken² und M. Ragaller¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

² Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Coswig (Chefarzt: Prof. Dr. G. Höffken)

► **Zusammenfassung:** Wir berichten über eine 36-jährige Patientin, die an einem fulminanten ARDS erkrankte. Als Ursache diagnostizierten wir eine isolierte Manifestation einer Wegener'schen Granulomatose. Durch den konsequenten Einsatz von protektiven Beatmungsstrategien einschließlich frühzeitiger Spontanisierung sowie Lagerungsmaßnahmen konnte schnell eine Stabilisierung des Gasaustausches erreicht werden. Innerhalb weniger Tage konnte die Patientin vom Respirator entwöhnt und extubiert werden. Neben der Beatmungstherapie spielte für den Therapieerfolg die frühzeitige Diagnose der zugrunde liegenden Ursache eine entscheidende Rolle. In einem interdisziplinären Ansatz wurde durch die Einbeziehung von immunologischen Untersuchungen diese seltene Ursache eines ARDS festgestellt. Die im folgenden eingeleitete immunsuppressive Therapie führte innerhalb kurzer Zeit zu einer deutlichen Befundbesserung. In diesem Zusammenhang war es von entscheidender Bedeutung, nicht nur häufige Krankheitsauslöser, sondern auch seltene Ursachen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen. Durch die Bestimmung von antinukleären Antikörpern, Rheumafaktoren und Antiphospholipid-Antikörpern ist innerhalb kurzer Zeit eine richtungsweisende Aussage im Hinblick auf das Vorliegen einer Vaskulitis möglich. Die spezifische Therapie der Wegener'schen Granulomatose wird dargestellt.

► **Schlüsselwörter:** ARDS – Wegener-Granulomatose – Pulmonale Vaskulitis – Protektive Beatmung.

► **Summary** The following report describes a case of fulminant ARDS in a 36-year-old woman. The underlying cause of this condition was an isolated manifestation of Wegener's granulomatosis. The acute impairment of gas exchange was treated by a prompt protective ventilation strategy that included rapid restoration of spontaneous breathing and prone positioning. Within a few days it proved possible to wean the patient from the ventilator and extubate her on day 7. The rapid recovery of the patient was due not only to the ventilation strategy, but more

important, to the early diagnosis and treatment of the underlying disease. The diagnosis of Wegener's granulomatosis – a rare cause of ARDS – was based on an interdisciplinary effort that included specific immunological tests. Subsequent immunosuppressive therapy with cyclophosphamide and prednisolone during mechanical ventilation resulted in a marked improvement. Of critical importance was the fact that in addition to common causes of lung disease, differential diagnostic consideration was also given to rare causes. Determination of antineutrophil cytoplasmic antibodies, rheumatoid factors and antiphospholipid antibodies rapidly clarifies the vasculitis question. The specific treatment of Wegener's granulomatosis is discussed.

► **Keywords:** ARDS – Wegener's Granulomatosis – Pulmonary Vasculitis – Protective Ventilation.

Einleitung

Das ARDS (acute respiratory distress syndrom) ist ein relevantes intensivmedizinisches Krankheitsbild und geht immer noch mit einer erheblichen Mortalität von mehr als 30 % einher [1,2]. In der Behandlung spielt neben der symptomatischen Behandlung des respiratorischen Versagens durch protektive Beatmungsstrategien die Diagnostik und Therapie der auslösenden Grunderkrankung eine entscheidende Rolle. Neben primären pulmonalen Schädigungen durch Pneumonie, Aspiration oder Thoraxtrauma sind sekundäre, nicht pulmonale Ursachen (Sepsis, SIRS, DIC, Pankreatitis, extrakorporale Kreisläufe u.a.) für die Ausbildung des Krankheitsbildes verantwortlich. Da die verschiedenen Ursachen mitunter vollkommen unterschiedliche Behandlungskonzepte erfordern können, ist eine umfassende und dennoch zielgerichtete differentialdiagnostische Abklärung innerhalb kurzer Zeit notwendig. Der Nachweis einer seltenen Grunderkrankung kann im Einzelfall medizinisch schwierig sein und bedeutet einen erhöhten ökonomischen Aufwand [3].

* Rechte vorbehalten

► In der folgenden Kasuistik einer isolierten pulmonalen Manifestation einer Wegener'schen Granulomatose mit fulminantem ARDS sollen die diagnostischen Strategien, die kausale Therapie und die supportiven intensivmedizinischen Behandlungsmaßnahmen aufgezeigt werden.

Kasuistik

Eine 36jährige Patientin (168 cm; 58 kg; BMI 20,5) wurde mit akuter starker Dyspnoe und Zyanose (SpO_2 um 60 %) in einem auswärtigen Krankenhaus stationär aufgenommen. Die Patientin berichtete außerdem über Husten - Fieber oder Auswurf wurden jedoch verneint. Anamnestisch waren eine ca. 14tägige ambulante gynäkologische Behandlung bei Vd. auf Adnexitis unmittelbar vor Krankenhausaufnahme sowie ein arterieller Hypertonus und eine Pollinosis bekannt. Die ambulante antibiotische Therapie der Adnexitis erfolgte mit Azithromycin. Die Reiseanamnese war negativ, ebenso wurde von den Angehörigen ein Kontakt zu Katzen, Hunden oder Vögeln verneint. Klinisch und anamnestisch ergaben sich keine Hinweise auf eine konsumierende Erkrankung oder ein immunologisches Defizit. Das primär angefertigte Thorax-Bild zeigte ausge dehnte flächenhafte z.T. rundherdartige Infiltrationen in beiden Lungen (Abb. 1). Anhand der genannten klinischen und radiologischen Befunde wurde die Diagnose ARDS auf dem Boden einer ambulant erworbenen atypischen Pneumonie gestellt. Laborchemisch ergab sich kein eindeutiger Hinweis auf

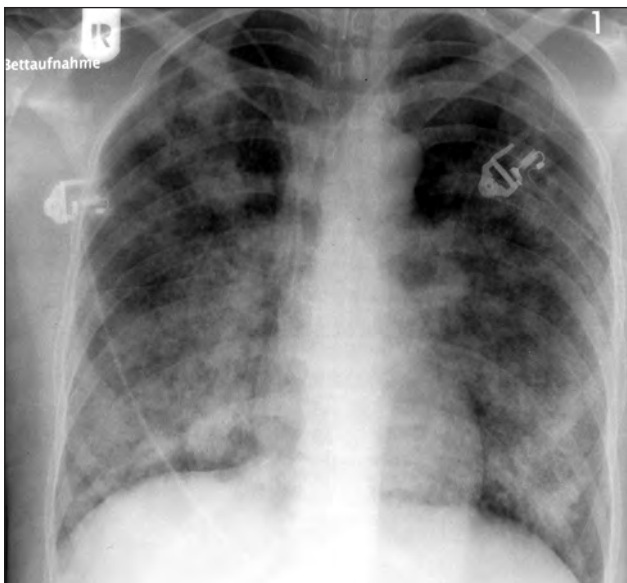


Abb. 1: Röntgen-Thorax a.p. bei stationärer Aufnahme: ausge dehnte, z.T. flächenhafte, z.T. rundherdartige Infiltrationen an beiden Lungen re>li; Herz nicht verbreitert.

eine Infektion (Leukozyten 8,04Gpt/l; PCT 0,20 $\mu\text{g/l}$; CRP 115mg/l); die Patientin hatte kein Fieber. Aufgrund der vital bedrohlichen Situation mit ausgeprägter Hypoxie wurde eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit Clarithromycin, Ciprofloxacin, Metronidazol und Fluconazol indiziert. Mikrobiologisch konnten im Bronchialsekret keine Keime nachgewiesen werden, Blutkulturen blieben steril, der Legionellenschnelltest im Urin war negativ. Ebenso wurden Untersuchungen auf Chlamydien und Mykoplasmen (Nachweis von Ak und IgA- und IgG- bzw. IgM-Ag) durchgeführt, die im Verlauf negativ blieben. PCR-Untersuchungen auf verschiedene Viren (CMV, RS, Adeno, Influenza), Mykoplasmen, Mycobacterium tuberculosis als auch Pneumocystis carinii waren ebenfalls negativ.

Bei nicht eingeschränkter Vigilanz und normwertigem paCO_2 wurde primär ein Therapieversuch mit non-invasiver Beatmung unternommen. Darunter konnte innerhalb von Stunden keine Verbesserung der deutlich eingeschränkten Oxygenierung erzielt werden, so dass noch am Aufnahmetag die Intubation und mechanische Beatmung erfolgten (druckkontrollierte Beatmung; FiO_2 0,6; PEEP 10 mbar; P_{max} 33 mbar; I:E 1:2; Af 12/min; AMV 7,4 l/min; AZV 610 ml). Unter druckkontrollierter Beatmung, Sedierung, Lagerung einschließlich Bauchlagerung, bilanzierter Volumentherapie wurde eine Stabilisierung des Gasaustausches auf niedrigem Niveau (FiO_2 0,5; PaO_2 9,8 kPa; paCO_2 5,71 kPa; pH 7,45; SaO_2 97 %) erzielt. Intermittierend musste die Patientin bei blutiger Sekretion aus dem Tubus abgesaugt werden. Die bronchoskopische Untersuchung ergab eine diffuse Blutung aus mehreren Segmentbronchien ohne Nachweis einer spezifischen Veränderung (z.B. Tumor, Granulationen etc.). In der Computertomographie von Thorax und Lunge ließen sich ausge dehnte Verdichtungen und Infiltrationen mit alveolärem Muster in beiden Lungenflügeln bevorzugt in den Mittel- und Unterfeldern darstellen, während in den Oberfeldern noduläre Infiltrate nachweisbar waren (s. Abb. 2). Hinweise für eine akute Lungenembolie ergaben sich nicht. Da über 36 Stunden keine Verbesserung der Gesamtsituation erfolgte, wurde die Patientin am dritten Behandlungstag in unser Haus verlegt.

Bei Übernahme war die Patientin analgosediert, intubiert und beatmet. Unter druckkontrollierter, protektiver Beatmung entsprechend den Kriterien des ARDS-Netzwerk (AZV 6ml/kg KG; PEEP 14mbar, P_{max} 26mbar, Af 24/min, FiO_2 0,7) konnte zunächst ein zufriedenstellender Gasaustausch erreicht werden (paO_2 11,8kPa; paCO_2 6,7kPa; pH 7,38; SpO_2 97 %). Die Lagerungstherapie einschließlich Bauchlagerung und Sekretolyse mit Ambroxol wurden ►

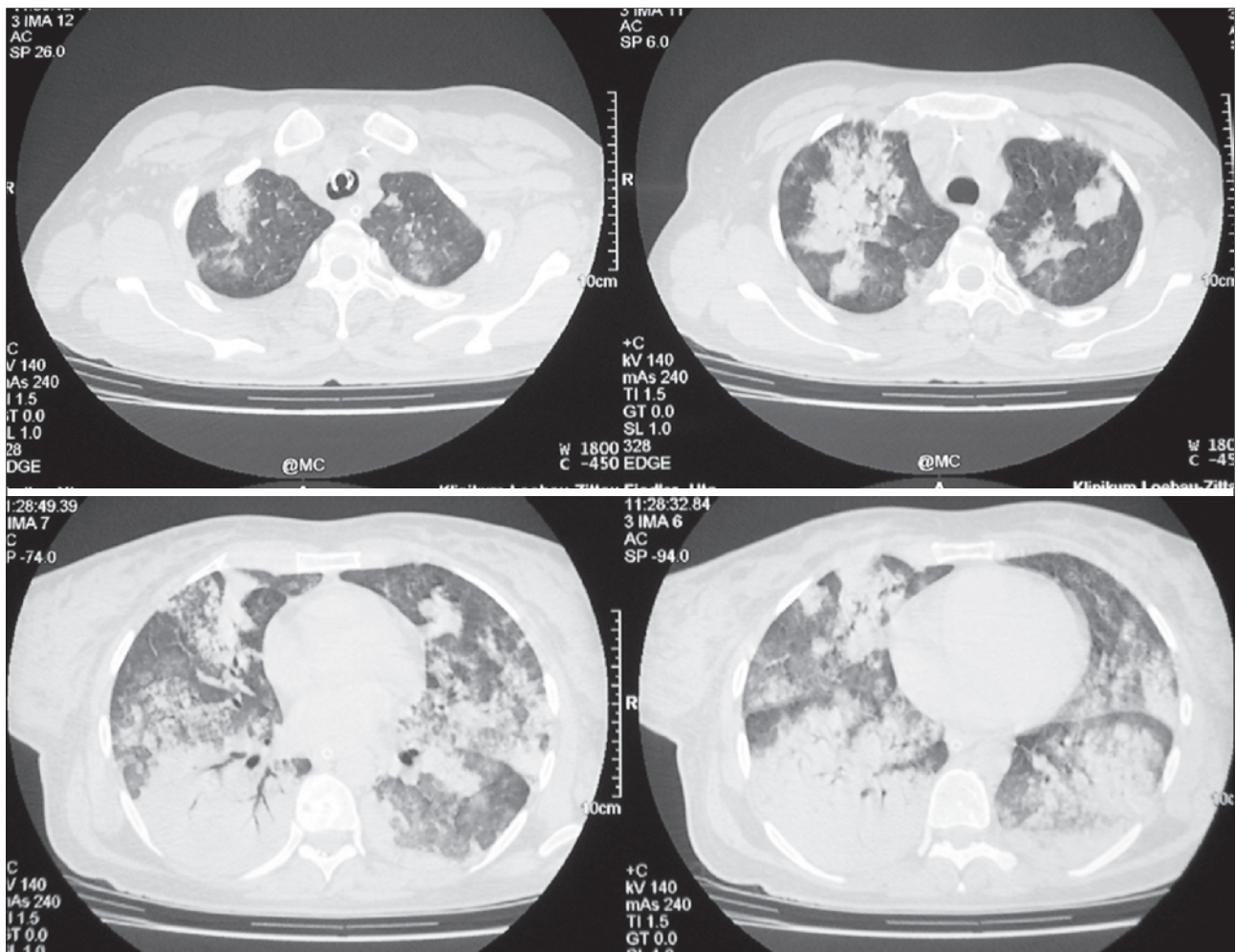


Abb. 2: CT-Thorax am Aufnahmetag: ausgedehnte Verdichtungen und Infiltrationen in den dorsalen Unterlappenanteilen; in Höhe der Mittel- und Unterfelder zum Teil alveoläres Muster; in den Oberfeldern rechts mehr als links wieder härter noduläre Infiltrate.

► fortgesetzt. Die Antibiotikatherapie wurde entsprechend den Leitlinien bei ambulant erworbener schwerer Pneumonie ohne Risiko einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* auf eine Monotherapie mit Moxifloxacin umgestellt. Aufgrund des atypischen Verlaufs wurde besonderer Wert auf die Abklärung der Genese des ARDS gelegt, so dass eine umfassende bakteriologische, virologische und immunologische Diagnostik initiiert wurde. Eine transbronchiale Biopsie zur histologischen Probengewinnung wurde bei der anhaltenden diffusen Blutung aus dem Bronchialsystem, den erhöhten Beatmungsdrücken und PEEP-Werten nicht durchgeführt. Ein ausgeprägt positiver Nachweis von Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) sowie stark erhöhte Proteinase-3-Werte waren nach Ausschluss anderer vor allem infektiologischer Ursachen richtungsweisend für die Diagnose Wegener'sche Granulomatose (Tab. 1). Weiterführende Untersuchungen zur Manifestation der Wegener'schen

Granulomatose ergaben keine Beteiligung anderer Organsysteme. Es bestand keine Niereninsuffizienz, der Urin war ohne Hinweis für Hämaturie oder Proteinurie. Die Nasenschleimhaut zeigte ein unauffälliges Profil ohne typische Veränderungen, eine Augenmanifestation konnte durch klinische Untersuchung ebenfalls ausgeschlossen werden. Es wurde die Diagnose einer isoliert pulmonalen Wegener'schen Granulomatose gestellt.

Verlauf

Die anfangs deutlich vermehrte Blutungsneigung sistierte nach der Gabe von Methylprednisolon 500 mg am 3. Behandlungstag. Nach Sicherung dieser Diagnose wurde am sechsten Behandlungstag eine Cyclophosphamid-Stosstherapie mit 500 mg/m² KOF (830 mg) durchgeführt. Diese wurde von der Patientin gut toleriert. Zeichen einer Cystitis traten unter prophylaktischer Applikation von Uromitexan ►

Tab. 1: Verlauf von c-ANCA und Proteinase3.

Parameter	Zeitpunkt	Normwert	Titer/Einheiten	Bewertung
c-ANCA	Tag 2		1:1280	stark positiv
c-ANCA	Tag 7		1:1280	stark positiv
Proteinase-3	Tag 2	<10 /ml	148,30 U/ml	stark positiv
Proteinase-3	Tag 7	<10 U/ml	201,40 U/ml	stark positiv

ANCA Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper.

► nicht auf. Die immunsuppressive Therapie wurde mit Prednisolon mit einer initialen Dosis von 1 mg/kg KG in ausschleichender Dosierung weitergeführt. Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis carinii* mit Cotrimoxazol initial i.v. - im weiteren Verlauf p.o. - ergänzte die Behandlung. Innerhalb weniger Tage konnte die Invasivität der Beatmung deutlich reduziert und eine Spontanisierung am Respirator begonnen werden. Am 7. Behandlungstag wurde die Patientin extubiert, benötigte nachfolgend noch zwei Tage einer intermittierenden non-invasiven Maskenbeatmung. Im weiteren Verlauf gelang rasch eine Mobilisierung und Stabilisierung des Allgemeinzustandes der Patientin, so dass sie am 12. Behandlungstag auf Normalstation verlegt werden konnte. Nach weiteren sieben Tagen stationärer Behandlung wurde sie bei klinischer Beschwerdefreiheit in die ambulante Weiterbehandlung entlassen. Zum Entlassungszeitpunkt zeigten sich eine altersentsprechende Lungenfunktion und Spiroergometrie. Im Röntgenbild des Thorax stellten sich nur noch geringgradige homogene Verdichtungen in beiden Lungenunterfeldern als Residualzustand nach ARDS, keine frischen Infiltrate, keine Ergüsse oder kardiale Dekompensationszeichen dar (Abb. 3). Bei Entlassung erfolgte eine Medikation mit Prednisolon 55 mg/die p.o. sowie eine Infektionsprophylaxe mit Cotri-



Abb. 3: Röntgen-Thorax a.p. Entlassungszeitpunkt: gering milchige Zeichnungsvermehrung in beiden Lungenunterfeldern, sonst unauffällig.

moxazol 960 mg 3 x pro Woche. Nach 14 Tagen wurde der Patientin die zweite Stoßtherapie von Cyclophosphamid bei subjektiver Beschwerdefreiheit verabreicht.

Diskussion

1. Beatmungsmaßnahmen

Die Entwicklung eines ARDS mit ausgeprägter Störung des Gasaustausches mit Hypoxie, Hyperkapnie und foudroyanter Verschlechterung des Allgemeinzustandes stellt ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild dar. Die Diagnose ARDS kann entsprechend der Definition der Amerikanisch-Europäischen Konsensus Konferenz anhand folgender Kriterien – akuter Beginn, bilaterale Infiltrate, schwere Oxygenierungsstörung mit $paO_2/FiO_2 < 200$; Ausschluss einer kardialen Ursache eines Lungenödems – mit einfachen klinischen Untersuchungen gestellt werden [4]. Obwohl einzelne Fallberichte oder Fallserien über die erfolgreiche Anwendung von non-invasiven Beatmungsverfahren existieren [5,6,7], ist doch bei Patienten mit ALI/ARDS die Intubation und mechanische Beatmung entsprechend den Empfehlungen zur protektiven Beatmung als grundlegende therapeutische Intervention anzusehen [8]. In einer Metaanalyse von Agarwal 2006 wurden Studien in Bezug auf den Einsatz der non-invasiven Beatmung (NIV) bei Patienten mit ARDS verglichen [9]. Insgesamt konnten drei randomisierte kontrollierte Studien in der Metaanalyse mit insgesamt 111 Patienten zusammengefasst werden. Es zeigte sich hinsichtlich der Überlebensrate als auch der Rate der endotrachealen Intubation kein Vorteil der non-invasiven Beatmung bei Patienten mit ARDS. Die Autoren wiesen auf die große Heterogenität der eingeschlossenen Patienten und die damit limitierte Aussagekraft der Metaanalyse hin. Die Entscheidung zur non-invasiven Beatmung oder invasiven Beatmung über einen endotrachealen Tubus sollte immer individuell in Abhängigkeit von der Schwere der Gasaustauschstörung gestellt werden. Als gesicherte Indikation für eine non-invasive Beatmung gilt derzeit das exazerbierte hyperkapnische Lungenversagen bei Patienten mit COPD. In Fällen der akuten globalen respiratorischen Insuffizienz ist ein Therapieversuch in ►

► Abhängigkeit von dem Ausmaß der Hypoxie, dem Allgemeinzustand des Patienten und der Erfahrung des ITS-Teams möglich, sollte aber bei fehlender Verbesserung der pulmonalen Situation oder sogar Verschlechterung beendet werden.

In dem hier vorgestellten Fall wurde zunächst ein Versuch der Verbesserung der Oxygenierung mit NIV unternommen, dann aber aufgrund der raschen Progredienz des Krankheitsbildes und fehlender Wirksamkeit der NIV eine endotracheale Intubation und mechanische Beatmung initiiert.

Die mechanische Beatmung wurde im Verlauf als „protektive Beatmung“ mit niedrigem Tidalvolumen, niedrigem Plateaudruck und einer titrierten PEEP-Anwendung durchgeführt. Wegen der schlechten Oxygenierung erfolgte eine konsequente Bauchlagerung (prone position). In Zusammenarbeit mit der gezielten Behandlung der Grunderkrankung konnte die Patientin durch diese Maßnahmen rasch pulmonal stabilisiert werden. Obwohl eine routinemäßige Anwendung der Bauchlagerung keinen Überlebensvorteil bei Patienten mit ARDS erbrachte, konnte eine Verbesserung der Oxygenierung bei Anwendung dieser Maßnahme gezeigt werden [10]. Die Bauchlagerung („prone position“) wird heute als „rescue therapy“ bei schwerem ARDS zur Überbrückung der aktuellen hypoxischen Krise und zum Zeitgewinn für die Therapie der Grundkrankheit empfohlen und wurde im vorliegenden Fall auch unter dieser Prämisse angewandt. Die Empfehlungen zur Lagerungstherapie bei Patienten mit ALI oder ARDS inklusive Indikationen und Durchführung der Bauchlagerung wurden in einer S2-Leitlinie der AWMF zusammengefasst und im November 2007 veröffentlicht [11].

Durch einen frühzeitigen dosierten Einsatz von Spontanatmungsphasen gelang dann eine rasche Entwöhnung der Patientin vom Respirator. Nach der Extubation am siebenten Tag wurde die Patientin nicht invasiv mit Masken-CPAP und durch assistierte Beatmung weiter stabilisiert. Der frühzeitige Einsatz von non-invasiven Beatmungsverfahren in der Post-extubationsphase kann die Reintubationsrate bei Risikopatienten signifikant reduzieren [12,13]. Dies zeigt auch, dass beide Verfahren – invasive und non-invasive Beatmungsformen – bei ALI und ARDS als ergänzende Verfahren ihren Stellenwert besitzen und je nach Stadium der Erkrankung und der Patiententoleranz individuell eingesetzt werden sollten.

2. Antibiotikatherapie

Aufgrund der anamnestischen Daten und der klinischen Symptomatik wurde die Diagnose schwere ambulant erworbene Pneumonie (community acquir-

ed pneumonia - CAP) gestellt. In fast allen Studien ist *S. pneumoniae* der mit Abstand häufigste Erreger. Er wird gefolgt von *H. influenzae*, *S. aureus* und *L. pneumophila*. Enterobacteriaceae, vor allem *E. coli* und *Klebsiella* spp., seltener *Proteus* spp. sind ebenfalls von Bedeutung. *P. aeruginosa* spielt nach neueren Studien von CAPNETZ in Deutschland eine untergeordnete Rolle, sollte aber aufgrund der hohen Letalität routinemäßig in der Therapiewahl mit berücksichtigt werden. *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* sind in den meisten Studien selten. Etwa 10 % der Erkrankungen sind polymikrobiell. Der Anteil viral verursachter CAP beträgt zwischen 0 und 22 % und variiert mit epidemischen Häufungen, aber auch mit Art und Umfang der eingesetzten Diagnostik [14]. Trotz des Fehlens typischer klinischer Symptome einer bakteriellen Infektion (kein Fieber, keine Leukozytose, PCT nicht erhöht) wurde in Anbetracht der vital bedrohlichen Situation eine empirische hochdosierte Therapie mit einem breiten Wirkungsspektrum begonnen (Clarithromycin, Ciprofloxacin, Metronidazol, Fluconazol). Die Einleitung einer effizienten initialen Antibiotikatherapie in ausreichend hoher Dosierung nach Abnahme von mikrobiologischen Proben ist für den Therapieerfolg bei einer Pneumonie oder Sepsis entscheidend. In verschiedenen Untersuchungen konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass eine initial nicht adäquate Antibiotikatherapie insbesondere bei schweren Verlaufsformen einer ambulant erworbenen Pneumonie mit einer dramatisch gesteigerten Mortalität einhergeht [15-18]. Das im auswärtigen Haus gewählte Antibiotikaregime entsprach nicht unbedingt den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für schwere ambulant erworbene schwere Pneumonien [14]. Patienten mit schwerer CAP werden in zwei Gruppen eingeteilt, die wesentlich die Therapieentscheidung bestimmen - solche mit Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa* und solche ohne Risikofaktoren. Die Patientin wies keine Risikofaktoren für das Vorhandensein einer *P. aeruginosa*-Infektion auf. Entsprechend den Empfehlungen wäre die Gabe von β -Laktam-Antibiotika (Ceftriaxon, Cefotaxim, Piperacillin+Tazobactam) plus einem Makrolid oder die Monotherapie mit einem pneumokokkenaktiven Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) indiziert gewesen [14]. Trotz der relativen Unwahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion entschlossen wir uns aufgrund der dramatischen Gesamtsituation und des schlechten Allgemeinzustandes zur Durchführung einer antibiotischen Therapie für insgesamt acht Tage. Unmittelbar nach Aufnahme auf unsere Station erfolgte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf eine Monotherapie mit Moxifloxacin, die gegenüber dem bis- ►

► her gewählten Regime in der Wirksamkeit überlegen ist.

Der primäre Einsatz von Fluconazol bei dieser Patientin muss kritisch hinterfragt werden. Die Patientin wies keinerlei Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression) auf, und das zu erwartende Erregerspektrum bei der Diagnose ambulant erworbene Pneumonie schließt eine Pilzpneumonie eher aus [14]. Erst bei einem Therapieversagen, d.h. keine klinische Besserung nach 48stündiger Behandlung, sollte das Vorhandensein von anderen potentiellen Erregern in die therapeutischen Überlegungen miteinbezogen werden, wobei auch da virale oder durch Pilze hervorgerufene Pneumonien die Ausnahme bilden.

3. Diagnostisches Vorgehen

Hinsichtlich der Genese des ARDS wurde primär eine intrapulmonale Ursache auf dem Boden einer ambulant erworbenen Pneumonie vermutet. Dabei konzentrierten sich die Untersuchungen zunächst auf den Nachweis bakterieller Erreger inklusive atypischer Mikroorganismen. Das klinische Bild war jedoch neben der schweren Oxygenierungsstörung durch eine für bakterielle Pneumonien untypische akute alveoläre pulmonale Hämorrhagie gekennzeichnet. Differentialdiagnostisch kommen in einer solchen Konstellation Pneumonien viraler (CMV, Adeno, RS, Influenza) Genese in Frage. Pilzinfektionen der Lunge, bei fehlender Immunsuppression und leerer Anamnese, spielen eher eine geringe Rolle. Daneben müssen insbesondere bei pulmonalen Hämorrhagien nichtinfektiöse Ursachen im Sinne von Vaskulitiden (z.B. Goodpasture-Syndrom) in Betracht gezogen werden. Eine weitere seltene Lungenerkrankung – die alveoläre Proteinose – geht selten mit einer Blutungsneigung einher.

Neben mikrobiologischen und virologischen Untersuchungen wurde deshalb unmittelbar nach Aufnahme eine Autoantikörperdiagnostik bezüglich einer Vaskulitis eingeleitet. Die Bestimmung von neutrophil-zytoplasmatischen Antigenen (IgG, Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper – ANCA) sowie der Proteinase-3 (PR-3) erlaubt innerhalb von 24 Stunden eine differenzierte Aussage bezüglich des Vorliegens einer Vaskulitis respektive einer Wegener'schen Granulomatose. Die Tests besitzen eine hohe Spezifität und Sensitivität und sind damit geeignete Verfahren zum Ausschluss oder Nachweis von Vaskulitiden als primäre Ursache der akuten Lungenerkrankung. Im vorliegenden Fall waren die cANCA mit 1:1.280 sowie die Proteinase-3 mit 148,30 U/ml stark positiv. Der Grenzbereich von Autoantikörpern gegen Proteinase-3 liegt bei 5-10 U/ml, ab >10 U/ml wird er als positiv gewertet, ab >50 U/ml als stark positiv. Die Kombination von

erhöhten cANCA sowie erhöhter PR-3 ist in der Regel beweisend für eine Wegener'sche Granulomatose.

Die Diagnose der Wegener'schen Granulomatose wird neben den klinischen Befunden durch den Nachweis typischer histologischer Veränderungen in den betroffenen Geweben gesichert. Dabei ist eine klassische Trias von Vaskulitis der kleinen Arterien und Venen, fokaler Gewebnekrose und granulomatöser Entzündung auffällig. Diese Trias ist in mehr als 90 % der Präparate zu finden [19]. Die histologische Diagnosesicherung durch eine transbronchiale Biopsie war im vorliegenden Fall aufgrund der invasiven Beatmung und der bestehenden ausgeprägten Blutungsneigung unserer Meinung nach nicht zu vertreten. Bei schwerstkranken Intensivpatienten unter mechanischer Beatmung mit relativer oder absoluter Kontraindikation zur Biopsie bieten die oben genannten Biomarker eine verlässliche Alternative zur Sicherung der Diagnose und zur Rechtfertigung der invasiven Therapie. Bei entsprechendem Verdacht sollte daher möglichst rasch die Bestimmung der antizytoplasmatischen Antikörper erfolgen [3,20,21]. Die Wegener'sche Granulomatose ist die häufigste ANCA-assoziierte Vaskulitis. Das klinische Erscheinungsbild wird klassischerweise durch entzündliche Veränderungen der oberen (d.h. Sinusitis, Otitis, Ulzerationen, subglottische oder tracheale Stenosen) und unteren Luftwege, bronchiale Stenosen, alveoläre Hämorrhagien und das Vorliegen einer Glomerulonephritis charakterisiert. Pulmonale Symptome sind Husten, Stridor, Atemnot, Thoraxschmerz und Hämoptysis. Bei der Erstmanifestation weisen ca. 40 % der Patienten eine renale Beteiligung auf. Im Verlauf der Krankheit tritt allerdings bei 80-90 % der Patienten eine Nierenbeteiligung hinzu [20]. Im Thorax-Röntgenbild findet man alveoläre, gemischte oder interstitielle Infiltrate, noduläre oder kavernöse Veränderungen. Die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen kann aber nicht ausreichend beschrieben werden, so dass zur Beurteilung des Ausmaßes der Lungenbeteiligung eine CT des Thorax empfohlen wird. Die gefundenen pathologischen Korrelate, obwohl multipel und variabel, umfassen hauptsächlich noduläre Veränderungen bzw. großflächige Raumforderungen (multipel, bilateral, subpleural), diese können sich solide oder cavitär darstellen. Die Wand der Segment- und Subsegmentbronchien ist verdickt. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten einer prognostisch ungünstigen Kapillaritis kommen, die – wie im vorliegenden Fall – durch den Nachweis von milchglasartigen Verschattungen infolge pulmonaler Einblutungen charakterisiert ist [22]. Auf der Ebene der Vaskulitiden sollten differentialdiagnostisch das Churg-Strauss- ►

► Syndrom (CSS) oder die mikroskopische Polyangiitis (MPA) in Erwägung gezogen respektive ausgeschlossen werden. Dabei ist neben dem klinischen Erscheinungsbild und der Histologie vor allem die Bestimmung der ANCA hilfreich. Ein initiales Screening sollte die Bestimmung von antinukleären Antikörpern, Rheumafaktoren und Antiphospholipid-Antikörpern beinhalten, ergänzend kann durch die Bestimmung von PR-3 eine Maximierung der Sensitivität erzielt werden [20,23].

4. Spezifische Therapie

Die Therapie der Wahl einer Wegener'schen Granulomatose bzw. aller Formen der Vaskulitis besteht in einer langfristigen Immunsuppression. Dabei unterscheidet man zwei Phasen: eine initiale „remission-induction“, um den akuten aktiven Krankheitsschub zu kontrollieren, und eine „Maintenance“-Phase, um die erreichte Remission aufrechtzuhalten. In der ersten Phase wird eine hochdosierte, aggressive Therapiestrategie verfolgt, während in der zweiten eine niedriger dosierte Therapie zur Erhaltung des Therapieerfolges durchgeführt wird [20]. Durch dieses Vorgehen sollte initial eine möglichst rasche Beseitigung der vital bedrohlichen Organdysfunktion (z.B. pulmonale Hämorrhagie, Gasaustauschstörung, akutes Nierenversagen) erreicht werden. In der Langzeitbehandlung müssen die unerwünschten Begleiterscheinungen bzw. möglichen Komplikationen der Immunsuppression minimiert werden. Die Therapieentscheidung ist von mehreren Faktoren (u.a. Schwere der Erkrankung, Ausmaß der Organdysfunktion, Begleiterkrankungen) abhängig. Eine tabellarische Übersicht findet sich bei Frankel et al. [20] (Tab. 2). Im vorliegenden Fall entschied man sich für eine hochdosierte Pulstherapie mit Cyclophosphamid mit 500mg/m²KOF (entsprechend 830mg) sowie die Gabe von Prednisolon 1mg/kg KG zur Remission der Organdysfunktion. Die intravenöse Pulstherapie erwies sich in verschiedenen Studien als ebenso effektiv wie die tägliche orale Einnahme von Cyclophosphamid, wobei insgesamt weniger Nebenwirkungen auftraten (Evidenz Ia; Empfehlung A) [24].

Die weiterführende Erhaltungstherapie erfolgte mit Prednisolon und prophylaktischer Gabe von Cotrimoxazol per os zur Prophylaxe einer Pneumocystis-carinii-Infektion. Als weiteres therapeutisches Procedere war eine wiederholte Cyclophosphamidpulstherapie im Abstand von 3 Wochen bis maximal 6 Zyklen vorgesehen, in Abhängigkeit vom klinischen Zustand und dem Verlauf der Antikörperspiegel. Die Patientin vertrug die hochdosierte intravenöse Therapie sehr gut, insbesondere traten keine zusätzlichen Infektionen auf.

Neuere Therapieansätze an bislang kleinen Patientenkollektiven zeigten vielversprechende Ergebnisse, so werden in den nächsten Jahren die therapeutischen Möglichkeiten von z.B. 15-Desoxypegualin, Mycophenolatmofetil (CellCept®), Leflunomid und Rituximab Gegenstand von klinischen Untersuchungen sein [20,24,25].

Zusammenfassung

Das ARDS ist ein multifaktorielles intensivmedizinisches Krankheitsbild, das immer noch mit einer ausgeprägten Morbidität und hohen Mortalität einhergeht. Die Säulen des therapeutischen Herangehens sind die Beseitigung der zu Grunde liegenden Ursache sowie eine differenzierte protektive Beatmungsstrategie. Im vorliegenden Fall konnte durch den Einsatz einer konsequenten lungenschonenden Beatmung und frühzeitigen Spontanisierung der Patientin eine rasche Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches erreicht werden, so dass am siebenten Behandlungstag nach Übernahme die Extubation erfolgen konnte. Parallel zur symptomatischen Behandlung ist eine umfassende Diagnostik in Hinblick auf die Genese des ARDS unerlässlich. Bei primär pulmonaler Ursache wurden neben den üblichen Auslösern (bakterielle oder virale Pneumonie) von Anfang an seltenere Erkrankungen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen. Serologische Untersuchungen nach Auto-Antikörpern (ANCA) wiesen den Weg zur Diagnose Wegener'sche Granulomatose. ►

Tab. 2: European Vaskulitis Study Group (EUVAS)-Einteilung zur Induktionstherapie (nach [20]).

Klassifikation	körperliche Symptome	Serumcreatinin (µmol/l)	Organdysfunktion	Therapieoption
begrenzt	nein	<120	keine	CO oder MTX oder Azathioprin
früh, generalisiert	ja	<120	keine	CP + CO oder MTX + CO
aktiv, generalisiert	ja	<500	vorhanden	CP + CO
schwer	ja	>500	vorhanden	CP + CO + Plasmaaustausch
refraktär	ja	–	vorhanden	experimentelle Therapie

MTX = Methotrexat, CO = Corticosteroid, CP = Cyclophosphamid.

► Der vorliegende Fall demonstriert, wie ein schweres, intensivmedizinisches Krankheitsbild (ARDS) mit einer seltenen Ursache (Wegener'sche Granulomatose) durch Bündelung diagnostischer Maßnahmen und Durchführung evidenzbasierter Beatmungsstrategien in kurzer Zeit behandelt werden kann. Dieser Fall einer äußerst seltenen isolierten pulmonalen Manifestation einer Wegener'schen Granulomatose unterstreicht darüber das Erfordernis einer raschen und effektiven interdisziplinären Zusammenarbeit.

Literatur

- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, et al.** Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(4):443-448.
- Lewandowski K, Lewandowski M.** Epidemiology of ARDS. *Minerva Anaesthesiol* 2006;72(6):473-477.
- Loscar M, Hummel T, Haller M, Briegel J, Wiebecke B et al.** ARDS und Wegener-Granulomatose. *Anaesthesist* 1997;46:969-973.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, et al.** Report of the American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
- Garpestad E, Hill NS.** Noninvasive ventilation for acute lung injury: how often should we try, how often should we fail? *Critical Care* 2006;10(4):147.
- Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, et al.** A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-435.
- Agarwal R, Nath A, Gupta D.** Noninvasive ventilation in Plasmodium vivax related ALI/ARDS. *Intern Med* 2007;46(24):12. (Epub 2007 Dec 17).
- The Acute Respiratory Distress Syndrom Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
- Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D.** Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med* 2006;100(12):2235-2238.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al.,** Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-573.
- Bein T.** Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2008;49(Suppl 1):S1-S24.
- Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, et al.** Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005;33(11):2465-2470.
- Barchfeld T, Schönhofer B.** Schwierige Entwöhnung. *Pneumologie* 2006;60(10):616-628.
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, et al.** Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und

Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Chemother J* 2005;14(4):97-155.

- Rello J.** Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care* 2005;9(3):259-265. (Epub 2004 Nov 30).
- Kollef MH.** Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of the carbapenems. *Respir Care* 2004;49(12):1530-1541.
- Fagon JY, Chastre J.** Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J* 2003;42(Suppl Aug):77-83.
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al.** Grupo Argentino de Estudio de la Neumonía Asociada al Respirador group. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27(1):158-164.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS.** Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:315-333.
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK.** Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129(2):452-465.
- Brown KK.** Pulmonary Vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:48-57.
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M.** Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005;53(3):471-477.
- von Vietinghoff S, Schreiber A, Otto B, Choi M, Gobel U, Kettritz R.** Membrane proteinase 3 and Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2005;64(6):453-459.
- Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL.** Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006 18(1):25-32.
- Lynch JP 3rd, White E, Tazelaar H, Langford CA.** Wegener's granulomatosis: evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(5):491-521.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Birgit Gottschlich
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Deutschland
Tel.: ++49 (0)351 4582416
Fax: ++49 (0)351 4585372
E-Mail: birgit.gottschlich@uniklinikum-dresden.de ■