

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die Mainzer Vaskulitis-Kohorte –
Einsatz und Ansprechen neuer medikamentöser Therapien 2006-2019**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Annick Volkert
aus Grünstadt

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

*Für meine Eltern.
In Liebe und Dankbarkeit.*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
1. Einleitung / Ziel der Dissertation	4
2. Literaturdiskussion	6
2.1. Nomenklatur systemischer Vaskulitiden nach der Internationalen Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC)	6
2.2. Analyse ANCA-assoziiierter Kleingefäß-Vaskulitiden	8
2.2.1. ANCA	8
2.2.2. Granulomatose mit Polyangiitis	10
2.2.3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	12
2.2.4. Mikroskopische Polyangiitis	14
2.3. Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden	15
3. Material und Methoden	23
3.1. Patientenkollektiv	23
3.2. Datenerhebung	23
3.2.1. Datenbank-Frontend	25
3.3. Datenbankauswertung	32
4. Ergebnisse	33
4.1. Gesamtkollektiv	33
4.2. Alter bei Erstdiagnose	34
4.3. Diagnosesicherung	35
4.4. Häufigkeitsverteilung nach Kleingefäßvaskulitis-Typ	36
4.5. Laborchemie	36
4.5.1. CRP	36
4.5.2. ANCA-Serologie	38
4.6. Symptome	38
4.6.1. Allgemeinsymptome	38
4.6.2. HNO-Beteiligung	38
4.6.3. Nierenbeteiligung	39
4.7. Krankheitsaktivitätsscore BVAS	43
4.7.1. HNO-Beteiligung: Subscore 4	44
4.7.2. Nierenbeteiligung: Subscore 8	46
4.8. Therapie	48
4.9. Überleben nach Erstdiagnose Kleingefäß-Vaskulitis	50
4.9.1. Überleben nach Geschlecht	50
4.9.2. Überleben nach Vaskulitis-Entität	51
4.9.3. Überleben nach Erstdiagnose GPA bei Patienten mit Induktionstherapie	52
4.9.4. Überleben nach Erstdiagnose MPA bei Patienten mit Induktionstherapie	53
5. Diskussion	54
5.1. CHCC-Nomenklatur und Diagnosestellung	54
5.2. Geschlechterverteilung	55

5.3. ANCA-Assoziation	55
5.4. HNO- und Nieren-Beteiligung.....	55
5.5. Überlebenswahrscheinlichkeiten	56
5.6. Therapieerfolg	57
5.7. Kritische Betrachtung der Datenerhebung und -auswertung	58
5.8. Ausblick	59
6. Zusammenfassung	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Anhang	73
8.1. BVAS.....	73
8.2. VDI	74
9. Danksagung	75
10. Lebenslauf	76

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
cANCA	Cytoplasmatischer antineutrophiler cytoplasmatischer Autoantikörper
CCL	CC-Chemokin-Ligand
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
COPD	Chronic obstructive lung disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYC, CTX	Cyclophosphamid
ED	Erstdiagnose
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HNO	Hals, Nasen, Ohren
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LEF	Leflunomid
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NET	Neutrophil extracellular traps
pANCA	Perinukleärer antineutrophiler cytoplasmatischer Autoantikörper
PR3	Proteinase 3
PSV	Primär systemische Vaskulitis
RTX	Rituximab
VDI	Vasculitis Damage Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung primärer Vaskulitiden nach befallener Gefäßart und -größe (nach Holl-Ulrich et al)

Abbildung 2: Screenshot Patientenliste – Datenbank-Startseite in der anonymisierten Übersicht

Abbildung 3: Screenshot Eingabefeld Patientendaten

Abbildung 4: Screenshot Eingabefeld Erstdiagnose

Abbildung 5: Screenshot Eingabefeld Nebendiagnosen

Abbildung 6: Screenshot Eingabefeld Klinischer Verlauf

Abbildung 7: Screenshot Eingabefeld Therapieverlauf

Abbildung 8: Screenshot Eingabefeld BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Abbildung 9: Screenshot Eingabefeld VDI – Vasculitis Damage Index

Abbildung 10: Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose Kleingefäß-Vaskulitis

Abbildung 11: Alter bei Erstdiagnose ANCA-assoziiierter Vaskulitis

Abbildung 12: Art der Diagnosesicherung

Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung nach Kleingefäß-Vaskulitis-Entität

Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung des medianen CRP über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 15: Line-Plot-Darstellung des medianen CRP über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung des medianen Kreatinins über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 17: Line-Plot-Darstellung des medianen Kreatinins über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung des medianen Harnstoffs über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 19: Line-Plot-Darstellung des medianen Harnstoffs über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 20: Box-Plot-Darstellung des medianen Gesamtprotein/Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 21: Line-Plot-Darstellung des medianen Gesamtprotein/Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 22: Box-Plot-Darstellung des medianen Albumin-Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 23: Line-Plot-Darstellung des medianen Albumin-Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 24: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS-Punktwerts bei Erstdiagnose AAV

Abbildung 25: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Punktwerts 12 Monate nach ED

Abbildung 26: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 4 bei Erstdiagnose AAV

Abbildung 27: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 4 12 Monaten nach ED

Abbildung 28: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 8 bei Erstdiagnose AAV

Abbildung 29: Absolute Häufigkeit des BVAS Subscores 8 12 Monate nach Diagnosestellung

Abbildung 30: Induktionstherapeutika nach AAV-Entität

Abbildung 31: Box-Plot-Darstellung der medianen Steroiddosis über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 32: Line-Plot-Darstellung der medianen Steroiddosis über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach AAV-Entität

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach ED GPA mit Induktionstherapie

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach ED MPA mit Induktionstherapie

Abbildung 37: BVAS nach der unter www.vasculitis.org verfügbaren Version

Abbildung 38: VDI nach der unter www.vasculitis.org verfügbaren Version

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

Vaskulitiden gehören zu den entzündlichen Systemerkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Autoimmunerkrankungen sind besonders charakterisiert durch das Auftreten von Antikörpern gegen körpereigene Antigene. Dass sich proinflammatorische sowie regulierende Mechanismen die Waage halten, ist Grundvoraussetzung für eine adäquate Toleranz des Immunsystems hinsichtlich des eigenen Körpers. In primär systemischen Vaskulitiden sind am häufigsten antineutrophile cytoplasmatische Antikörper zu finden, welche hierin den Ursprung der Pathogenität vereinen zu scheinen.

Primär systemische Vaskulitiden zählen insgesamt zu den sehr seltenen Erkrankungen. Zu ihrer allgemeinen Inzidenz und Prävalenz gibt es nur wenige epidemiologische Auswertungen. Dennoch ist in den letzten Jahren eine Zunahme festzustellen (1).

Die Ära der Immuntherapeutika hat die systemische Vaskulitis von einer akuten lebens- oder organbedrohlichen Erkrankung in eine chronische Krankheit verwandelt. Bei ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitiden wie der Granulomatose mit Polyangiitis, der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis und der Mikroskopischen Polyangiitis hat sich die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von < 75 % in den 1980er Jahren auf fast 95 % in den 2010er Jahren verbessert (2).

Dennoch besteht hinsichtlich Diagnose- oder Klassifikationskriterien nach wie vor ein Defizit, was gerade die Erstdiagnosestellung einer PSV außerhalb von spezialisierten Zentren so schwierig macht.

Die Etablierung des „Vaskulitis-Register Universitätsmedizin Mainz“ im Jahr 2005 geschah in Anlehnung an das seit dem Jahr 1998 bestehende Vaskulitis-Register Schleswig-Holsteins. Es soll Patienten mit der Diagnose einer Vaskulitis eine bessere Betreuung, das Finden einer individuellen optimalen Therapie, ein der Klinik des Patienten adäquates Feed-back sowie ein strukturiertes Follow-up ermöglichen. Insbesondere das Outcome der Patienten hinsichtlich der Mannigfaltigkeit der therapeutischen Möglichkeiten soll zukünftig im Vordergrund stehen.

Diese Arbeit befasst sich somit hauptsächlich mit dem therapeutischen Behandlungsregime einer ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis.

Es galt, mithilfe der retrospektiven, epidemiologischen Datenerfassung herauszufinden, inwieweit die bisher in der Literatur vorhandenen Ergebnisse auf das Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz übertragbar sind.

Bedeutendes Fernziel der etablierten Datenbank soll sein, möglichst viele AAV-Patienten auch prospektiv betreuen zu können, ihnen unter Umständen nicht nur klinikintern, sondern womöglich eines Tages über die Grenzen der Universitätsmedizin hinaus, weitreichendere Informationen bezüglich Diagnostika, prognostischen Krankheitsverläufen oder Behandlungsmöglichkeiten zu geben.

2. Literaturdiskussion

2.1. Nomenklatur systemischer Vaskulitiden nach der Internationalen Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC)

Auf der ersten Internationalen Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC) zur Nomenklatur systemischer Vaskulitiden im Jahr 1994 wurde eine Nosologie etabliert, welche es fortan erleichtern sollte, das Krankheitsbild der Vaskulitis systematisch zu beschreiben und Vaskulitiden einzuteilen (3). Die Nomenklatur sowie die Klassifizierung systemischer Vaskulitiden war vormals schwierig und strittig. Es gelang jedoch ein sowohl für die Forschung als auch für die klinische Versorgung der Patienten wesentlicher Fortschritt (4).

Aufgrund des sich verändernden Verständnisses der Vaskulitis und ebenfalls des Fehlens einer Nomenklatur für relativ häufige Unterformen der Vaskulitis wurde im Jahr 2012 eine zweite Internationale Chapel-Hill-Konsensuskonferenz abgehalten (CHCC 2012). Diese diente dazu, wichtige Namen und Definitionen zu korrigieren oder Vaskulitis-Klassen hinzuzufügen, die in der ursprünglichen CHCC von 1994 nicht berücksichtigt worden waren (4). So wurden beispielsweise Eponyme wie Wegener-Granulomatose ersetzt durch Granulomatose mit Polyangiitis sowie neue Kategorien geschaffen wie die der ANCA-assoziierten Vaskulitis, mit welcher sich diese Arbeit hauptsächlich beschäftigt.

Die Nomenklatur spiegelt nun also die beschreibenden Prinzipien der Gefäßgröße und der Entzündungsart sowie auch den gegenwärtigen Forschungsstand der Ätiopathologie wider (5).

Die übliche Aufteilung der Gefäßbeteiligung gliedert sich in Groß-, Mittel- und Kleingefäß-Vaskulitiden. Erwähnenswert ist, dass der primäre Befall ausschlaggebend für die Klassifizierung ist, dennoch aber alle drei Hauptgruppen jede Gefäßgröße betreffen können (6).

Großgefäßvaskulitiden beinhalten Manifestationen an der Aorta sowie ihren Hauptästen. Hierzu zählen beispielsweise die Takayasu-Arteriitis und die Riesenzellarteriitis.

Mittelgefäßvaskulitiden betreffen meist Haupt-Viszeralarterien und ihre Äste. Die beiden hier wichtigsten Erkrankungen werden als Panarteriitis nodosa und Kawasaki-Krankheit bezeichnet.

Kleingefäßvaskulitiden werden unterschieden in ANCA-assoziierte- (Granulomatose mit Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyangiitis) und Immunkomplex-Vaskulitiden. Bei Letzteren kommt es zu variablen Gefäßwandablagerungen von Immunglobulinen und Komplementfaktoren. Hierunter fallen beispielsweise die Anti-Glomeruläre-Basalmembran-Erkrankung, die kryoglobulinämische Vaskulitis, die IgA-Vaskulitis (vormals Schönlein-Henoch-Vaskulitis) und die hypokomplementäre Urtikaria-Vaskulitis.

Des Weiteren fanden in der überarbeiteten Nomenklatur von 2012 auch Vaskulitiden mit Befall variabler Gefäßgrößen (Behçet-Krankheit, Cogan-Syndrom) sowie Single-Organ-Vaskulitiden oder sekundäre Vaskulitiden mit Auftreten z.B. bei Lupus erythematoses, Hepatitis oder aufgrund von Arzneimittelinduktion Eingang.

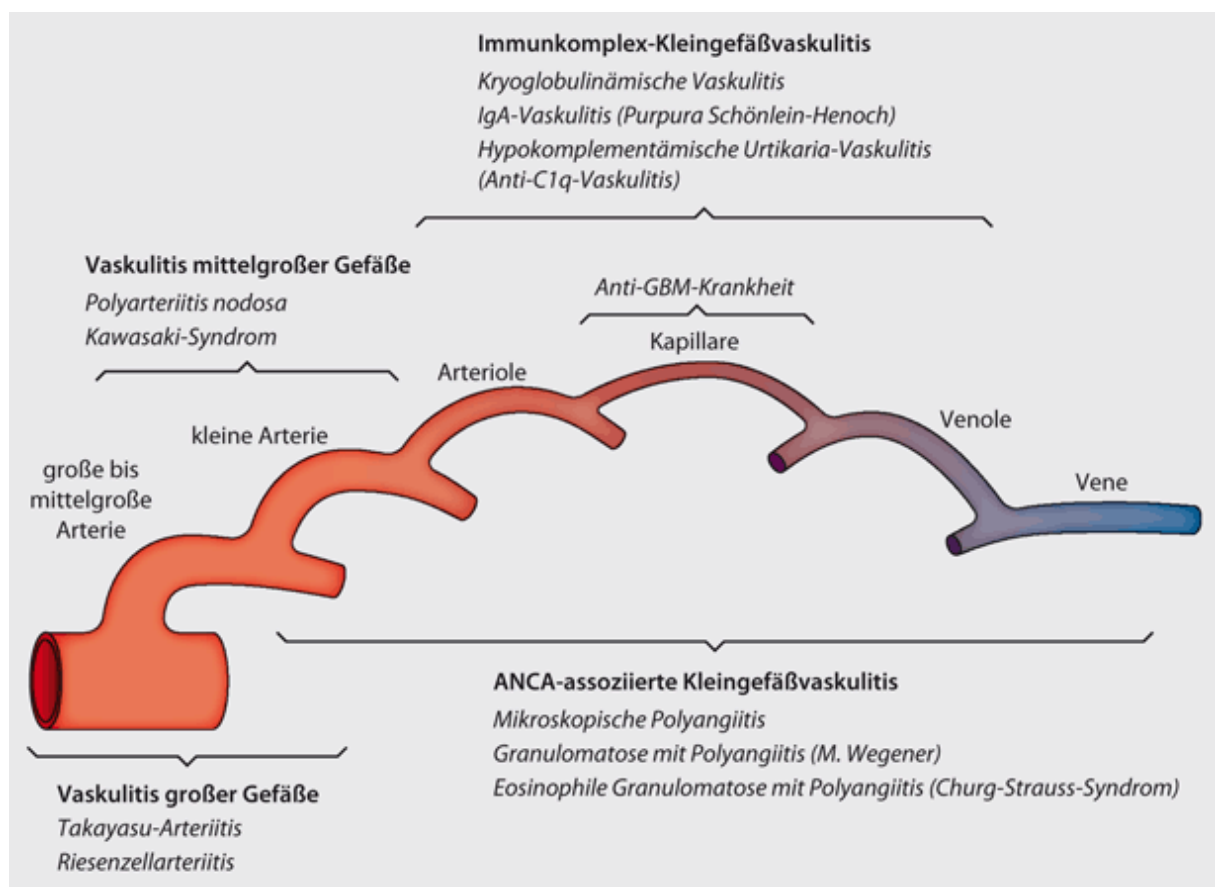


Abbildung 1: Einteilung primärer Vaskulitiden nach befallener Gefäßart und -größe (nach Holl-Ulrich et al (5))

2.2. Analyse ANCA-assoziiierter Kleingefäß-Vaskulitiden

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind eine Kategorie von Erkrankungen, welche durch den Befall und damit einhergehender Inflammation und Destruktion kleiner und mittlerer Blutgefäße gekennzeichnet sind. Zusätzlich weisen sie, wie die Nomenklatur folgerichtig beschreibt, im Blut zirkulierende antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) auf (6). Klinisch ergibt sich die Unterteilung in drei verschiedene Entitäten: Granulomatose mit Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis und Mikroskopische Polyangiitis.

2.2.1. ANCA

ANCA sind Autoantikörper gegen in Primärgranula von Neutrophilen oder in Lysosomen von Monozyten befindliche zytoplasmatische Antigene. Neutrophile Granula enthalten zahlreiche antibakterielle Proteinasen wie beispielsweise Lysozym, Myeloperoxidase (MPO), neutrale Serinproteasen (z.B. PR3) oder saure Hydrolasen. Theoretisch kann der Körper gegen all jene Proteine Autoantikörper entwickeln. Klinisch relevant für die Ausprägung der AAV und somit pauci-immune Vaskulitiden sind hierbei die PR3- und die MPO-ANCA (7).

Werden Neutrophile mit niedrig dosierten proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. Tumornekrosefaktor geprimt, exprimieren sie auf ihrer Oberfläche Myeloperoxidase oder PR3 (8). Im Blut zirkulierende IgG in Form von PR3-ANCA oder MPO-ANCA aktivieren die an Oberflächen wie z.B. Endothelien gebundenen Neutrophilen vollständig. Reaktiv freigesetzte Sauerstoffspezies sowie lytische Enzyme sind das Ergebnis, welche letztendlich zu vaskulitischen Läsionen führen (9).

Zusätzlich belegen unterschiedliche In-vitro-Modelle, dass gerade cANCA einen wesentlichen Anteil an der Pathophysiologie von Kleingefäßvaskulitiden haben. In immundefizienten Mäusen konnte somit beispielsweise nach Injektion von Lipopolysaccharid sowie humanem PR3-ANCA in allen Versuchstieren eine alveoläre Hämorrhagie und in 17 % eine pauci-immune Glomerulonephritis nachgewiesen werden (10). Man geht hierbei davon aus, dass PR3 Bestandteile sogenannter neutrophil extracellular traps (NETs) sind, welche bei Aktivierung der Neutrophilen freigesetzt werden. Der Aufbau der NETs ist charakterisiert durch ein Chromatingerüst, welches mit zahlreichen neutrophilen Proteasen besetzt ist. Physiologischerweise

besitzen sie eine antimikrobielle Funktion. Im Serum septischer Patienten wie auch bei Patienten mit aktiver AAV konnten sie nachgewiesen werden (11).

Insgesamt wird zusätzlich der alternative Weg des Komplementsystem aktiviert, welcher die Degranulation der Neutrophilen weiter fördert – eine nekrotisierende Vaskulitis entwickelt sich (12).

Die primäre Schädigung führt somit zu einer Reihe von Geschehnissen, die zu einer Gewebeeinfiltration mit Leukozyten, zu einer T-Zell-gesteuerten Granulombildung sowie zu weiteren Schäden führt (12).

Zur Detektierung von c- oder pANCA verwenden viele Labore den indirekten Immunfluoreszenztest (IIF). Sowohl MPO als auch PR3 sind Bestandteil der Primärgranula von Neutrophilen, dennoch lassen sich zwei unterschiedliche Immunfärbemuster erkennen. Die Fixierung mittels Ethanol führt zur Auflösung der Primärkörner, das positiv geladene MPO heftet sich dabei an die negativ geladene Kernmembran und bildet ein sogenanntes perinukleäres Muster (pANCA). PR3 zeigt ein zytoplasmatisches Verteilungsmuster (cANCA). Bei positivem IIF-Ergebnis wird ein Enzymimmunoassay (ELISA) zur quantitativen Verifizierung der c- und pANCA angehängt (13).

Krankheitsätiologisch sind cANCA (PR3-ANCA) am häufigsten mit GPA assoziiert, pANCA zeigen dagegen bei MPA eine deutliche Häufung.

Nicht unterschlagen werden dürfen unspezifische ANCA (positiver IIF, negativer Enzym-Immunsorbent-Assay), welche beispielsweise bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder malignen Geschehen zu finden sind (7).

Des Weiteren existiert eine Gruppe von Patienten, deren Krankheitsaktivität klinisch und pathologisch mit AAV übereinstimmt, bei sämtlichen immunchemischen Tests allerdings ANCA-negativ bleiben. Ihre Wahrscheinlichkeit für eine renalbegrenzte oder eine weniger schwere systemische Erkrankung ist höher (7).

Immunchemisch ermittelte Erhöhungen der Autoantikörper-Titer dagegen gehen in vielen Fällen einem klinischen Schub voraus oder fallen mit diesem zusammen (8).

2.2.2. Granulomatose mit Polyangiitis

Die Granulomatose mit Polyangiitis ist eine autoimmun-vermittelte Vaskulitis besonders der kleinen Gefäße, welche häufig mit dem Auftreten von anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern assoziiert ist. Obgleich ist aber eine ANCA-Positivität nicht zwingende Voraussetzung für die Stellung der Diagnose.

Kennzeichnend ist die klinische Trias aus systemischer nekrotisierender Vaskulitis, einer nekrotisierenden granulomatösen Inflammation sowie einer nekrotisierenden Glomerulonephritis (14).

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts findet die Erkrankung Nennung in medizinischen Berichten und wurde 1936 nach seinem Erstbeschreiber Friedrich Wegener *Wegener-Granulomatose* genannt. Da mittlerweile aber Friedrich Wegeners Position als Pathologe im Deutschen Reich unter den Nationalsozialisten kritisch beäugt und hinterfragt wurde, entschieden sich das American College of Rheumatology (ACR), die European League Against Rheumatism (EULAR) und die American Society of Nephrology (ASN) im Jahr 2011 für die Abschaffung des Eponyms und die Etablierung der Bezeichnung *Granulomatose mit Polyangiitis* (15).

Die jährliche Inzidenz von Granulomatose mit Polyangiitis liegt bei fünf bis 10 Erkrankungen / Million Einwohner, mit gleicher Häufigkeit zwischen Frauen und Männern (16). Dennoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Prävalenz (zwischen 24 und 157 Fälle / Million Einwohner) mit einem Maximum an GPA bei Kaukasiern, hier besonders Nordeuropa, im Gegensatz zu asiatischen, afrokaribischen oder afroamerikanischen Ethnien (16-18).

Die Ätiologie der GPA kann umweltbedingter, infektiöser, chemisch-toxischer oder arzneimittelinduzierter Natur sein, wobei meist eine genetische Prädisposition für Vaskulitiden besteht (16). Diskutiert werden hier vor allem die Besiedelung mit *Staphylococcus aureus*, Rauchen, die Exposition gegenüber Quecksilber oder Blei sowie beispielsweise Antibiotika (z.B. Cefotaxim), Thyreostatika (z.B. Carbimazol), monoklonale Antikörper (z.B. Adalimumab) oder Antipsychotika (z.B. Clozapin) (17, 19). Des Weiteren besteht eine familiäre Assoziation zu MHC-Klasse II HLA-Antigenen mit dementsprechend erhöhtem relativen Risiko an cANCA-assoziiierter Vaskulitis zu erkranken (17, 20).

Klinisch kann sich die GPA an jedem Organsystem manifestieren. Dies erlaubt das Auftreten einer Vielfalt von Symptomen. Generelle Krankheitssymptome wie Unwohlsein oder Gewichtsverlust können ebenso auftreten wie unspezifische kutane Manifestationen einer systemischen Vaskulitis mit Ausprägung von Ulzera oder digitalen Infarkten (21). Mukokutan können orale granulomatöse Läsionen entstehen, orbital ist das Auftreten von Entzündungen der Epi-/Skleren, Retinaexsudate oder Verschwommensehen nicht ungewöhnlich (22). Kardiovaskuläre (z.B. KHK, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen), gastrointestinale (z.B. Peritonitiden, Darmischämien), im zentralen oder peripheren Nervensystem (z.B. Cephalgien, Mononeuritiden) oder muskuloskelettal auftretende Läsionen (Myalgien, Arthralgien) sind möglich (23-25). Manifestationen an Ohr, Nase und oberem Respirationstrakt sind dagegen häufig. Hierbei können sich Schallleitungs- sowie Schallempfindungsstörungen, Nasenausfluss, Nasenverkrustung, die Entwicklung einer Sattelnase oder Stenosen im Bereich von Subglottis und Trachea einstellen (23). Zu den Manifestationsformen in den unteren Atemwegen zählen beispielsweise Husten, Stridor, Lungeninfiltrate oder Lungenblutungen aufgrund von Alveolarkapillaritiden (26). Renal zeigt sich die GPA meist mit diffus nekrotisierenden Glomerulonephritiden bei Auftreten von Hämaturie und Proteinurie, welche letztendlich in chronischer Niereninsuffizienz gipfelt (23).

Die Diagnosestellung stellt sich nach wie vor als schwierig dar, da keine harten diagnostischen Kriterien für die Diagnose einer GPA existieren. Die Zusammenschau der Befunde von klinischer Manifestation einer systemischen Vaskulitis, eine eventuell positive ANCA-Serologie sowie histologisch gewonnene Nachweise einer nekrotisierenden Vaskulitis, einer granulomatösen Entzündung oder einer nekrotisierenden Glomerulonephritis aus einer relevanten Organbiopsie sind essentiell. Zur Objektivierung des Krankheitsaktivitätsscores ist die Erhebung des Birmingham Vasculitis Activity Scores (BVAS) nützlich (14). Zusätzlich radiologisch angefertigte Aufnahmen wie Röntgenbilder, MRT- oder CT-Aufnahmen dienen der weiteren Eingrenzung.

Besonders hervorzuheben ist die Wichtigkeit einer direkten Diagnosestellung von GPA, da sie prognostisch wegweisend für den weiteren klinischen Verlauf des Patienten sein kann. Obwohl die Frühmortalität innerhalb des ersten Jahres am ehesten auf Infektionen durch die herbeigeführte Immunsuppression zurückzuführen ist, ist der rasche Beginn einer Therapie eminent wichtig für die Remissionsinduktion

und der damit verbundenen zukünftigen Reduzierung von Krankheitsmorbidity sowie -mortality (27).

2.2.3. Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (vor CHCC 2012 Churg-Strauss-Syndrom, darauffolgende Entfernung von Eponymen) stellt eine Hybriderkrankung aus einer ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis sowie einer hypereosinophilen, am ehesten die Lunge betreffenden Funktionsstörung dar (28, 29). Diese besondere Stellung der EGPA hebt sie einerseits hervor, lässt sie andererseits allerdings schwer begreifen (30). Sowohl die Vaskulitis als auch die Eosinophilie tragen zur Entstehung von Organschäden bei.

Die dabei auftretende Klinik ist allerdings variabel und der jeweilige Krankheitsprozess ist bisher nicht adäquat erforscht. So werden beispielsweise ANCA nur in 30-40 % der EGPA tatsächlich detektiert (31-33).

Die Prävalenz der EGPA beträgt zwei bis 22 Erkrankungen / Million Einwohner, die jährliche Inzidenz liegt bei 0,5 – 3,7 Erkrankungen / Million Einwohner (34).

Ätiologisch werden sowohl ein genetischer als auch medikamenteninduzierter Hintergrund diskutiert. Hierbei spielen sowohl Humane Leukozytenantigene wie auch Interleukin 10-Gene eine Rolle (35, 36). Auf Arzneimittelbasis scheinen Leukotrienrezeptor-Antagonisten, welche als Anti-Asthma-Mittel eingesetzt werden, Teil an der Entstehung von EGPA zu haben (37, 38).

Aus Sicht der Immunpathogenese geht man von Eosinophilen als den wahrscheinlich wichtigsten Effektorzellen aus. In zirkulierender Form weisen sie eine Korrelation zur Krankheitsaktivität auf. Durch ihre Granula-Proteine können sie sowohl Zellapoptose als auch Nekrosen induzieren. Durch Chemokine wie Eotaxin-3, welche beispielsweise von Endothelzellen produziert werden, werden Eosinophile in Gewebe rekrutiert. Durch zusätzlichen Einstrom von Th2-Zellen ins Gewebe, welche durch CC-Chemokin-Ligand (CCL) 17 auf Epithel- und dendritischen Zellen getriggert werden, kann eine Verstärkung der entzündlichen Läsionen hervorgerufen werden (39). Des Weiteren weist EGPA Überschneidungen mit dem Hypereosinophilen Syndrom auf.

Einige HES-Zustände können gezielt mit dem monoklonalen Antikörper Imatinib behandelt werden. Neue Beobachtungen zu Imatinib, welche vermuten lassen, dass auch EGPA hierauf reagieren könnte, legen nahe, dass die Eosinophilie in beiden Erkrankungen eine gemeinsame Pathophysiologie haben könnte (40).

Klinisch zeigt sich Asthma bronchiale als prominentestes Symptom einer EGPA. So wurde in einer 2013 veröffentlichten Studie davon berichtet, dass bei etwa 90 % von 383 Patienten bei EGPA-Erstdiagnosestellung eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege in Form von Asthma vorlag (31). Ebenfalls detektieren lassen sich häufig Migrationsinfiltrate der Lunge in der radiologischen Bildgebung. Diese sind ein weiteres zentrales Merkmal der EGPA. Als prognostischer Anhaltspunkt ist außerdem der symptomatische Befall des Herzens zu nennen. Er tritt bei 27 – 47 % der Erkrankungen ein und ist ausschlaggebend für den frühen Tod der Patienten sowie das schlechtere Outcome (31, 32). Pathogenetische Grundlage ist hierbei die eosinophile Infiltration, welche sukzessive zur Fibrose führt (41). Die klinisch wichtigsten Merkmale sind hierbei die akute linksventrikuläre Dysfunktion, Myokardischämien oder Arrhythmien (41).

Diagnostisch ist die Bedienung an den Kriterien des American College of Rheumatology für EGPA möglich. Hierbei ist das Vorhandensein von vier oder mehr Kriterien geknüpft an eine 85 %-ige Sensitivität und eine 99,7 %-ige Spezifität (42). Vormalig genannte Kriterien sind Asthma bronchiale, Eosinophilie > 10 % im Differentialblutbild, Mononeuropathie (inklusive multiplex) oder Polyneuropathie, nicht-festsitzende Lungeninfiltrate in Röntgenaufnahmen, Anomalien der Nasennebenhöhlen sowie Biopsie eines Blutgefäßes mit extravasalen Eosinophilen. Die Möglichkeit, die Diagnose der EGPA pathologisch zu sichern, variiert stark. In frühen Erkrankungsphasen finden sich extravaskuläre eosinophile Gewebeeinfiltrationen in nahezu allen Organen (43). In späteren Phasen der Erkrankung manifestieren sich vaskulitische Läsionen. Hierbei zeigen sich in kleinen bis mittelgroßen Gefäßen pathologische Entzündungszeichen gemeinsam mit eosinophilen Infiltraten. Oft ist die Vaskulitis dann nekrotisierend (43, 44).

2.2.4. Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis ist eine Vaskulitis der kleinen Gefäße. Sie findet erstmals 1923 Erwähnung durch Friedrich Wohlwill und wird darauf 1948 von Davson wieder aufgegriffen (45, 46).

Mit der CHCC wird sie klassifiziert als nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis mit wenigen oder keinen Immunkomplexablagerungen, welche vornehmlich Niere und Lunge befällt (3). Granulomatöse Entzündungen treten nicht auf (47). MPA gehört insgesamt zu ANCA-assoziierten Vaskulitiden, besonders ANCA gegen Myeloperoxidase treten auf.

Inzidenz und Prävalenz der MPA sind nicht genau bekannt. Es wird angenommen, dass in Großbritannien eine jährliche Inzidenz von 5,9 Millionen vorliegt (48). Südeuropa, Japan und China sind häufiger betroffen, ebenso wie das männliche Geschlecht bei einem durchschnittlichen Altersgipfel zwischen 60 und 65 Jahren (48). Ätiologisch wurde die Exposition mittels Kieselsäure diskutiert (49). Dennoch geht man am ehesten von der bereits weiter oben beschriebenen Pathogenität von ANCA aus (50).

Die klinische Manifestation zeigt sich am häufigsten an Niere und Lunge. Mikroskopische Hämaturie sowie Proteinurie gehen einher mit rasch fortschreitender Glomerulonephritis, welche das klinische Korrelat zur Verschlechterung der Nierenfunktion darstellt. Bei insgesamt 90 % der Patienten mit MPA sind die Nieren in Mitleidenschaft gezogen worden, 30 % sind bereits bei Diagnosestellung oligurisch, 10 % müssen einer Nierenersatztherapie zugeführt werden und weitere 30 % versterben (51). Die Beteiligung der Lunge tritt etwas seltener auf. Klinisch imponieren hierbei Dyspnoe, Husten sowie Hämoptysen. Lungenblutungen sind besonders dann mit einer schlechten Prognose des Patienten verknüpft, wenn zeitgleich eine rasch fortschreitende Glomerulonephritis vorliegt: ein renal-pulmonales Syndrom (52). Dennoch können insgesamt alle Organsysteme betroffen sein. Häufig verspüren die Patienten zusätzlich allgemeines Unwohlsein, leiden unter Gewichtsverlust, Fieber, Arthralgie oder Myalgie, kutaner Beteiligung oder an Auswirkungen an peripheren Nerven.

Diagnostisch ist auch hier erneut das Fehlen eines Kriterienkatalogs von Belang. Anhand der Nomenklatur der CHCC ist eine AAV-Diagnose dennoch möglich. Grundlegende Voraussetzung ist hierbei das Sichern der vaskulitischen Läsionen. Am ehesten sollte eine Biopsie der pauci-immunen nekrotisierenden kleingefäßigen Vaskulitis erfolgen (53).

Des Weiteren stellt die serologische ANCA-Diagnostik einen zentralen Pfeiler dar (53).

Zusätzlich ist die Durchführung einer Ausbreitungsdiagnostik entsprechend der sich präsentierenden Klinik sowie die Erhebung des Krankheitsaktivitätsscores BVAS ratsam. Insgesamt ist dieses Vorgehen dennoch als schwierig zu erachten, da bereits Probleme in der klinischen Praxis wie auch bei der Durchführung klinischer Studien auftraten und zukünftig das diagnostische Vorgehen sicher einer fundamentalen Änderung bedarf (54).

2.3. Therapie ANCA-assoziiierter Vaskulitiden

Die Therapie einer ANCA-assoziierten Vaskulitis hängt im Wesentlichen von Ätiologie, Typ der vaskulitischen Läsion und Ausmaß und Schwere der sich präsentierenden Klinik ab. Sie gliedert sich in zwei Phasen: Remissionsinduktions- und Erhaltungsphase. Erstere hat zum Ziel, den Entzündungsprozess möglichst schnell zu unterdrücken und Gewebsschäden zu reduzieren. Ihr Ziel ist, innerhalb der ersten drei bis sechs Monate der Behandlung eine komplette Remission zu erreichen, oder zumindest die Krankheitsaktivität auf ein soweit akzeptables Maß zu mildern, sodass der Patient wenig bis keine Lebenseinschränkungen im Alltag erfährt.

Die sich anschließende Erhaltungsphase dauert daraufhin 24 – 48 Monate. In ihr ist die therapeutische Priorität verankert, einen Rückfall der Krankheit zu verhindern (7). Für einige Patienten bedeutet dies dennoch eine Fortsetzung der Immunsuppressionstherapie mit oder ohne geringe Kortikosteroiddosis. Vorrangiges Ziel ist es, diese möglichst abzusetzen und dafür weniger toxische Immunsuppressiva zu verabreichen.

GPA und MPA wurden seit den 1970er Jahren mit einer Kombinationstherapie aus Glukokortikoiden sowie oral eingenommenem Cyclophosphamid behandelt. Eine Arbeitsgruppe um Anthony Fauci wertete retrospektive Patientendaten aus, sodass

sich vormals genanntes Schema als Goldstandard etablierte (55, 56). Speziell bei GPA-Patienten konnte so die einst infauste Prognose abgemildert werden, denn es zeigten sich in bis zu 90 % der klinischen Fälle Remissionen (55).

Etwa zehn Jahre später publizierte die gleiche Arbeitsgruppe jedoch eine Reevaluation. Diese ergab eine immens hohe Anzahl an therapiebedingter Morbidität und Mortalität: Knapp die Hälfte der Patienten erlitt eine hämorrhagische Zystitis, bei 3% wurde ein Blasenkarzinom diagnostiziert, ebenfalls fast 50 % der Patienten litten an schweren, hospitalisierungsbedürftigen Komplikationen, bei 3% verliefen diese sogar tödlich (57). Infektiöse Komplikationen resultierten im Wesentlichen aus Dosis und Dauer der Kortikosteroidtherapie. Blasenkarzinome entwickelten sich allein gänzlich aus einer vormals erlittenen hämorrhagischen Zystitis. Das Risiko stieg dabei mit der kumulativen Cyclophosphamid-Dosis von über 100 g sowie der Therapiedauer von über zwei Jahren (58). Diese Tatsache, gepaart mit der Erkenntnis, dass die Therapie normalerweise nicht zur Heilung führt, führte in den darauf folgenden Jahren an vielen Zentren zu weniger aggressiven Vorgehensweisen in der Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis (59).

Bei lokalbegrenzter Vaskulitis ist beispielsweise bei GPA mit Betreff der oberen Atemwege eine Remissionsinduktionstherapie mit Cotrimoxazol möglich (60, 61). Bei Patienten mit persistierender lokalisierter Ausprägung dagegen scheint eine mindestens mittelpotente Immunsuppression erforderlich zu sein, da Cotrimoxazol bei einem signifikanten Anteil der Patienten nicht ausreichte, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren (62, 63).

Methotrexat (MTX) hat sich in der NORAM-Studie (non-renal alternative treatment with MTX) als wirksam bei einer Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohlicher und somit früh-systemischer Erkrankung einer GPA oder MPA erwiesen (64). Die randomisierte Zuteilung erfolgte entweder zu einem Studienarm mit oralem Cyclophosphamid (2 mg / kg KG / d) oder einem anderen Arm mit oral verabreichtem MTX über ein Jahr jeweils plus Glukokortikoidtherapie. In einem nach 18 Monaten durchgeführten follow-up unterschieden sich die Relaps-Raten nicht signifikant (MTX-Gruppe 89,8% vs. CYC-Gruppe 93,5%) (64).

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist eine weitere Option zur Remissionsinduktion bei AAV. In einer jüngst veröffentlichten randomisierten, kontrollierten Studie (MYCYC) wurde eine Nichtunterlegenheit von MMF gegenüber intravenösem Cyclophosphamid

bewiesen. Hierin wurden Patienten mit einer geschätzten GFR $> 15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ und neu diagnostizierter ANCA-assoziiierter Vaskulitis intravenösem Cyclophosphamid oder oralem MMF (2 – 3 g / d) zugeteilt. Als primärer Endpunkt wurde eine Remission nach sechs Monaten bestimmt. Dieser wurde bei 67 % der MMF-Patienten erreicht. In der Kontrollgruppe der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten erreichten dies 61 %. Rezidive kamen in der mit MMF behandelten Patientenkohorte häufiger vor, insbesondere bei PR3-ANCA-positiven Verläufen. Diese Studie erlaubt also die Schlussfolgerung, dass Patienten mit MPO-ANCA-positiver Vaskulitis, welche eine maximal mittlere Nierenbeteiligung ohne lebensbedrohliche extrarenale Vaskulitis aufweisen, durchaus mit MMF als Remissionsinduktionstherapeutikum der Wahl behandelt werden können (65).

Im Falle einer schweren und somit systemischen Vaskulitis mit tatsächlichem Organbefall werden CYC und Glukokortikoide als Kombinationspartner zur Remissionsinduktion empfohlen. Dies ist, wie bereits vormals erwähnt, Anthony Faucis Arbeitsgruppe zuzuschreiben. Mittlerweile wurde die orale (2 mg / kg KG / d) versus intravenöse (15 mg / kg KG / d) Applikation von CYC in der CYCLOPS-Studie der EUVAS-Gruppe untersucht. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden 149 Patienten mit neu diagnostizierter GPA oder MPA aufgenommen:

76 von ihnen wurden der intravenösen CYC-Gruppe zugewiesen, 73 Patienten wurden in den oralen Arm der Studie randomisiert.

Nach neun Monaten erreichten 88,1 % der i.v.-Gruppe sowie 87,7 % der oralen CYC-Gruppe eine Remission. In der medianen Zeit bis zur erreichten Remission (jeweils drei Monate) oder der Verbesserung der Nierenfunktion am Studienende ergab sich kein signifikanter Unterschied. Wie erwartet war die kumulative CYC-Dosis, die zum Eintritt einer Remission erforderlich war, in der intravenösen Gruppe signifikant geringer als in der oralen (8,2 vs. 15,9 g, $P < 0,001$). Ebenso war in der i.v.-Gruppe ein selteneres Auftreten von Leukopenie beobachtet worden (26 vs. 45%, $P = 0,016$).

Als Quintessenz dieser Studie lässt sich somit zusammenfassen, dass eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie ebenso effizient erscheint wie die orale Applikation (66).

Im Langzeit-Follow-up zeigte sich, dass bei Patienten, die im Studienarm oral verabreichtes Cyclophosphamid bekommen haben, seltener ein Relaps zu eruieren war. In Bezug auf eine terminale Niereninsuffizienz, unerwünschte Nebenwirkungen, Veränderungen des VDI oder Tod gab es jedoch keine Unterschiede (67).

Aufgrund des rezidivierenden Charakters von ANCA-assoziierten Vaskulitiden und der bereits beschriebenen Toxizität der kumulativen Cyclophosphamid-Gesamtdosis, entstand ein Impuls, neue Therapien, welche auf zellulärer oder molekularer Ebene eingreifen, zu entwickeln.

So wurde bei schwerer systemischer Vaskulitis in zwei randomisierten kontrollierten und zudem zulassungsrelevanten Studien, RAVE und RITUXVAS, der Einsatz von Rituximab zur Remissionsinduktionstherapie bei GPA und MPA analysiert (68, 69). Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler Maus/Mensch-Antikörper, welcher gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtet ist. Durch jenes Vorkommen auf reifen B-Zellen führt es hier zu einer Depletion.

In der oben genannten RAVE-Studie wurden Patienten sowohl mit erstdiagnostizierter als auch mit rezidivierender GPA oder MPA aufgenommen. Der Rituximab-Arm der Studie erhielt hier nicht gleichzeitig CYC, die Glukokortikoiddosis wurde bis zum Ende des sechsten Monats ausgeschlichen.

In die RITUXVAS-Studie wurden nur Patienten mit neu diagnostizierter GPA oder MPA mit schwerem oder gar dialysepflichtigem Erkrankungsbild eingeschlossen. Der Rituximab-Arm erhielt hier allerdings zwei bis drei Dosen von i.v.-CYC, des Weiteren wurde die Plasmapherese-Therapie nicht ausgeschlossen.

In beiden genannten Studien bekamen die Patienten, sofern sie in diesen Arm randomisiert wurden, vier Wochen lang einmal wöchentlich Rituximab in der Dosis 375 mg / m² Körperoberfläche. Es zeigten sich in beiden Studien nicht-unterlegene Studiendaten gegenüber CYC in Bezug auf eine Remissionsinduktion. Nebenwirkungen stellten sich in vergleichbarem Maße in allen Armen der beiden Studien ein.

Zusätzlich kam die RAVE-Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten, die einen eher schubförmigen Verlauf ihrer AAV zu verzeichnen hatten, von Rituximab eher profitierten als von CYC. Somit wurde Rituximab im April 2011 von der US FDA als Alternative zu CYC in Kombination mit Glukokortikoiden zur Behandlung systemischer GPA oder MPA zugelassen. Im Jahr 2013 folgte daraufhin die erweiterte Zulassung des Antikörpers zur Therapie von AAV in Deutschland.

Besonders junge Patienten, bei denen die Sicherstellung der Fertilität eine große Rolle spielt (Gonadotoxizität von CYC) sowie Patienten mit Kontraindikationen (u.a. eingeschränkte Knochenmarkreserve, Harnabflussstörungen, sterile Zystitiden) oder Unverträglichkeiten gegenüber CYC, sollten bevorzugt Remissionsinduktionstherapien mit Rituximab erhalten (53, 70, 71).

Die sich an die Remissionsinduktionstherapie anschließende Phase der Erhaltungstherapie ist aufgrund der hohen Rezidivneigung selbst unter laufender Therapie (18 – 40 % nach 24 Monaten) unabdingbar (72). So sind Methotrexat, Azathioprin und Leflunomid aktuelle Therapeutika der Erhaltungsphase. Ihre Berechtigung erhielten sie aufgrund verschiedener randomisierter kontrollierter Studien wie CYCAZAREM (für AZA), WGENT (AZA vs. MTX) und LEM (für LEF) (73-75). Azathioprin und MTX stellen hierbei first-line-Medikamente dar. MMF dagegen zeigte in einer jüngeren EUVAS-Studie (IMPROVE) eine Unterlegenheit der Remissionsaufrechterhaltung im Gegensatz zu Azathioprin und sollte daher nicht als Arzneimittel der ersten Wahl gesehen werden (76).

Dennoch besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapien der AAV mit sowohl verminderter Toxizität als auch mit verbesserter Krankheitsbeherrschung (77). PEXIVAS ist eine laufende randomisierte klinische Studie zum aktuellen Einsatz von Plasmaseparationstherapie (PLEX) und gleichzeitig zur Überprüfung der einzusetzenden Glukokortikoiddosis bei Patienten mit aktiver AAV: Standardversorgung und PLEX im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung und eine Standarddosis GC im Vergleich zu einem GC-Schema mit reduzierter Dosis (ISRCTN 07757494). Die Grundlage für die Analyse des Plasmaaustauschs bei AAV ist, dass die Entfernung von ANCAs und anderen Entzündungsmediatoren aus dem Blut des Patienten eine frühere Umkehrung der immunologischen Reaktion fördern und die Gewebeschädigung minimieren kann. Der Plasmaaustausch ist hierbei als Ergänzung zur Standard-Remissionsinduktionstherapie zu sehen. Er besteht aus sieben Austauschvorgängen über 14 Tage mit 60 mL / kg KG / Sitzung unter Verwendung von maximal 5%igem Albumin als Ersatzlösung. PEXIVAS ist die derzeit größte Studie zu AAV mit durchgeführter Rekrutierung von bis zu 90 Zentren weltweit mit Bedienung an zahlreichen bereits bestehenden Netzwerken. Dadurch, dass sie zwei bekannte Therapien miteinander vergleicht, ist die Hoffnung in ein valides Ergebnis sehr hoch. Einerseits ist die Plasmaaustauschtherapie kostspielig und invasiv, da sie einen extrakorporalen Kreislauf erfordert, aber gegebenenfalls eine zusätzliche Therapieoption darstellt (PLEX). Andererseits ist die Glukokortikoidtherapie kostengünstig, könnte aber durch die Steroidreduzierung eine drastische Verringerung der toxischen Nebenwirkungen bewirken (77). Die Auswertung von PEXIVAS wird somit gespannt erwartet.

Therapierefraktäre Erkrankungen dagegen bedürfen einer genauen Analyse der Vormedikation. Es wird empfohlen bei primärer Behandlung mit CYC nun Rituximab und vice versa anzuwenden. Des Weiteren wird dazu geraten, solche Patienten in speziellen Zentren der Rheumatologie, welche sich der Behandlung von AAV verschrieben haben, vorzustellen, um Therapiealternativen auszuloten oder Einschlüsse in klinische Studien zu evaluieren (53). Dennoch gibt es keine klaren Empfehlungen für solche Patienten, da bisher nur eine begrenzte Anzahl an Literatur mit meist niedrigem Evidenzniveau vorliegt.

Patienten, welche ein organbedrohendes Rezidiv (Major-Rezidiv) aufweisen, sollen entweder mit CYC oder mit RTX in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt werden (53). Bei rezidivierender Erkrankung jedoch, welche nach Remissionsinduktionstherapie mit CYC eintritt, soll mit RTX behandelt werden. Dies ergab eine Subgruppenanalyse der RAVE-Studie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Vorteil von RTX im Follow-up über 12, bei PR3-ANCA-positiven Patienten sogar über 18 Monate (69, 78, 79).

Minor-Rezidive sind am ehesten durch eine Erhöhung der Glukokortikoiddosis oder immunsuppressiven Erhaltungstherapie beherrschbar. Ein komplettes Umstellen auf eine Remissionsinduktionstherapie ist in der Regel nicht notwendig. So zeigt bereits eine individuelle Dosiserhöhung der Glukokortikoide bei mildem Rezidiv eine Wirksamkeit bei etwa 75 % der Patienten. Dennoch ist zu beachten, dass bei ca. 30 % der Patienten daraufhin ein weiteres Rezidiv zu beobachten ist (80). Eine Erhöhung bzw. sogar eine Rotation des Erhaltungstherapeutikums sollte dann in Erwägung gezogen werden.

Als weiterer wichtiger Pfeiler der Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist die Erkennung und Behandlung von krankheits- sowie therapieassoziierten chronischen Organschäden zu nennen. Diese treten vergleichsweise häufig und sogar früh im eigentlichen Krankheitsverlauf auf (81). Sie können dabei aufgrund von vaskulitischen Läsionen an sich entstehen oder auf Basis der Nebenwirkungen von bereits eingesetzten Immunsuppressiva (82). Infektiöse Komplikationen stellen innerhalb der ersten zwei Monate der Remissionsinduktionstherapie unter hohen Glukokortikoiddosen mit 59 % die größte Gruppe dar (83, 84). In den folgenden Jahren übernehmen kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome und Infektionen diese Rolle (85). Eine interdisziplinäre Behandlung dieser Patienten mit Spezialisten der jeweiligen Fachabteilung ist somit unausweichlich.

Nicht zu vernachlässigen sind ebenfalls Früherkennung und Prophylaxe, bevor überhaupt eine Immunsuppressionstherapie begonnen wird. Ein Screening auf Hepatitis-B- sowie Hepatitis-C-Virus, HIV, latente Tuberkulose oder Strongyloides sollte erfolgen (7). Des Weiteren kommt der Schutzimpfung eine wichtige Bedeutung zu. So sollen immungeschwächte Patienten nach den Richtlinien des RKI alle für sie relevanten Impfungen erhalten wie beispielsweise gegen Influenza, Pneumokokken, HBV und weitere (86, 87). Zusätzlich wird für alle Patienten, welche eine Remissionsinduktionstherapie mittels Glukokortikoiden und Rituximab oder Cyclophosphamid erhalten, empfohlen, eine Prophylaxebehandlung gegen eine *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie durchzuführen. Eine Candida-Prophylaxe sollte bei Patienten mit hochdosierter Glukokortikoidtherapie ebenso angestrebt werden wie die Supplementierung von Kalzium und Vitamin D zur Verhinderung einer steroidinduzierten Osteoporose (88, 89).

Einen Ausblick auf mögliche neue Therapieansätze bieten die für das Spätjahr 2020 erwarteten Studienergebnisse (NCT02994927) der Behandlung von AAV-Patienten mit dem C5a-Rezeptor-Antagonisten Avacopan, in früherer Literatur bereits beschrieben als CCX168 (90).

Bei lokaler Inflammation, wie sie in der Frühphase einer Vaskulitis zu finden ist, ist Komplementfaktor 5a aktiv. Dieser wirkt als potenter neutrophiler Chemoattraktor und Agonist, welcher die Neutrophilenadhäsion sowie deren Degranulation erhöht (91). Darüber hinaus werden durch den C5a-Rezeptor vaskuläre Endothelzellen aktiviert, ihre Retraktion gefördert sowie eine erhöhte vaskuläre Permeabilität hervorgerufen (92, 93).

Avacopan ist nun ein neuer, oral verfügbarer, hochselektiver humaner C5a-Rezeptor-Antagonist. Bereits in einem Maus-Modell mit anti-MPO-induzierter Glomerulonephritis zeigten sich protektive Effekte des neuen Wirkstoffs (94). Erwähnenswert erscheint ebenfalls die Tatsache, dass Avacopan nicht die Interaktion von C5a mit dem verwandten C5L2-Rezeptor, welchem entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden, beeinflusst (95).

Die Zwischenergebnisse der Studie deuten nun darauf hin, dass Avacopan primär gut verträglich ist für den Patienten, sekundär ein besseres Outcome der Entzündung durch die C5a/C5a-Rezeptor-Interaktionshemmung sowie tertiär eine mögliche Reduktion der begleitenden Glukokortikoiddosis zu erwarten ist (90). Hierbei wird die

Kombination von Avacopan mit Cyclophosphamid gefolgt von Azathioprin oder mit Rituximab evaluiert.

Die dieser Studie zugrundeliegende Hypothese lautet demnach, dass die Therapie mit Avacopan mindestens genauso wirksam ist wie eine Glukokortikoidtherapie, wenn es um eine rasche Remissionsinduktions- sowie Erhaltungstherapie einer AAV geht. Man hofft demnach auf eine geringere Gesamtbelastung durch die Erkrankung, im Wesentlichen hervorgerufen durch eine geringere Exposition gegenüber Glukokortikoiden, somit weniger steroid-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen und insgesamt einer verbesserten Lebensqualität (90).

3. Material und Methoden

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich mit der retrospektiven Auswertung der klinischen Verläufe von Patienten mit ANCA-assoziierten systemischen Kleingefäß-Vaskulitiden, welche in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden.

Die deskriptive statistische Analyse erfolgte auf der Grundlage einer bereits seit dem Jahr 2005 bestehenden internen Vaskulitis-Datenbank.

3.1. Patientenkollektiv

Das hier untersuchte Kollektiv beinhaltete all diejenigen Patienten, welche in den Jahren 2006-2019 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz aufgrund einer ICD-10-kodierten ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis betreut wurden. Hierbei zählten die ambulante Vorstellung zur Verlaufsbeurteilung in der rheumatologischen Ambulanz des Hauses ebenso dazu wie auch der stationäre Aufenthalt aufgrund einer erstdiagnostizierten Kleingefäß-Vaskulitis oder eines Relaps.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, denen eine immunreaktiv ausgelöste Gefäßentzündung mit Schädigung betroffener Organe diagnostiziert wurde.

Ausgeschlossen dagegen solche, bei denen lediglich eine Verdachtsdiagnose erhoben wurde oder sich die Arbeitsdiagnose einer Vaskulitis in der diagnostischen Abklärung nicht erhärtete.

3.2. Datenerhebung

Die Dateneingabe erfolgte über PostgreSQL als Datenbankmanagementsystem in der Version auf einem Linux-Server. Zur Datenerfassung wurde ein spezialisiertes Programm verwendet, welches von Herrn PD Dr. Arndt Weinmann, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, entwickelt wurde: Datenbank-Frontend. Aufgrund der graphischen Oberfläche wurden schon während der Dateneingabe diese kategorisiert sowie validiert. Freitexteingaben waren lediglich für ergänzende Begleitinformationen während der Datenerfassung zulässig und fanden in

der hier vorliegenden Auswertung keinen Eingang. Datenbank-Frontend nahm ebenfalls die Berechnung von abgeleiteten Werten vor wie beispielsweise der Krankheitsaktivitätsscores BVAS und VDI. Somit konnte eine identische Berechnung bei allen klinischen Verläufen bzw. deren kategorisierten Werten gewährleistet werden.

Alle analogen wie auch digitalen Patientenakten wurden komplett gesichtet und die relevanten Parameter in die Datenbank-Frontend eingepflegt.

3.2.1. Datenbank-Frontend

Im Folgenden werden die verschiedenen Eingabefenster sowie deren Funktion erklärt. Die komplette Patientenliste stellte alle Patienten mit ICD-10-kodierter Vaskulitis dar. Über eine bereits etablierte Kolorierung des Registers erfolgte das schnelle Einordnen der Vollständigkeit der einzelnen Werte, Daten und Scores.

Suchkriterien

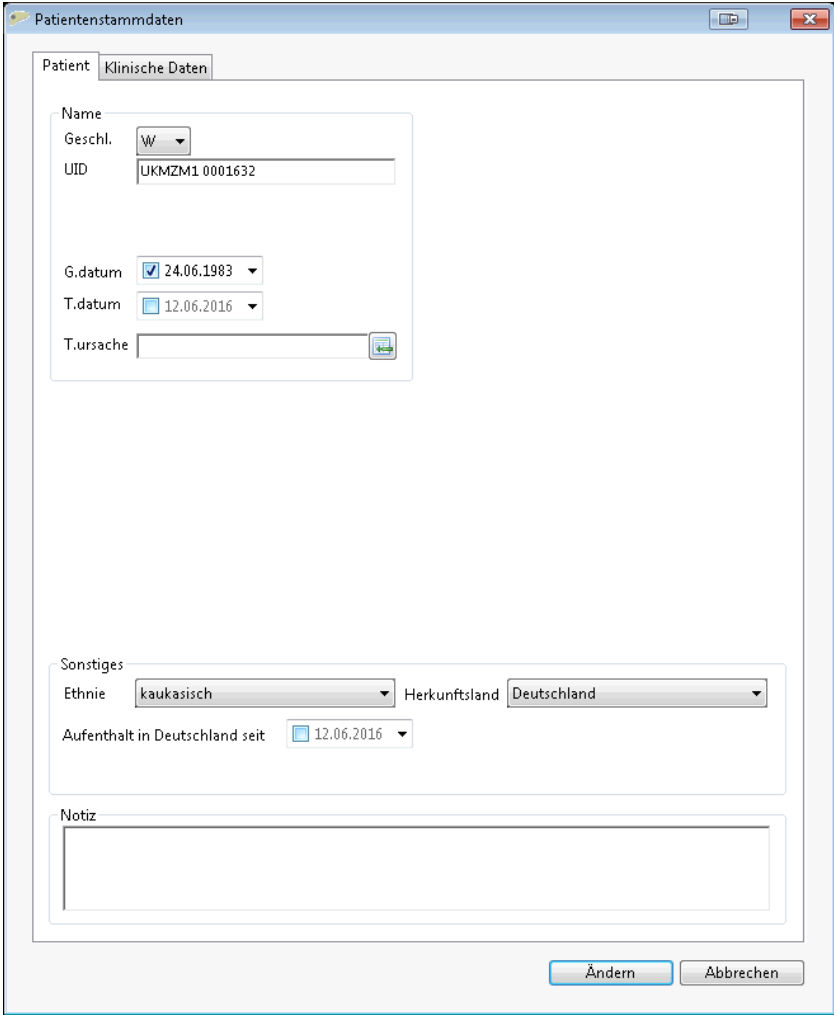
View: ☐ nur ToDos ☐ neue Daten ☐ nur persönliche ToDos

Patient	Geb.datum	T.datum	HA	Erkr	ND	Hist	HLA	Lab	DAI	M-TH	Verl	Th	Bild	US	FaBe	Akte	ToDo	St
UKMZM1 0000489	1951			VASCULITIS	4			39	2		1	6			15			
UKMZM1 0001093	1929			VASCULITIS	4			6	2		1	4			3			
UKMZM1 0000513	1938			VASCULITIS	5			184	4		1	6		1	41			
UKMZM1 0001224	1965			VASCULITIS	3			51	2		1	7	8		21			
UKMZM1 0000543	1939			VASCULITIS	2			98	3		1	4	8	1	29			
UKMZM1 0000510	1968			VASCULITIS	3			102	4		1	7		2	55			
UKMZM1 0001095	1928			VASCULITIS	6			725	4		1	2		1	11			
UKMZM1 0000527	1941			VASCULITIS	1			107	4		1	9		1	35			
UKMZM1 0001726	1948			VASCULITIS	8			206	2		1	3			22			
UKMZM1 0001097	1946			VASCULITIS	2			12	2		1			1	13			
UKMZM1 0001790	1959			VASCULITIS	6			5	2		1				2			
UKMZM1 0000810	1954			VASCULITIS	4			158	4		1	7	1	2	53			
UKMZM1 0001098	1935			VASCULITIS	2			17	2		1	2			8			
UKMZM1 0001727	1969			VASCULITIS	3			50	2		1	7			14			
UKMZM1 0000654	1937			VASCULITIS	6			517	5		1	12		3	53			
UKMZM1 0001412	1955			VASCULITIS	6			51	2		1	3			39			
UKMZM1 0001481	1929			VASCULITIS	4			25	2		1	3			23			
UKMZM1 0001246	1934	76,2 Jahre		VASCULITIS	4			217	2		1	11			16			
UKMZM1 0001728	1943			VASCULITIS	3			13	2		1	2			27			
UKMZM1 0001777	1987			VASCULITIS	2			38	2		1	3			13			
UKMZM1 0000539	1963			VASCULITIS	5			124	3		1	4		1	27			
UKMZM1 0001100	1928			VASCULITIS	1			19	2		1	6			22			
UKMZM1 0001101	1937			VASCULITIS	4			29	2		1	2		1	22			
UKMZM1 0001243	1941			VASCULITIS	1			48	3		1	5			17			
UKMZM1 0001782	1944			VASCULITIS	8			209	2		1	1			14			
UKMZM1 0000126	1955			VASCULITIS	4			53	2		1	6			47			
UKMZM1 0000514	1943			VASCULITIS	2			316	2		1	5	10		63			
UKMZM1 0001103	1958			VASCULITIS	5	3		76	3		1	4	4	2	29			
UKMZM1 0001105	1943			VASCULITIS	7			11	4		1			6	18			
UKMZM1 0001106	1953			VASCULITIS	2			36	4		1	3		3	11			
UKMZM1 0001797	1950			VASCULITIS	2			1	2		1	6			6			
UKMZM1 0001781	1933	76,7 Jahre		VASCULITIS	7			105	2		1	1			14			
UKMZM1 0001244	1959			VASCULITIS	4			96	2		1	4			3			
UKMZM1 0001245	1936			VASCULITIS	1			24	2		1	4			13			
UKMZM1 0001729	1928			VASCULITIS	5			6	2		1	3			5			
UKMZM1 0001804	1943			VASCULITIS	4			23	2		1	3			1			
UKMZM1 0001108	1923			VASCULITIS	3			2	2		1	5			6			
UKMZM1 0001247	1933	77,2 Jahre		VASCULITIS	4			84	2		1	2			14			
UKMZM1 0001730	1955			VASCULITIS	2			59	2		1	6			18			
UKMZM1 0000511	1964			VASCULITIS	2			14	2		1	2		1	25			
UKMZM1 0001109	1947			VASCULITIS	2			57	6		1	7	2	1	47			

Anzahl Datensätze: 244

Abbildung 2: Screenshot Patientenliste – Datenbank-Startseite in der anonymisierten Übersicht

Primär erfolgte die Erhebung der Patienten-Stammdaten. Hierzu zählten Geschlecht, Geburts- sowie das eventuell vorhandene Todesdatum. Des Weiteren war die Eingabe der Ethnie sowie des Herkunftslands möglich.



The screenshot shows a software window titled "Patientenstammdaten" with a tab labeled "Klinische Daten". The form is divided into several sections:

- Name:** A text input field.
- Geschl.:** A dropdown menu with the value "W" selected.
- UID:** A text input field containing "UKMZM1 0001632".
- G.datum:** A date picker with "24.06.1983" selected and a checkmark icon.
- T.datum:** A date picker with "12.06.2016" selected.
- T.ursache:** A text input field with a small icon to its right.
- Sonstiges:** A section containing:
 - Ethnie:** A dropdown menu with "kaukasisch" selected.
 - Herkunftsland:** A dropdown menu with "Deutschland" selected.
 - Aufenthalt in Deutschland seit:** A date picker with "12.06.2016" selected.
- Notiz:** A large text area for notes.

At the bottom right of the window are two buttons: "Ändern" (Change) and "Abbrechen" (Cancel).

Abbildung 3: Screenshot Eingabefeld Patientendaten

Danach begann die Präzisierung der Erstdiagnose mittels Datums. Relevant waren die histologische, serologische oder klinische Sicherung wie auch die nach CHCC erfolgte Einteilung der verschiedenen Vaskulitiden.

Erstdiagnose

Patient **UKMZM1.0000489**

Anamnese

Erstverdacht 10.03.2013

Erstdiagnose ☒ 01.06.2004

Diagnosesicherung Histologie

Erkrankung Vaskulitis

Begleiterkrankung

Typ Vaskulitis Wegener-Granulomatose

Notiz

canca+, pr3+, crp+

Ändern Abbruch

Abbildung 4: Screenshot Eingabefeld Erstdiagnose

Des Weiteren wurden relevante Nebendiagnosen gespeichert. Hierzu zählten die bereits im Vorfeld festgelegten wie Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz I-IV, Hyperlipidämie, KHK, COPD/Asthma, Lungenfibrose, Hepatopathie, psychiatrische Erkrankungen sowie Neoplasien in der Eigenanamnese. Zusätzliche den Patientenakten entnommene Nebendiagnosen konnten händisch erfasst werden, fanden jedoch keine Berücksichtigung in der hier vorliegenden Auswertung.

Beginn	Ende	Diagnose
		Z Tiefe Beinvenenthrombose
		Arterielle Hypertonie
		Diabetes mellitus Typ II
		Mitralklappeninsuffizienz mit
		Atrioventrikulärer Block 1. Grades

Anzahl Datensätze: 5

Abbildung 5: Screenshot Eingabefeld Nebendoagnosen

Laborbefunde wurden automatisch in die Datenbank übernommen. Insbesondere der Verlauf des Differentialblutbildes, der CRP-Wert, der ANCA-Titer sowie die Nierenfunktionsparameter waren hier von Relevanz.

Das Fenster des klinischen Verlaufs erlaubte primär zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung eine Erfassung etwaiger Organmanifestationen sowie auch von Größe, Gewicht oder Blutdruck des Patienten. Sekundär konnte der klinische Verlauf bei jeder neuen ambulanten Vorstellung oder stationären Behandlung erneut erfasst werden. Dies erlaubte eine genaue Eruierung der Vaskulitis-Ausprägung zum jeweiligen Vorstellungszeitpunkt des Patienten.

Klinischer Verlauf

Patient: **UKMZM1 0001632**

Vitalparameter

Datum: ☒ 10.03.2012

Größe [m]: Gewicht [kg]: BMI:

Blutdruck: / Puls:

Temperatur:

ECOG: Karnofsky:

Befunde

☒ CT-Angio ☒ Histologie Niere
☒ Duplex (Halo)/Doppler ☒ Histologie Muskulatur
☒ Angiographie ☒ Histologie NNH
☒ MR Angio ☒ Histologie Lunge
☒ PET ☒ Histologie Gefäße
☒ UKG ☒ Histologie Haut

Notiz

Organbeteiligung

Allgemeinerscheinungen

☒ Ödeme
☐ Erythem
☐ Konjunktivitis
☐ Appetitlosigkeit
☐ Fieber
☒ Krankheitsgefühl
☐ Gewichtsverlust
☐ Schwitzen/Nachtschweiß
☐ Cephalgien
☐ Übelkeit
☐ Husten
☐ sonstiges

Gefäßbefall

☐ Aorta (ascendens, descendens)
☐ A. subclavia
☐ Aa carotis
☐ Aa temporalis
☐ Aa axillaris/brachialis
☐ Koronargefäße
☐ Nierenarterien
☐ Mesenterialarterien

Gelenke

☐ Synovitiden
☐ Arthritis
☒ Arthralgien

Nierenbeteiligung

☒ Akanthozyturie
☒ Proteinurie
☒ Niereninsuffizienz akut
☐ Niereninsuffizienz chronisch

Nervenbeteiligung

☐ peripheres Nervensystem
☐ ZNS (Krampfanfall, Hemip.)

Herzbeteiligung

☐ Herzbeteiligung

Abdominalorgane

☐ Gastrointestinal
☐ Leber

Lungenbeteiligung

☐ Dyspnoe
☐ Hämoptysen
☐ Infiltrat/Granulom
☐ respiratorische Insuffizienz

Hautbeteiligung

☐ Ulzerationen
☐ hämorrhagische Nekrosen
☐ palpable Purpura
☐ Livedo reticularis

Muskelbeteiligung

☐ Myalgien
☐ Myositis

HNO Beteiligung

☐ Epistaxis
☐ Otitis media
☐ Sinusitis
☐ Rachenraum

Augenbeteiligung

☐ Augenbeteiligung

Abbildung 6: Screenshot Eingabefeld Klinischer Verlauf

Zur besseren Vergleichbarkeit einzelner Krankheitsverläufe, der Objektivierung des Therapieansprechens sowie der Detektion von irreversiblen Veränderungen aufgrund von Narbenbildungen, galt das Erfassen der Aktivitätsscores BVAS und VDI als unerlässlich. Sie umfassten die Analyse von neun bzw. elf Organsystemen und deren Symptome oder Laborwerte. Hierbei wurden besonders neu aufgetretene und durch die Vaskulitis verursachte Zustandsveränderungen des Patienten oder irreversible Schädigungen von Organsystemen betrachtet. Eine abschließende Interpretation war mittels des von Datenbank-Frontend errechneten Scores möglich.

BVAS - Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Patient: UKMZM1 0000513

BVAS

Datum ☒ 20.01.2010

Allgemein

- ☐ Übelkeit
- ☒ Myalgie
- ☒ Arthralgie/Arthritis
- Fieber ☐ nein
- Gewichtsverlust ☐ nein

Subscore

Haut

- ☐ Infarkt
- ☒ Purpura
- ☐ andere Hautvaskulitis
- ☐ Ulkus
- ☐ Gangrän/multiple Finger-/Zehen

Subscore

Schleimhäute/Augen

- ☐ Mundschleimhaut-Ulzera
- ☐ genitale Ulzera
- ☐ Konjunktivitis
- ☐ Epi-/Skleritis
- ☐ Uveitis
- ☒ retinale Exsudation
- ☐ retinale Hämorrhagien

Subscore

Hals/Nasen/Ohren

- ☐ Nasenausfluss/Obstruktion
- ☐ Sinusitis
- ☐ Epistaxis
- ☐ Borken
- ☐ Ohrenausfluss
- ☐ Otitis media
- ☐ neu aufgetretene Taubheit
- ☐ Heiserkeit/Laryngitis
- ☐ subglottische Beteiligung

Subscore

Lunge

- ☐ Dyspnoe oder Giernen
- ☐ Knoten oder Fibrose
- ☒ Pleuraerguss/Pleuritis
- ☒ Infiltrate
- Hämorrhagien ☐ nein

Subscore

kardiovaskuläres System

- ☐ Hämatoeme
- ☐ neu aufgetretener Pulsverlust
- ☐ Aorteninsuffizienz
- ☐ Perikarditis
- ☐ neu aufgetretener Myokardinfarkt
- ☐ Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie

Subscore

Abdomen

- ☐ Bauchschmerz
- ☐ blutige Stühle
- ☐ Gallenblasenperforation
- ☐ Darminfarkt
- ☐ Pankreatitis

Subscore

Niere

- ☒ Hypertonie (diastolisch > 90 mm Hg)
- Proteinurie
- Hämaturie
- Kreatinin
- Kreatininanstieg

Subscore

Nervensystem

- ☐ organ. bedingt. Verwirrtheit oder Demenz
- ☐ Krampfanfälle (nicht Hypertonie bedingt)
- ☐ Schlaganfall
- ☐ Rückenmarksläsion
- ☐ periphere Neuropathie
- ☐ Mononeuritis multiplex

Subscore

Notiz

BVAS

Abbildung 8: Screenshot Eingabefeld BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

VDI - Vasculitis Damage Index

Patient: UKMZM1 0000513

VDI

Datum: ☒ 20.01.2010

Muskuloskelettal ☐ signifikante Muskelatrophie oder Schwäche ☐ mutilierende oder erosive Arthritis ☐ avaskuläre Nekrose ☐ frakturierende Osteoporose oder WK-Sinterung ☐ Osteomyelitis Haut ☐ Alopezie ☐ Hautulzera ☐ orale Ulzera Hals, Nase, Ohren ☐ Hörverlust ☐ verstopfte Nase, chron. Ausfluss oder Borken ☐ Sattelnase oder Septumperforation ☐ chron. Sinusitis oder radiol. knöcherne Destruktion ☐ subglottische Stenose ohne chirurgischen Eingriff ☐ subglottische Stenose mit chirurgischen Eingriff Lunge ☐ pulmonaler Hochdruck ☐ pulmonale Fibrose/Kavität ☐ Pleurafibrose ☒ Lungenembolie ☐ chronisches Asthma ☐ signifikante chronische Dyspnoe ☐ pathologische Lungenfunktionsteste	Kardiovaskulär ☐ Angina oder Bypass-Operation ☐ Myokardinfarkt ☐ zweiter Myokardinfarkt ☐ Kardiomyopathie ☒ Herzklappenerkrankung ☐ Perikarditis ☒ Hypertonus ☒ GFR < 50% ☒ Proteinurie > 0,5 g/24h ☐ terminale Niereninsuffizienz Niere ☐ Darminfarkt ☐ mesenteriale Insuffizienz oder Pankreatitis ☐ chronische Peritonitis ☐ Ösophagus-Strikturen oder OP OGI-Trakt Gastrointestinaltrakt ☐ fehlender peripherer Puls einer Extremität ☐ zweite Episode eines fehlenden Pulses ☐ fehlender Puls in ≥ 2 Extremitäten ☒ Stenose eines großen Gefäßes ☐ Claudicatio der Extremitäten ☒ komplizierte venöse Thrombose ☐ geringer Gewebeverlust ☐ großer Gewebeverlust ☐ zweite Episode von großem Gewebeverlust periph. Gefäßsystem	Augen ☐ Katarakt ☒ retinale Veränderungen ☐ Optikus Atrophie ☒ Visusverschlechterung ☐ einseitige Amaurose ☐ beidseitige Amaurose ☐ Destruktion der Orbitawand Neuro-psychiatr. ☐ kognitive Beeinträchtigung ☐ schwere Psychose ☐ Krampfanfälle ☐ zerebrovaskuläres Ereignis ☐ zweites zerebrovask. Ereignis ☐ Hirnnervenläsion ☐ periphere Neuropathie ☐ Querschnittmyelitis ☐ vorzeitige Gonadeninsuffizienz ☐ Knochenmarkinsuffizienz ☒ Diabetes mellitus ☐ chronische Zystitis ☐ Malignität Sonstige Notiz Score: 9 Ändern Abbruch
---	---	--

Abbildung 9: Screenshot Eingabefeld VDI – Vasculitis Damage Index

3.3. Datenbankauswertung

Durch Abfragen in der Structured Query Language (SQL) erfolgte die Datenbank-Frontend-Auswertung. Durch dauerhaftes Speichern der einzelnen Abfragen konnten diese problemlos bei Datenänderung erneut abgerufen werden. In einer ersten Phase der Datenauswertung erfolgte die Überprüfung der Qualität der Daten. Hierzu wurden einige Abfragepfade erstellt, die obligate Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht oder Erstdiagnosedatum sichern sollten. In wiederholten Durchgängen wurden fehlende oder unplausible Daten ergänzt oder korrigiert. Nach vollständig durchgeführter Optimierung der erfassten Daten wurden die finalen Abfragen mit dem überarbeiteten Kollektiv durchgeführt. Für sich anschließende statistische Auswertungen wurden die korrigierten Daten exportiert sowie mit SPSS (Statistical Package For Social Sciences) in der Version 17.0 aufbereitet.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamtkollektiv

Das Kollektiv der Mainzer Vaskulitis-Kohorte beinhaltet 215 Patienten mit der Diagnose einer Kleingefäßvaskulitis. Diese umfasst entsprechend der CHCC-Nomenklatur die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, die Granulomatose mit Polyangiitis sowie die Mikroskopische Polyangiitis.

Es entfallen insgesamt 106 (49,3%) der gestellten AAV-Diagnosen auf Frauen, 109 (50,7%) auf Männer.

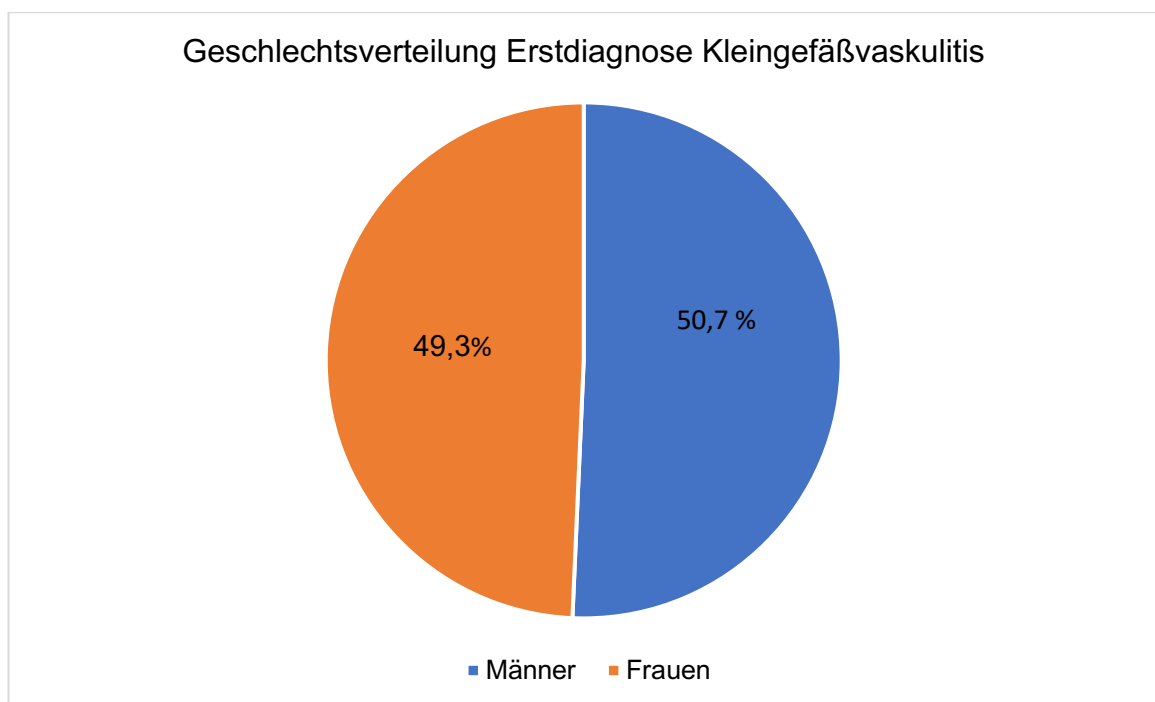


Abbildung 10: Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose Kleingefäß-Vaskulitis

Im beobachteten Zeitraum von 2006 bis 2019 verstarben im Kollektiv 38 Patienten (17,7%).

4.2. Alter bei Erstdiagnose

Im Mittel sind die Patienten im Kollektiv bei Erstdiagnose etwa 57,2 +/- 15,9 Jahre alt, mindestens jedoch 15, maximal 89,4 Jahre.

Die Altersverteilung ist im folgenden Balkendiagramm dargestellt.

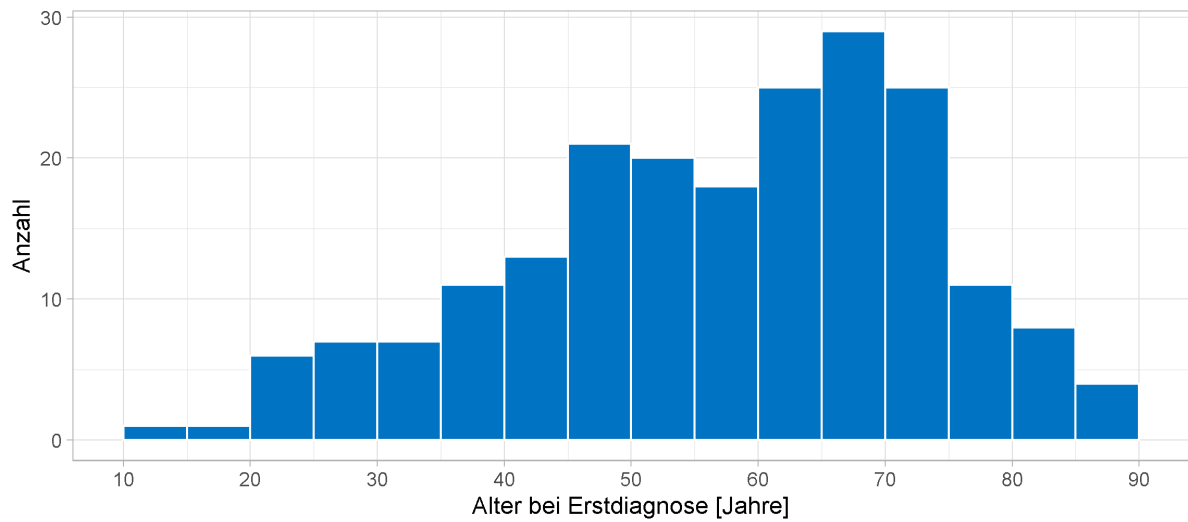


Abbildung 11: Alter bei Erstdiagnose ANCA-assoziiierter Vaskulitis

4.3. Diagnosesicherung

Die Erfassung der Erstdiagnosesicherung der ANCA-assoziierten Vaskulitis erfolgte bei 200 Patienten. Dies entspricht 93,02% der Patienten des Kollektivs.

Hierbei konnte bei 3% der Patienten aufgrund der sich präsentierenden Klinik eine Diagnose gestellt werden. Des Weiteren konnten 38,0 % histologische sowie 46,5 % serologische Sicherungen mittels c- oder pANCA-Nachweis eruiert werden.

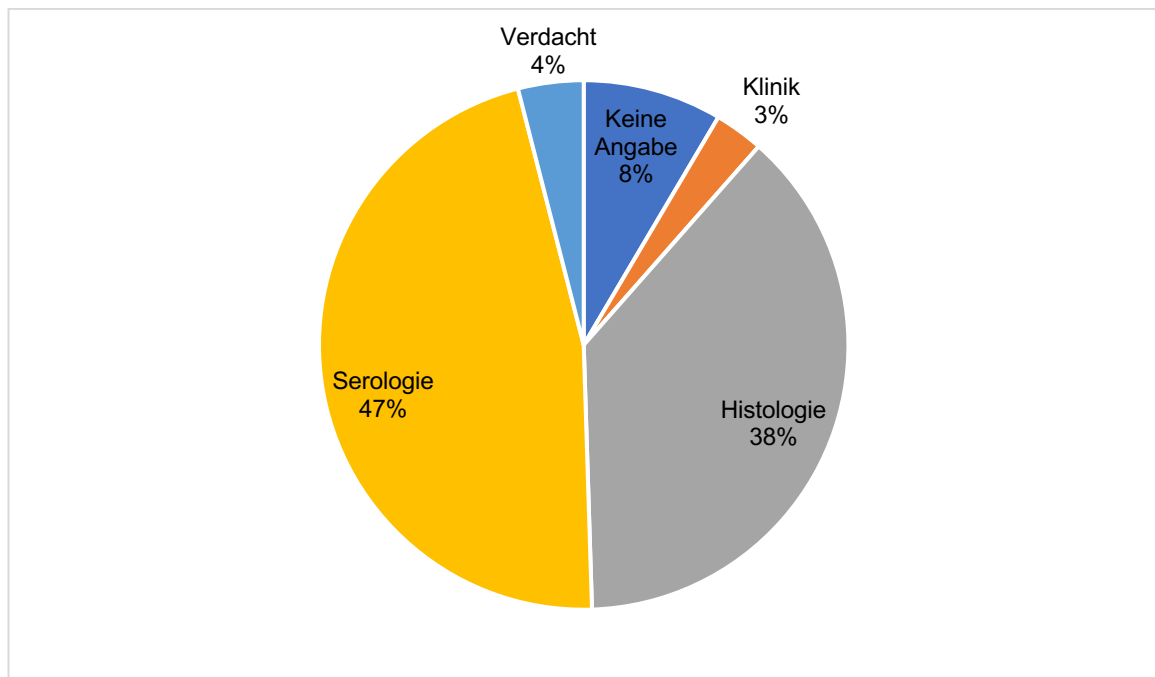


Abbildung 12: Art der Diagnosesicherung

4.4. Häufigkeitsverteilung nach Kleingefäßvaskulitis-Typ

Insgesamt ergab sich nach erfolgter Diagnosesicherung eine Häufigkeitsverteilung der Kleingefäß-Vaskulitiden von 8,4% EGPA, 24,6 % MPA und 67,0 % GPA.

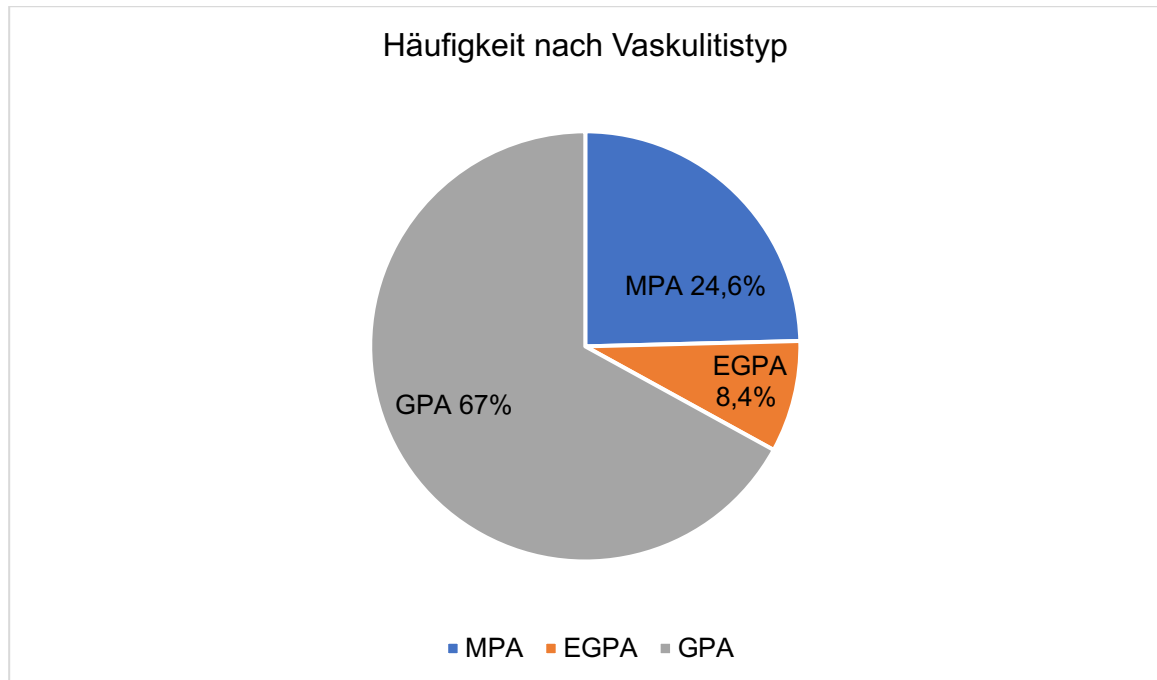


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung nach Kleingefäß-Vaskulitis-Entität

In absoluten Zahlen entspricht dies bei 18 Patienten einer Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis, 53 Patienten erhielten die Diagnose einer Mikroskopischen Polyangiitis und 144 Mal ergab sich eine Granulomatose mit Polyangiitis.

4.5. Laborchemie

4.5.1. CRP

Bei Erstdiagnosestellung ließ sich laborchemisch eine deutliche Schwankungsbreite des ermittelten CRP-Wertes erheben.

C-reaktives Protein ist ein Akute-Phase-Protein der Leber, welches unter anderem bei Inflammationsprozessen vermehrt gebildet wird und anschließend beispielsweise das Komplementsystem aktiviert.

Zum Zeitpunkt 0 betrug dieser mindestens 0,5 mg/dL und maximal 420 mg/dL. Hieraus ergeben sich verschiedene Mittelwerte, die einzelnen Kleingefäßvaskulitis-Entitäten betreffend: EGPA 27,19 mg/dL, MPA 51,55 mg/dL sowie GPA 90,14 mg/dL.

Im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit zeigen sich deutlich abnehmende Interquartilsabstände um den medianen CRP-Wert (3-4 mg/dL).

Vereinzelte Ausreißer bleiben erkennbar.

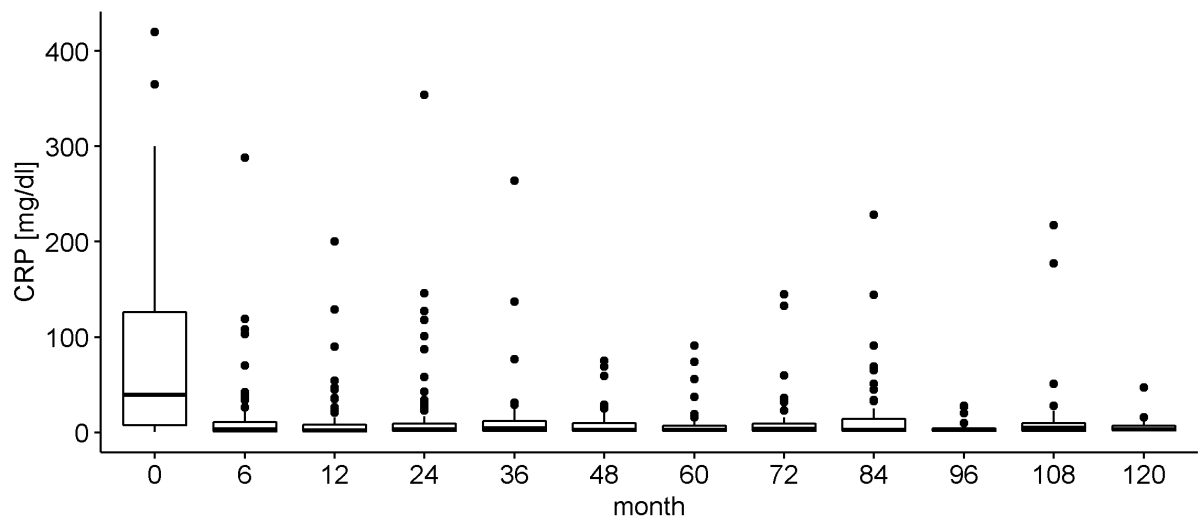


Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung des medianen CRP über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

In der Line-Plot-Darstellung lässt sich der Trend des abnehmenden CRP über die Zeit ebenfalls sehr deutlich verifizieren.

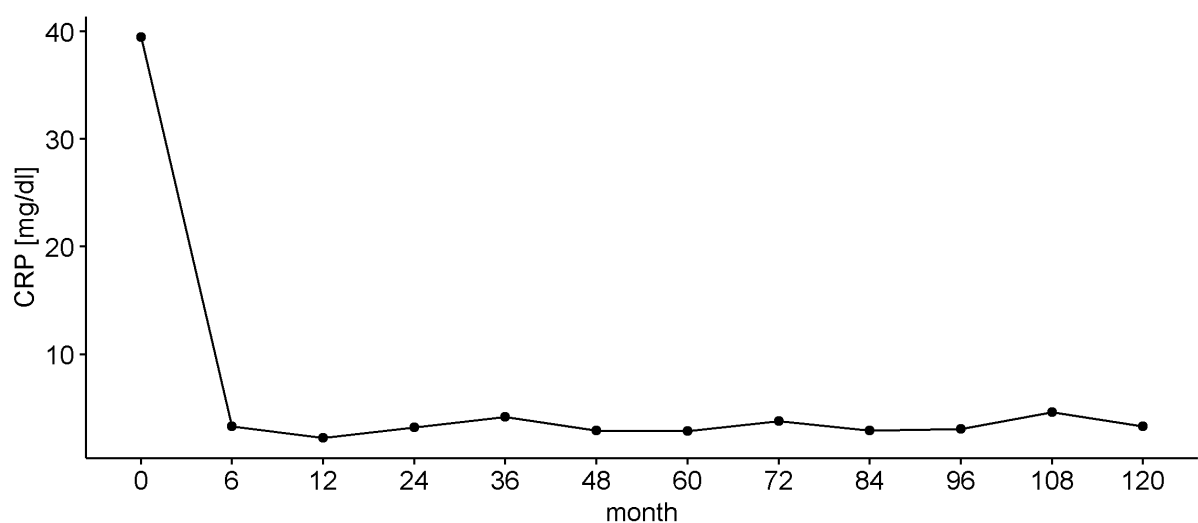


Abbildung 15: Line-Plot-Darstellung des medianen CRP über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

4.5.2. ANCA-Serologie

Bei knapp mehr als 130 Patienten wurde zudem zu Erstdiagnosestellung eine ANCA-Serologie indiziert. Diese ergab eine cANCA-Positivität bei 51,1 % der Patienten. pANCA waren bei 31,9% der Patienten positiv.

4.6. Symptome

4.6.1. Allgemeinsymptome

Bei 167 ermittelten Datensätzen gaben 96 Patienten (57,5%) zum Erstdiagnosezeitpunkt ein allgemeines Krankheitsgefühl an. Nach einem Jahr gaben dies noch 28 Patienten an, im weiteren Beobachtungszeitraum letztendlich nur noch mindestens 4 Patienten.

Speziell erhoben wurde hierbei der ungewollte Gewichtsverlust, welcher bei Erstdiagnosezeitpunkt bei 22,2 % der Patienten (n=37) detektiert wurde. Arthralgien (37,7%, n=63) sowie Myalgien (14,4%, n=24) wurden ebenfalls erfasst. In der 10-Jahres-Ansicht verspürten immer noch etwa maximal 38,5 % der Patienten eine Arthralgie und etwa knapp 10 % der Patienten eine Myalgie.

4.6.2. HNO-Beteiligung

Eine HNO-Beteiligung bildete sich ebenfalls recht häufig ab. Bei 167 ausgewerteten Datensätzen zu Erstdiagnosedatum gaben je 11,4 % der Patienten (n=19) an, subjektive Beschwerden der Nasennebenhöhlen zu verspüren oder Symptome einer Otitis zu haben. Eine manifeste Sinusitis gaben sogar 32,9 % der Kleingefäß-Vaskulitis-Patienten an. Dies waren 55 Patienten des Kollektivs. Ein Jahr nach ED-Stellung gaben noch 15,5 % an, eine Sinusitis zu haben, eine Beteiligung der Nasennebenhöhlen wurde noch bei 7,1% der Patienten wahrgenommen.

4.6.3. Nierenbeteiligung

Bei Erstdiagnose war zusätzlich bei 45,5% der Patienten (n=76) eine Nierenbeteiligung abbildbar. Es bestand bei 58,7% eine Proteinurie (n=98). 39,5% wiesen zudem eine akute Niereninsuffizienz auf, 22,2% (n=37) eine chronische.

Die folgende Box-Plot-Darstellung zeigt die Entwicklung des Serumkreatinins über die Zeit. Kreatinin ist hierbei als konstant anfallendes Abbauprodukt zu sehen, wessen Eliminierung hauptsächlich aus der Menge des Primärfiltrates der Niere resultiert und somit einen Rückschluss auf die GFR und damit die Nierenfunktion erlaubt.

Die Darstellung zeigt einen mit der Zeit relativ konstanten Medianwert (Kreatinin 1,0 – 1,2 mg/dL), der Interquartilsabstand ist mit Voranschreiten der Monate größtenteils vergleichbar und es zeigen sich weniger Ausreißer.

Die ebenfalls abgebildete Line-Plot-Auswertung des medianen Kreatinins verdeutlicht mit dem Fortschritt der Zeit die konstant niedrigen laborchemisch ermittelten Werte.

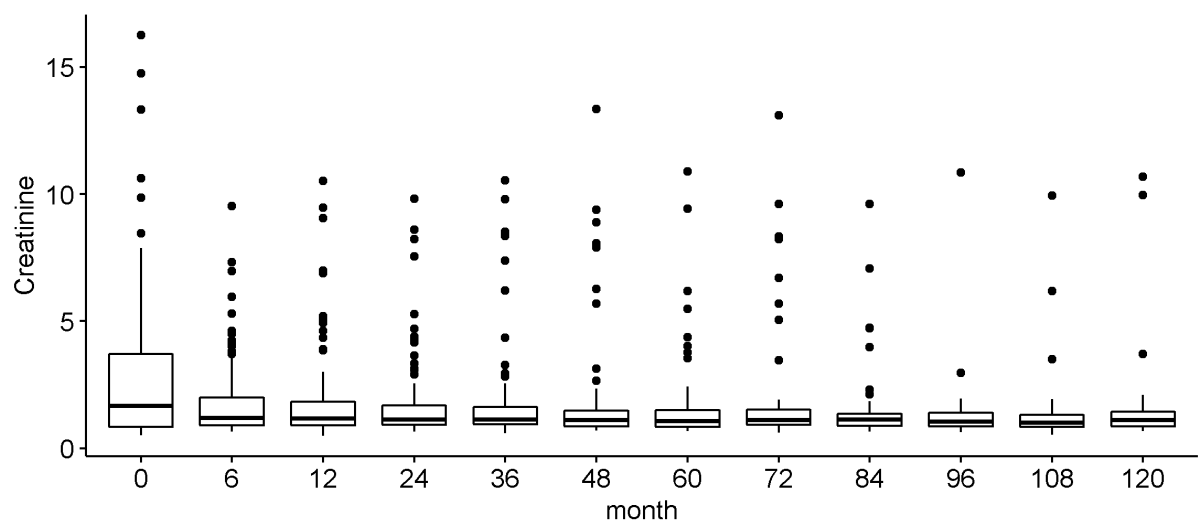


Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung des medianen Kreatinins über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

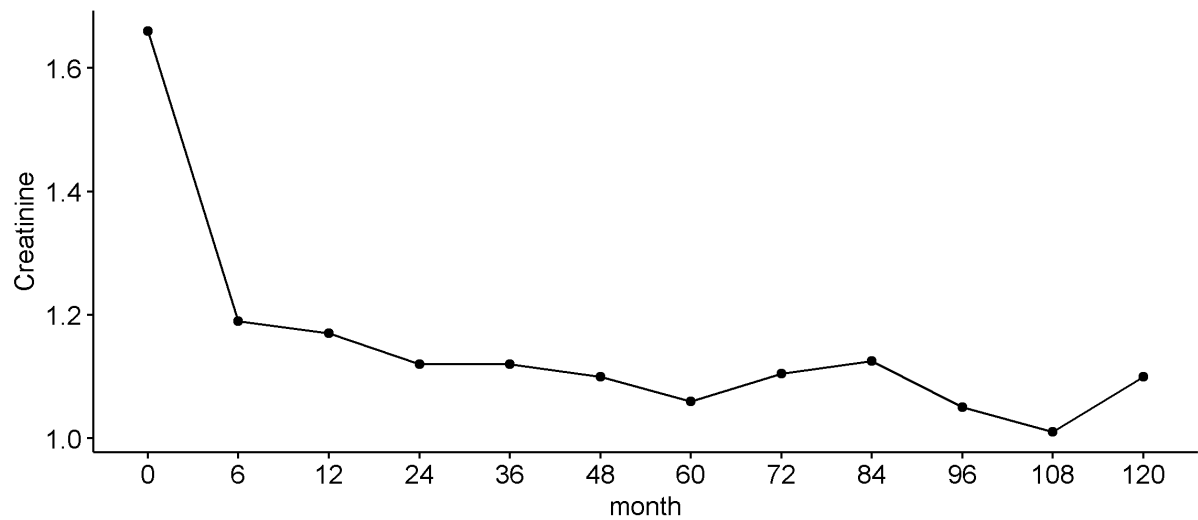


Abbildung 17: Line-Plot-Darstellung des medianen Kreatinins über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Zusätzlich zu den erhobenen Werten des Serumkreatinins entstand die Auswertung des Harnstoffs. Harnstoff ist ein weiterer Nierenretentionsparameter. Er ist hierbei als Endprodukt des gleichnamigen Zyklus zu sehen, welcher zum Ziel hat, das Stoffwechselgift Ammoniak zu eliminieren. Serum-Harnstoff ist zum Großteil von der renalen Ausscheidung abhängig und lässt somit eine ergänzende Aussage über die Nierenfunktion zu.

Die Box-Plot- sowie die Line-Plot-Darstellung zeigen, dass die Harnstoffkonzentration mit der Zeit auf niedrigem Niveau vergleichsweise stabil ist. Vereinzelt Ausreißer bleiben hier zwar ebenso zu erkennen, dennoch liegt das Gros der ausgewerteten Daten zwischen 18 und 21 mg/dL.

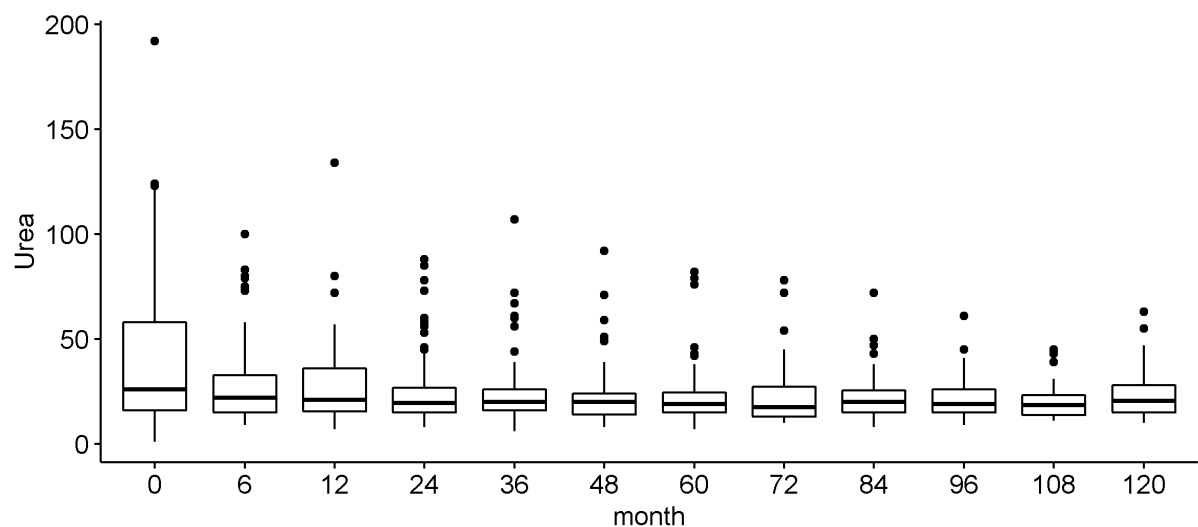


Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung des medianen Harnstoffs über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

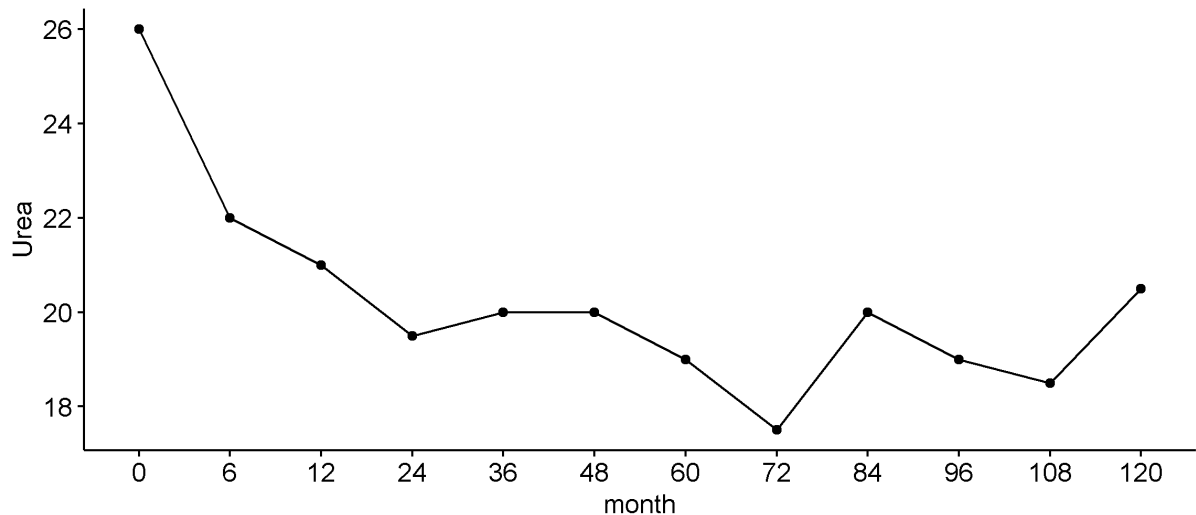


Abbildung 19: Line-Plot-Darstellung des medianen Harnstoffs über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Abschließend erfolgte die Auswertung einer etwaigen Albuminurie sowie einer Proteinurie. Die generelle Angabe von Konzentrationen im Urin ist wenig aussagekräftig, da die ermittelten Werte vom Verdünnungszustand des Urins abhängen, somit also beispielsweise von der Trinkmenge eines Patienten. Werden die Albumin- und die Proteinkonzentration allerdings im Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Urin gesetzt, wird die Beeinflussung der Verdünnung herausgerechnet.

Die mediane Gesamteiweißkonzentration beläuft sich mit der Zeit auf Werte zwischen 290 und 384 mg/g Kreatinin und lässt, außer bei einem erneuten Anstieg nach 96 Monaten, eine konstante Nierenfunktion abbilden.

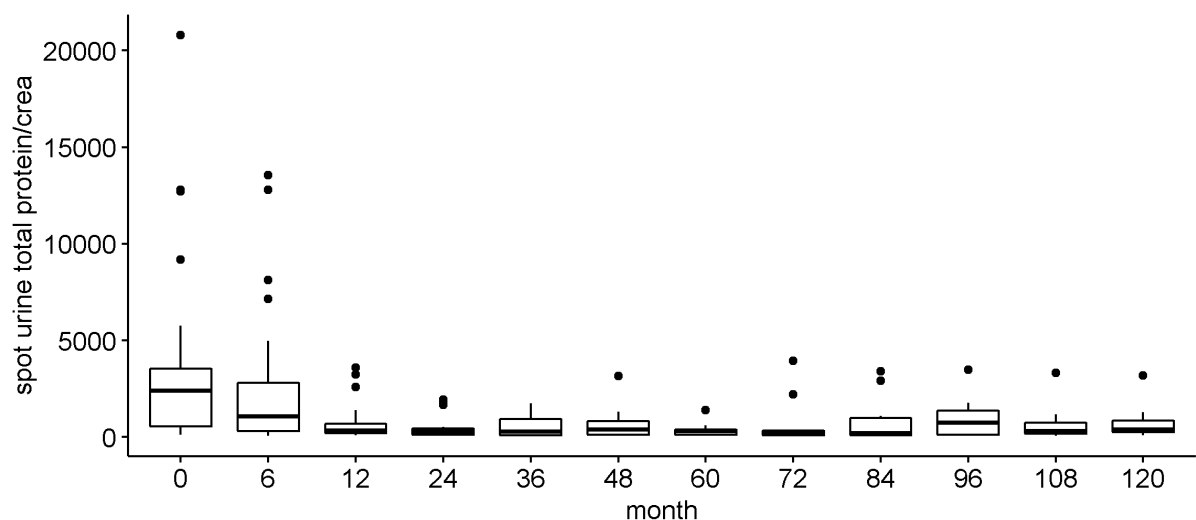


Abbildung 20: Box-Plot-Darstellung des medianen Gesamtprotein/Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

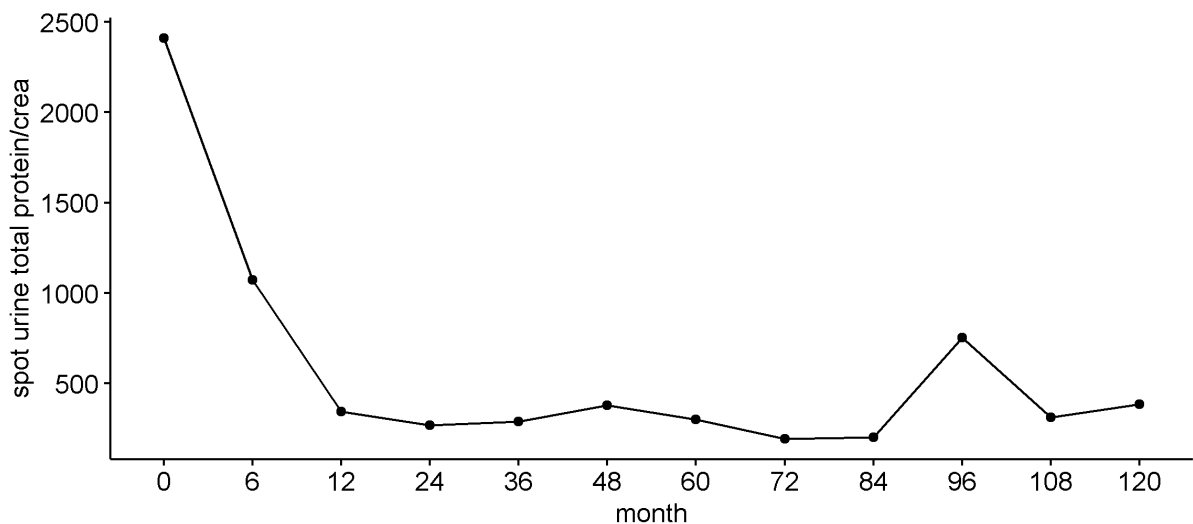


Abbildung 21: Line-Plot-Darstellung des medianen Gesamtprotein/Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

Hierzu korrespondierend erfolgte ebenfalls die Auswertung des Albumin-Kreatinin-Quotienten. Die Box-Plot- sowie die Line-Plot-Darstellung spiegeln bereits das Ergebnis des vormals erhobenen Gesamteiweiß-Kreatinin-Quotienten wider und lassen in den Monaten 12 bis 72 maximal von einer Mikroalbuminurie ausgehen.

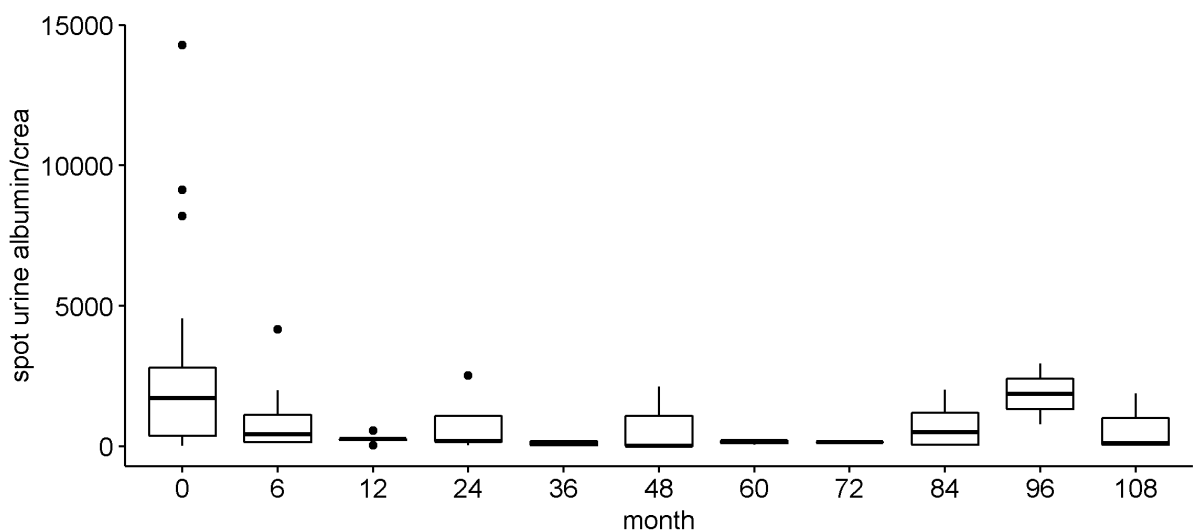


Abbildung 22: Box-Plot-Darstellung des medianen Albumin-Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

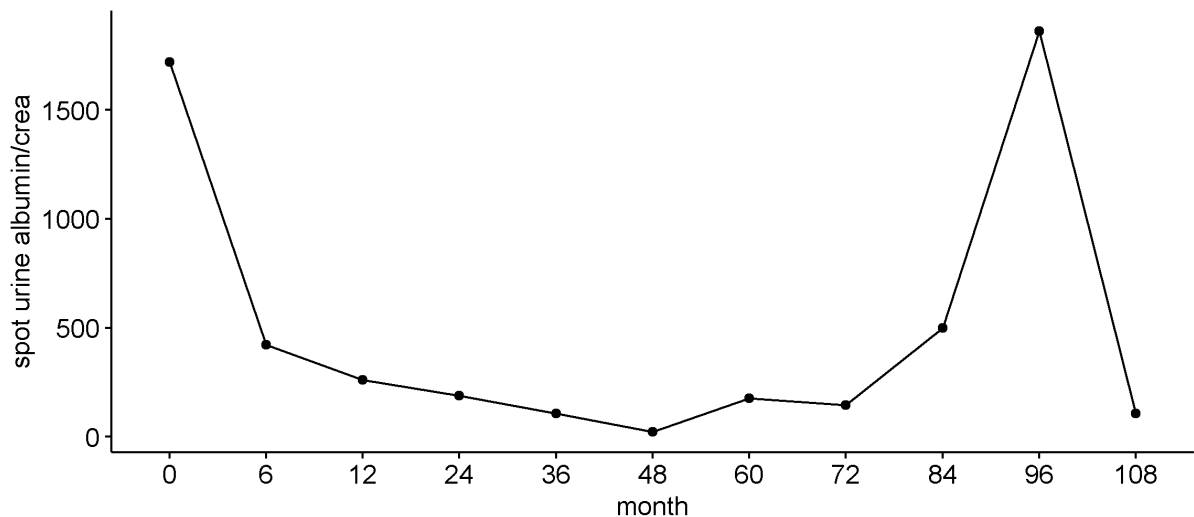


Abbildung 23: Line-Plot-Darstellung des medianen Albumin-Kreatinin-Quotienten über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

4.7. Krankheitsaktivitätsscore BVAS

Bei 81,9% der Patienten (n=174) erfolgte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Berechnung des Krankheitsaktivitätsscores BVAS.

Die Verteilung desselben ist im Balkendiagramm anbei dargestellt.

Graphisch lässt sich eine deutliche Häufung der Werte zwischen 12 und 20 auslesen. Insgesamt ist die Streuung sehr breit.

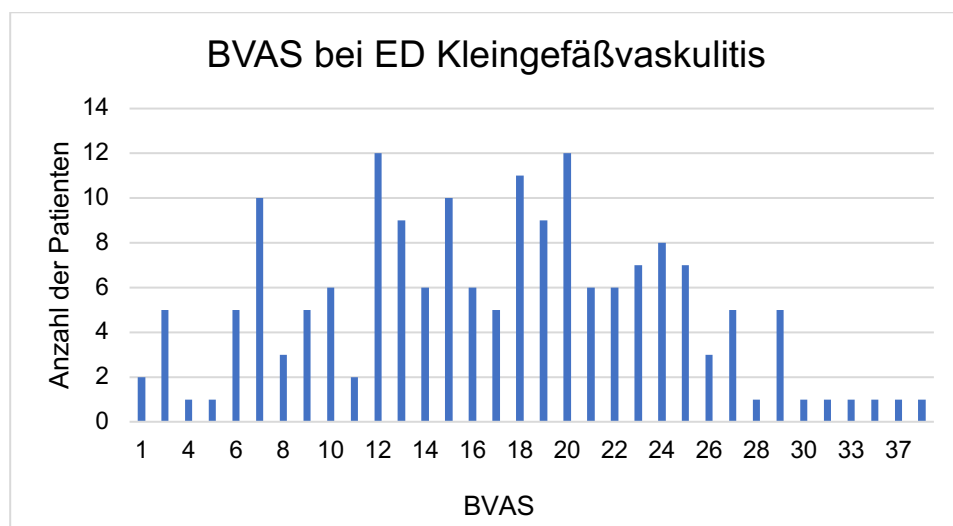


Abbildung 24: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS-Punktwerts bei Erstdiagnose AAV

Ein Jahr nach Diagnosezeitpunkt der AAV lässt sich ein abnehmender Trend des BVAS auswerten, obgleich nur noch etwa 30% der ursprünglichen Kohorte eine eingetragene Krankheitsaktivität nachweisen konnten.

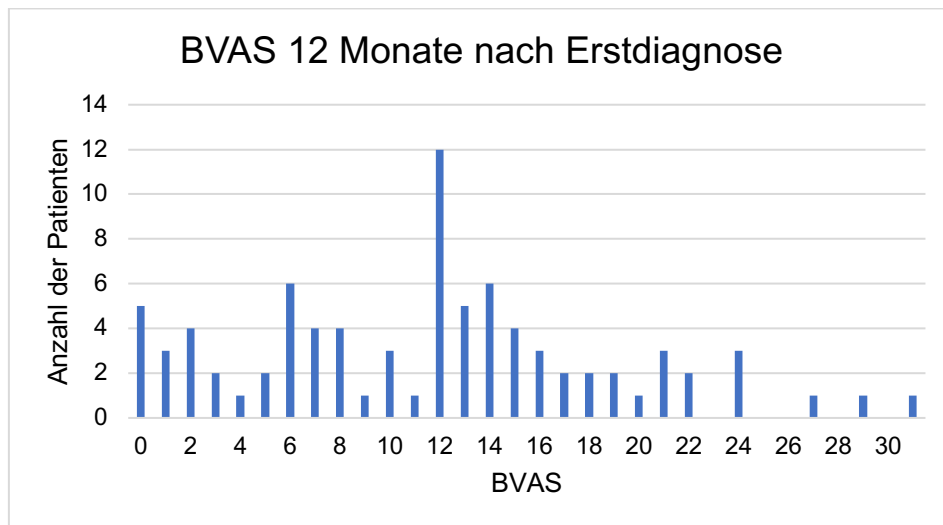


Abbildung 25: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Punktwerts 12 Monate nach ED

4.7.1. HNO-Beteiligung: Subscore 4

Die hier angefertigte Analyse des BVAS Subscores 4 dient hauptsächlich der Aufspaltung der bereits oben beschriebenen HNO-Beteiligung auf die jeweilige Entität. Sie soll genaueren Aufschluss geben über die Häufigkeitsverteilung der vormals genannten summierten Organbeteiligung aller Kleingefäß-Vaskulitiden.

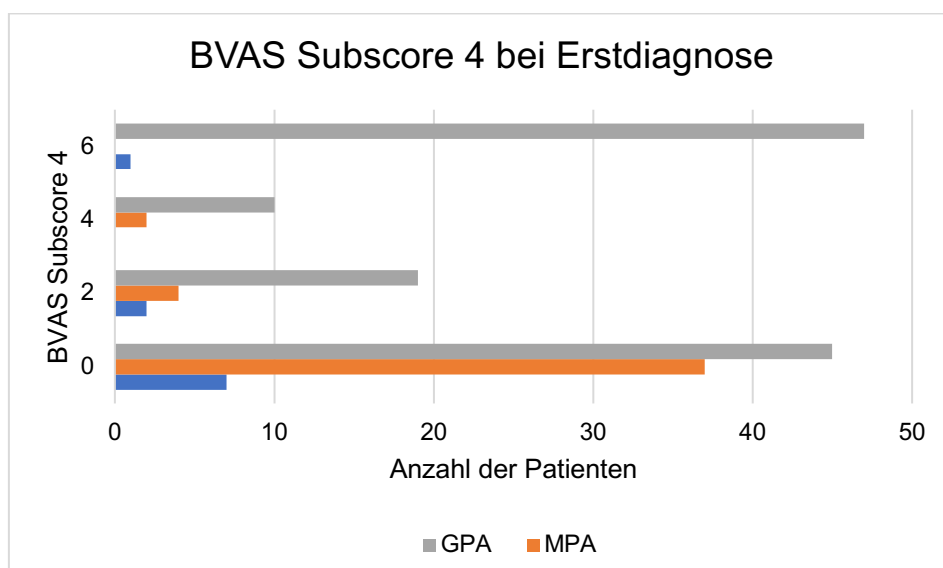


Abbildung 26: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 4 bei Erstdiagnose AAV

Wie im Diagramm erkennbar, ist eine HNO-Beteiligung wie zum Beispiel Nasenausfluss, Sinusitis, Borken, Otitis und mehr am häufigsten bei Patienten mit GPA-Diagnose wiederzufinden.

12 Monate nach Erstdiagnosestellung sind GPA-Patienten immer noch am häufigsten betroffen, dennoch lässt sich ein klarer Abwärtstrend gegen Null des Subscores 4 erkennen.

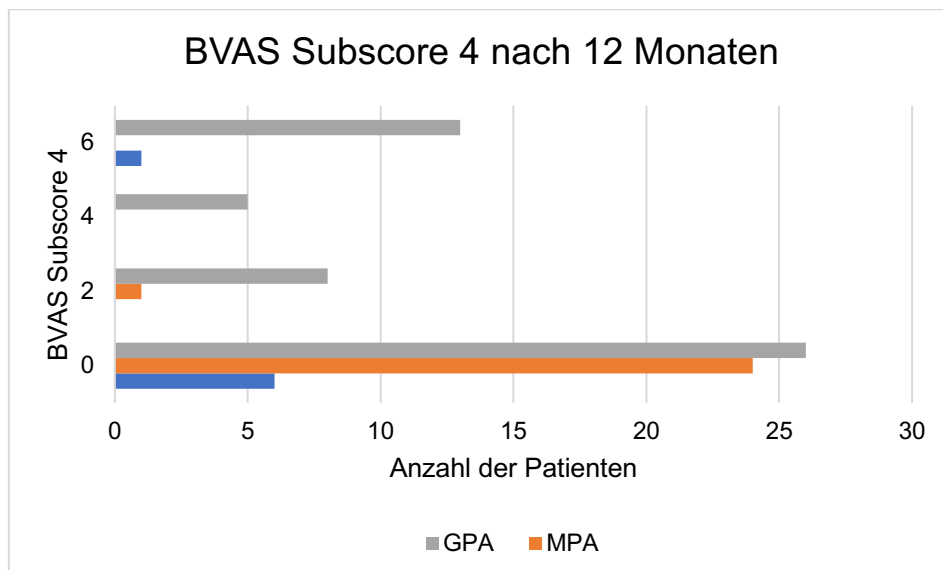


Abbildung 27: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 4 12 Monaten nach ED

4.7.2. Nierenbeteiligung: Subscore 8

Auch hier dient die genauere Betrachtung des Subscores 8 des BVAS, welcher die Nierenbeteiligung darstellt, der exakten Zuordnung zu den jeweiligen AAV-Diagnosen. Die oben bereits ausgeführte Entwicklung des Serumkreatinins wird hier ergänzt durch angefertigte Balkendiagramme, welche den exakten Punktwert einer renalen Beteiligung im Kontext des BVAS bei Erstdiagnosestellung widerspiegeln.

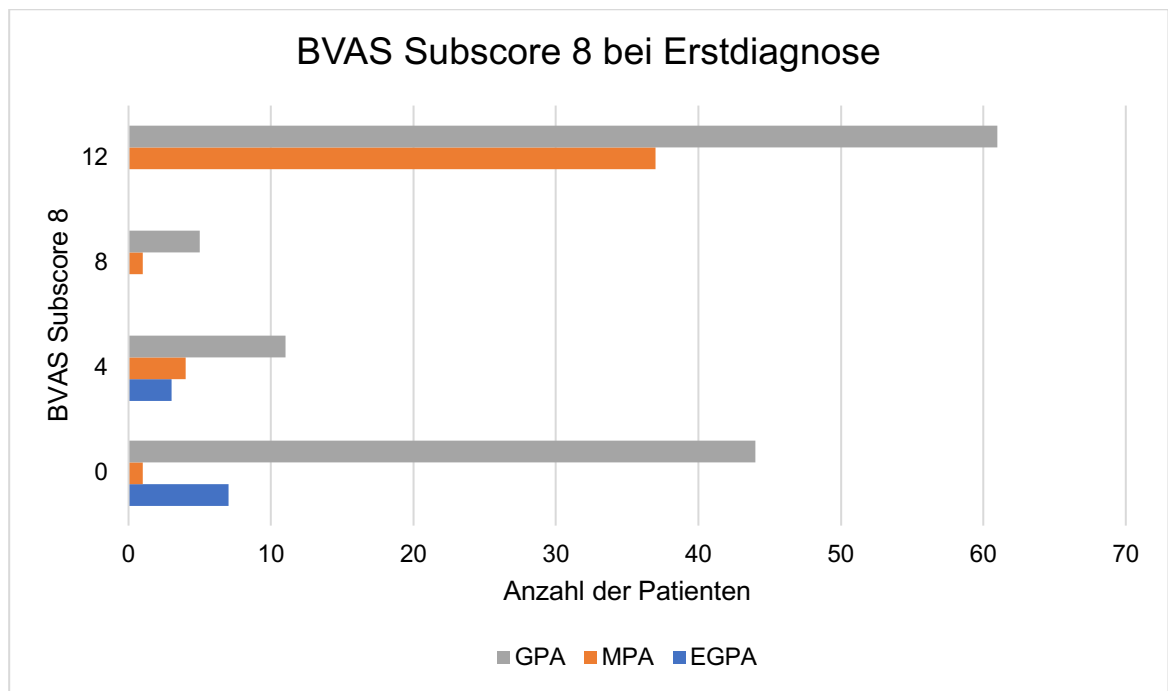


Abbildung 28: Absolute Häufigkeitsverteilung des BVAS Subscores 8 bei Erstdiagnose AAV

Obenstehendes Diagramm ermöglicht die Einordnung der Nierenbeteiligung bei Erstdiagnose vor dem Hintergrund der jeweiligen Entität. Es zeigt, dass hauptsächlich MPA- sowie GPA-Patienten renal stark betroffen sind, sogar der Maximalwert von 12 Punkten innerhalb dieses Subscores verhältnismäßig am häufigsten erreicht wurde.

Im zeitlichen Verlauf, hier 12 Monate nach Erstdiagnosestellung, sieht man eine Verringerung des Subscores, lediglich die Häufigkeit von renal stark betroffenen MPA-Patienten bleibt erhöht.

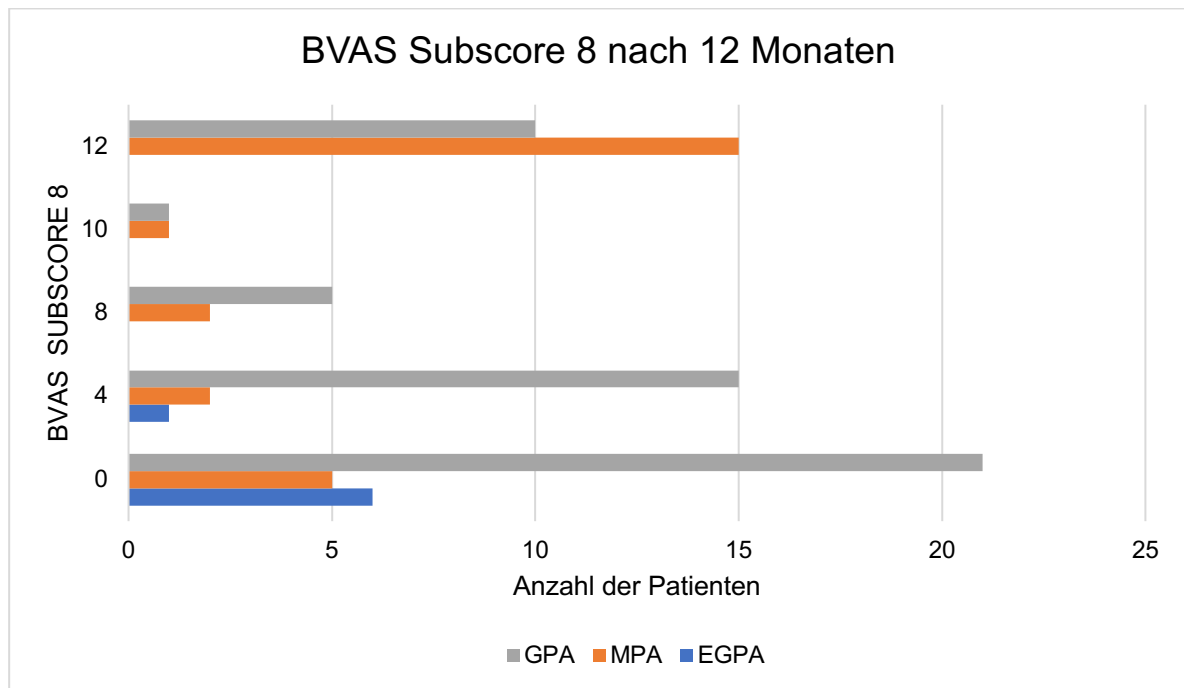


Abbildung 29: Absolute Häufigkeit des BVAS Subscores 8 12 Monate nach Diagnosestellung

4.8. Therapie

In der Zusammenschau lässt sich verifizieren, dass 71 Patienten (33,0%) als Therapeutikum Rituximab verabreicht bekommen haben. Cyclophosphamid wurde 54,4% der Patienten (n=117) appliziert. Mit Azathioprin wurden insgesamt 37,2% der Patienten (n=80) behandelt. Zusätzlich waren 21,9% der Patienten (n=47) wenigstens einmal dialysepflichtig.

Zur Remissionsinduktionstherapie einer Kleingefäß-Vaskulitis erhielten 75,3% der Patienten (n=116) Cyclophosphamid, 24,7% (n=38) wurden mit Rituximab behandelt. Hierbei entfällt die größte Gruppe der mit CYC behandelten Patienten auf Patienten, denen eine Granulomatose mit Polyangiitis diagnostiziert wurde. Hier wurden 89 Patienten, welche 61,8% entsprechen, mit Cyclophosphamid behandelt. Bei den mit Rituximab behandelten Patienten der Induktionstherapiephase entfielen die meisten behandelten auf die Erstdiagnose MPA.

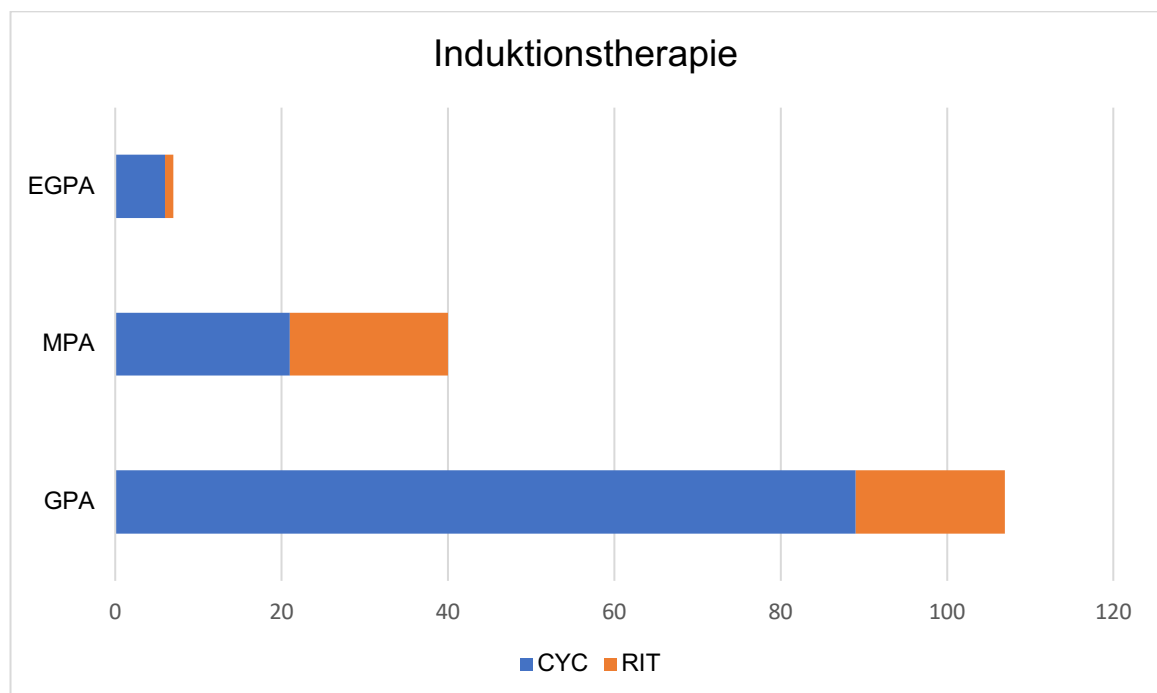


Abbildung 30: Induktionstherapeutika nach AAV-Entität

Als Erhaltungstherapeutikum kam bei 69,4% der Patienten (n=59) Azathioprin zum Einsatz, bei 30,6 % (n=26) fand MTX Anwendung.

Falls Patienten aufgrund eines Relaps eine Re-Induktionstherapie benötigten, verabreichte man in 51,5 % der Fälle (n=17) Rituximab, die korrespondierenden 48,5% der Patienten (n=16) erhielten eine Therapie mit Cyclophosphamid.

Zusätzlich erfolgte die Auswertung der additional eingesetzten Glukokortikoiddosis. Die Box-Plot-Darstellung, insbesondere aber die Line-Plot-Darstellung zeigen eine klare sowie stabile Reduktion der applizierten Steroide über die Zeit nach Erstdiagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis.

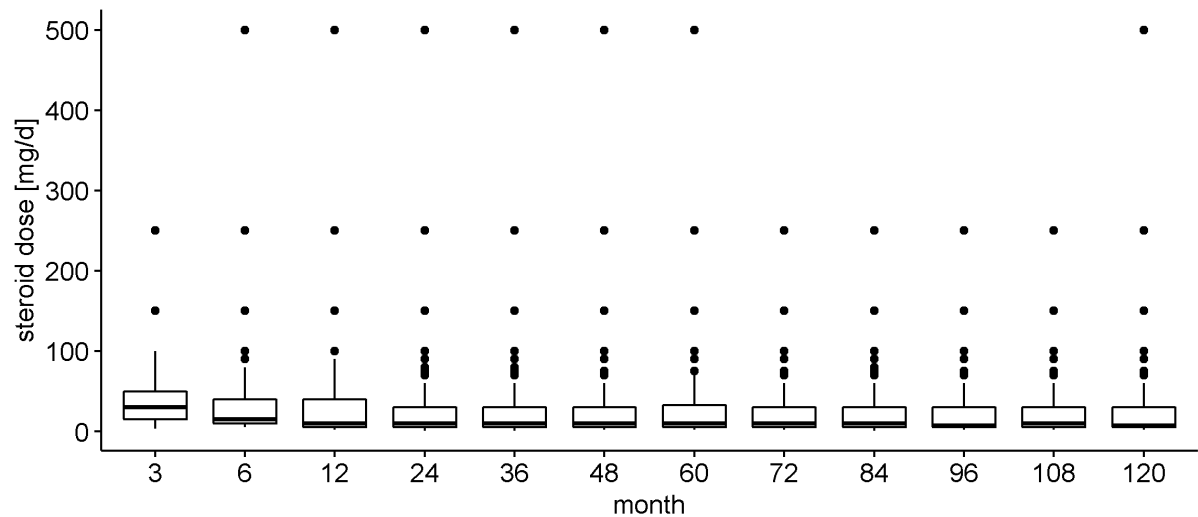


Abbildung 31: Box-Plot-Darstellung der medianen Steroiddosis über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

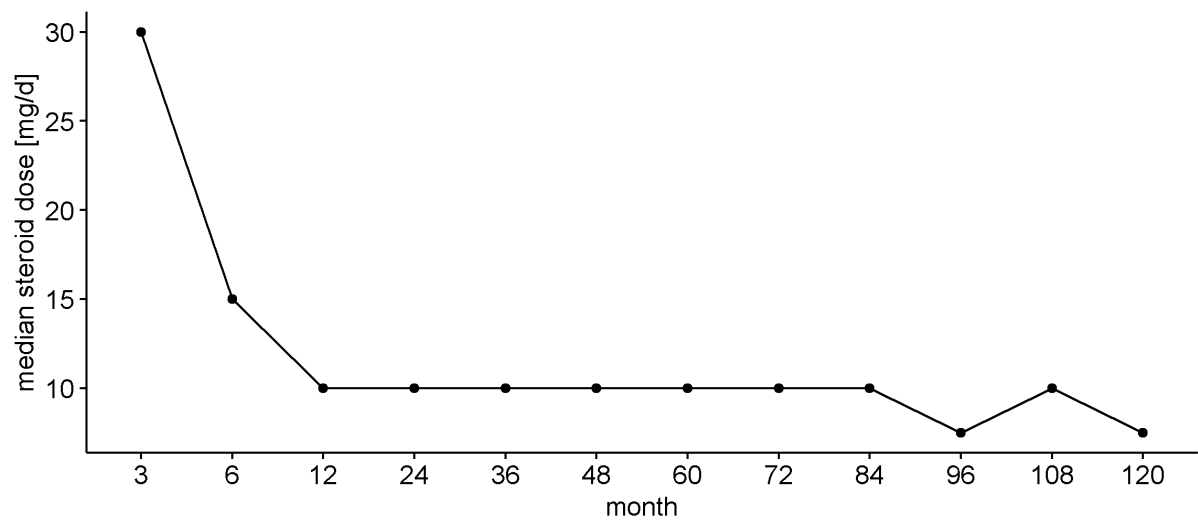


Abbildung 32: Line-Plot-Darstellung der medianen Steroiddosis über die Zeit nach Erstdiagnosestellung

4.9. Überleben nach Erstdiagnose Kleingefäß-Vaskulitis

4.9.1 Überleben nach Geschlecht

Die unten abgebildete Kaplan-Meier-Kurve bildet die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Erstdiagnose Kleingefäß-Vaskulitis nach Geschlecht ab.

Etwas vergleichbar ist hier die Patientenanzahl unter Risiko, welche nach Zensierung einzelner Patienten im Register weitergeführt werden und somit in Betreuung sowie Behandlung in der Universitätsklinik Mainz bleiben: Zu Beginn befinden sich etwa jeweils 100 Patienten unter Risiko, nach 10 Jahren noch etwa jeweils 30.

Bei einem p-Wert von 0,15 sowie einem Signifikanzniveau von 5% ist zu erkennen, dass beispielsweise die höhere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Frauen gegenüber Männern trotz unterschiedlicher Kaplan-Meier-Kurven statistisch nicht nachgewiesen werden kann.

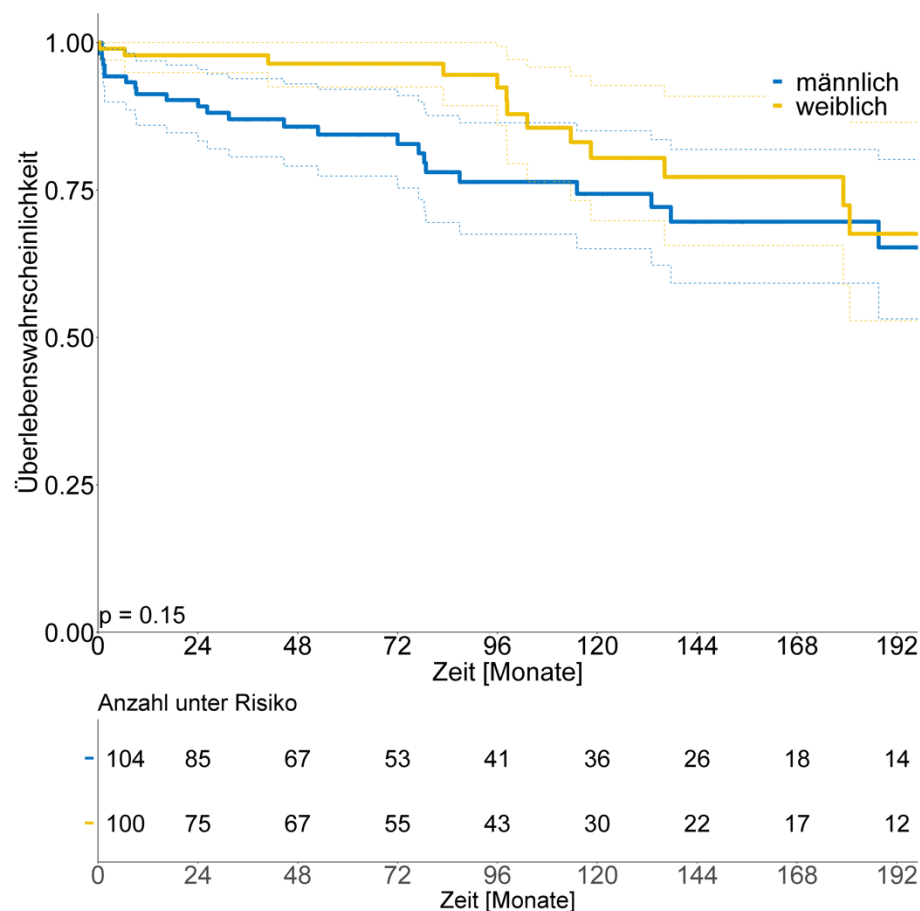


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlecht

4.9.2. Überleben nach Vaskulitis-Entität

In der hier dargestellten Kaplan-Meier-Auswertung sieht man die unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit betrachtet nach Kleingefäßvaskulitis-Entität.

Die mediane Überlebenszeit bei MPA-Patienten beträgt etwa knapp 10 Jahre. Für gelistete Register-Patienten mit einer GPA in der Anamnese ist das mediane Überleben aufgrund der flachen Kurve nicht abbildbar.

Es zeigt sich, dass bei einem p-Wert von 0,0042 statistisch ein Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten mit unterschiedlicher Kleingefäß-Vaskulitis nachgewiesen werden kann. Somit besteht generell für Patienten mit GPA eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, bezogen auf die Monate als Patient unter Risiko, als für Patienten, denen eine MPA diagnostiziert wurde.

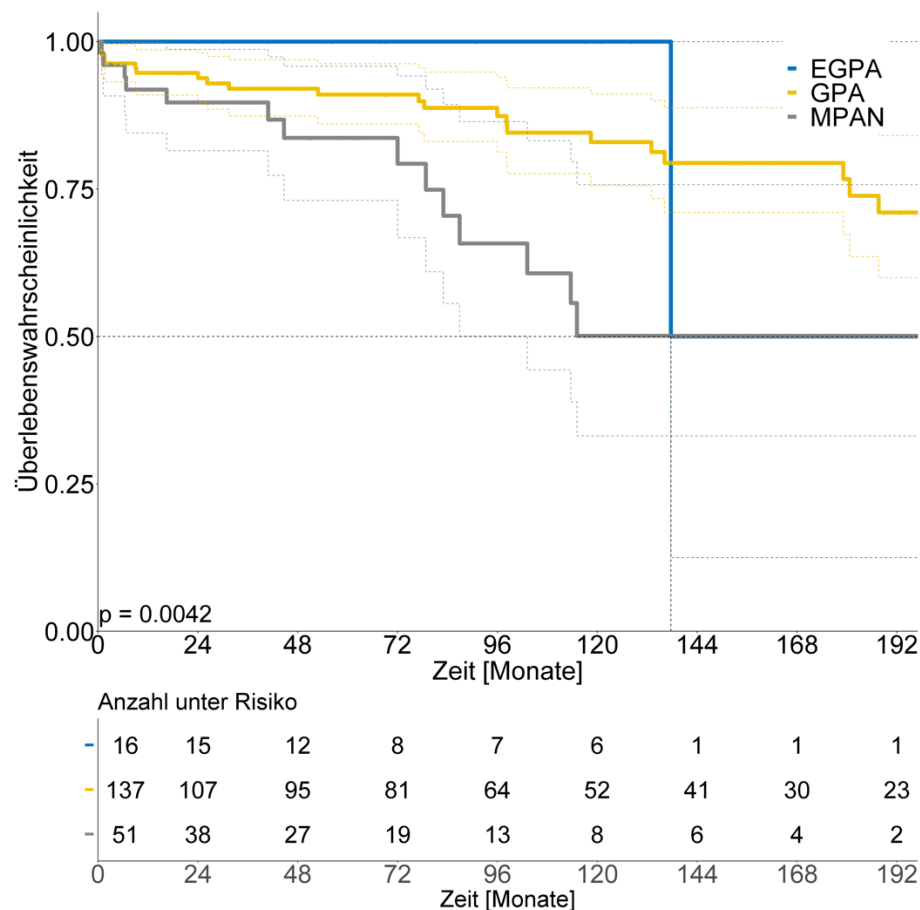


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach AAV-Entität

4.9.3. Überleben nach Erstdiagnose GPA bei Patienten mit Induktionstherapie

Die hier abgebildeten Kaplan-Meier-Graphik bildet Patienten mit Erstdiagnose GPA nach ihrer jeweils erhaltenen Induktionstherapie getrennt ab.

Bei einem p-Wert von 0,54 kann ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden, Cyclophosphamid oder Rituximab, statistisch nicht nachgewiesen werden.

Besonders bei den mit Rituximab behandelten Patienten ist die Auswertung in Korrelation zu der geringen Anzahl an Patienten unter Risiko und der mit der Zeit folgenden Zensierung zu setzen.

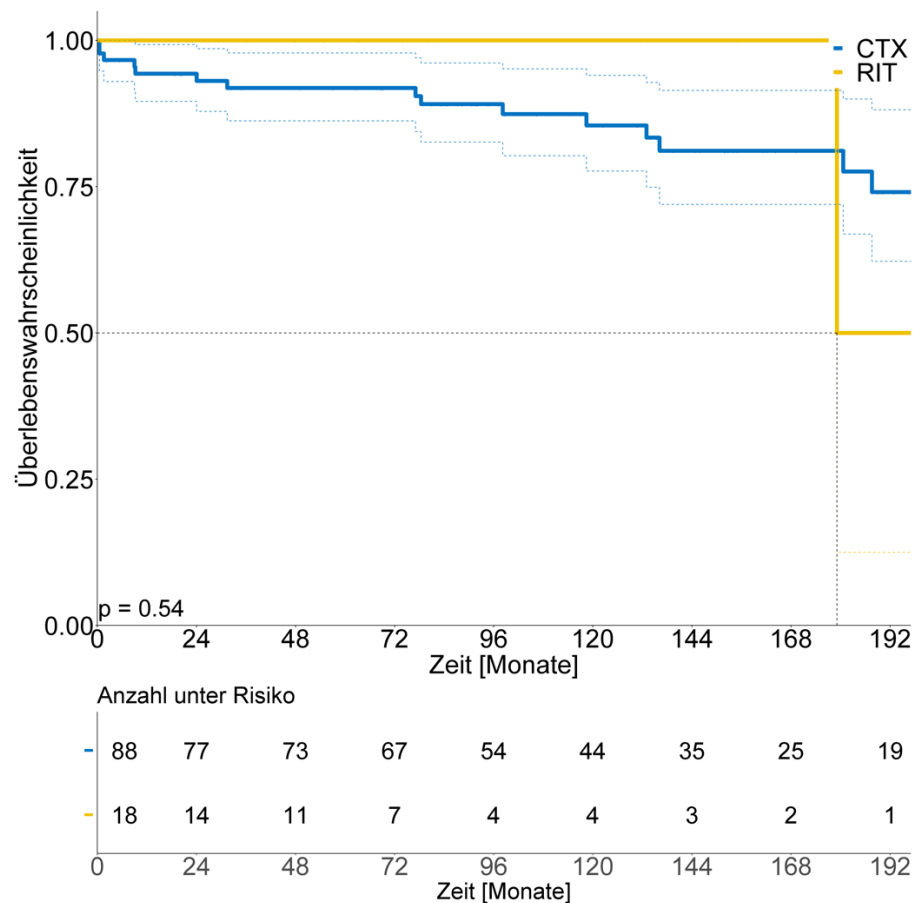


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach ED GPA mit Induktionstherapie

4.9.4. Überleben nach Erstdiagnose MPA bei Patienten mit Induktionstherapie

In dieser Kaplan-Meier-Kurve sind die medikamentösen Effekte von Cyclophosphamid und Rituximab in der Induktionstherapie bei MPA-Patienten dargestellt.

Bei einem p-Wert von 0,66 und einem Signifikanzniveau von 5 % ist hier ebenso wenig ein statistischer Unterschied der beiden Behandlungspfade nachzuweisen.

Aussagen bezüglich des medianen Überlebens können bei zu flachen Kurven bei beiden Therapeutika nicht getroffen werden.

Das abrupte Ende der Kurve (keine Patienten im Nachbeobachtungszeitraum), welche die mit Rituximab behandelten Patienten widerspiegelt, ist bei ungefähr 80 Monaten nach Erstdiagnose detektierbar, da das Therapeutikum zuvor nicht für die Behandlung der Kleingefäßvaskulitis zugelassen war und somit nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kam.

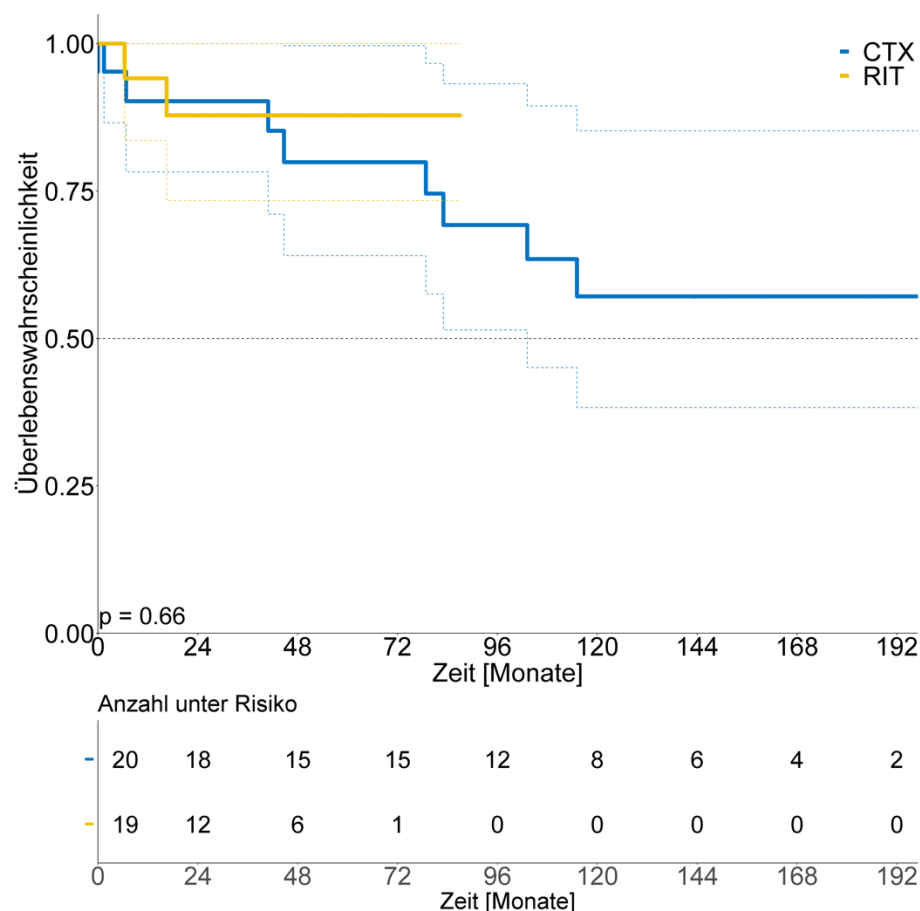


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve Überlebenswahrscheinlichkeit nach ED MPA mit Induktionstherapie

5. Diskussion

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der retrospektiven Auswertung des Vaskulitis-Registers der Universitätsmedizin Mainz. Diese umfasste eine gründliche Datenerhebung aller Patienten, welche von 2005 bis 2019 in der I. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Rheumatologie und Immunologie, vorstellig wurden und zumindest einmalig einen stationären Aufenthalt benötigten, häufig zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung.

Dies waren 215 Patienten, welchen eine ANCA-assoziierte Kleingefäß-Vaskulitis nach ICD 10-Code diagnostiziert wurde.

Es erfolgte die Aufarbeitung sämtlicher Dokumente hinsichtlich aufgetretener Symptome, Laborwerten, eingesetzter Medikamente und abschließend deren Auswirkung auf das Krankheitsgeschehen der einzelnen Patienten.

Vor dem Hintergrund des bereits in der Literaturdiskussion niedergeschriebenen Stands der Forschung sollen die erhobenen Ergebnisse hier diskutiert werden.

5.1. CHCC-Nomenklatur und Diagnosestellung

Die bereits vormals ausführlich dargestellte Nomenklatur der CHCC dient zum Beschreiben und Einteilen der Vaskulitiden. Dennoch erlaubt sie keine Diagnosestellung aufgrund von harten Kriterien.

Der serologische ANCA-Nachweis oder die aussagekräftige histologische Probengewinnung sind nicht immer möglich, sodass auch in dieser Arbeit gezeigt wurde, dass 3% der gestellten Diagnose zugegebenermaßen lediglich auf der vorherrschenden Klinik des Patienten beruhten oder bei weiteren 4 % nur der Verdacht einer Kleingefäß-Vaskulitis bestand. Die Erstdiagnosestellung erfolgte nur in 38 % der Fälle mittels Goldstandards – der Histologie. In 46,5 % der Fälle wurde der serologische Nachweis in Kombination mit den klinischen Beschwerden als sicheres Diagnosekriterium eingesetzt.

Mit weiterem Voranschreiten der Forschung sowie Präzisierung der Diagnostik ist zu hoffen, dass sich zukünftig die Erstdiagnosestellung einer Kleingefäß-Vaskulitis weiter vereinfacht und der Beginn einer Therapie zu einem adäquat frühen Zeitpunkt stattfinden kann.

5.2. Geschlechterverteilung

Die in dieser Dissertation beschriebene Geschlechterverteilung bezogen auf Kleingefäß-Vaskulitiden ist weitgehend homogen. Dies konnte ebenso in der Arbeit von Watts et al gezeigt werden (96). Im Vaskulitis-Register des Landes Schleswig-Holsteins dagegen, welches epidemiologische Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung des Bundeslandes zulässt, ist in den Jahren bis 2005 ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts bei AAV festzustellen.

5.3. ANCA-Assoziation

Die aus dem Kollektiv des Registers erhobenen Daten bezüglich einer positiven ANCA-Serologie bei Erstdiagnose liegen bei 51 % bei c- sowie 31,9 % bei pANCA.

Die Literatur steht hier in klarem Gegensatz zu der in dieser Arbeit ermittelten Ergebnissen: Reinhold-Keller et al zeigten eine cANCA-Positivität bei 84% ihrer GPA-Patienten auf, Schönermarck et al eine 65%ige pANCA-Positivität bei 65% ihrer Patienten (97, 98).

Es ist hierbei kritisch anzumerken, dass insgesamt wenig Fälle eine vorliegende Serologie aufwiesen und damit die Aussagekraft nur eingeschränkt zu bewerten ist.

5.4. HNO- und Nieren-Beteiligung

Eine HNO-Beteiligung lag insbesondere bei GPA-Patienten vor. Da die klinische Ausprägung einer Granulomatose mit Polyangiitis sehr unterschiedlich sein kann, liegen in der Literatur auch wenig bis keine spezifischen Daten zu vereinzelt Symptomen oder Symptomkomplexen vor. In unserer Registerauswertung litten knapp 53 % der Patienten an einem belasteten HNO-Trakt. Dies konnten von Borken, über Otitis media bis hin zu Laryngitis vielerlei klinische Ausprägungen sein.

Insgesamt spiegelt diese Auswertung jedoch die Daten und Ergebnisse der in der vorhandenen Literatur wider.

Wie ebenfalls bereits die Literatur zeigte, war speziell bei Patienten mit einer mikroskopischen Polyangiitis eine Beteiligung der Niere feststellbar (51). Obgleich

unsere Auswertung nicht mit einer renalen Mitleidenschaft in Höhe von 90 % vergleichbar ist, zeigen unsere Registerauswertungen doch anhand des BVAS-Subscores 8, dass immerhin 70 % der Patienten mit dem höchsten zu vergebenen Punktwert in dieser Kategorie ausgezeichnet wurden, bekanntlich 12 Punkte. Weitere knapp 10 % der Patienten erhielten 4 – 8 Punkte.

Die zusätzlich im Gesamten betrachteten Auswertungen bezüglich der Nierenretentionsparameter Kreatinin und Harnstoff zeigen allerdings, dass die Patienten während unserer Beobachtungszeit mit einer dennoch verhältnismäßig guten Nierenfunktion ausgestattet sind.

Zum gleichen Ergebnis kommen die erfassten Gesamtprotein-Kreatinin- sowie Albumin-Kreatinin-Quotienten. Diese übersteigen zwar zum Teil die vorgegebenen Referenzwerte, deuten aber insgesamt nur auf eine im Kontext betrachtet milde renale Beteiligung hin.

5.5. Überlebenswahrscheinlichkeiten

Die Analyse der Kaplan-Meier-Kurven lieferte meist statistisch nicht-signifikante Unterschiede bezogen auf Geschlecht oder erhaltene Induktionstherapie und daraus folgend der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Lediglich die Auswertung des Überlebens aufgetrennt nach den einzelnen ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis-Entitäten zeigte bei einem adäquaten p-Wert eine indirekte Aussagekraft über die unterschiedliche Aggressivität der Erkrankung und somit das divergierende Überleben.

Letztendlich ist dieses Ergebnis vergleichbar mit den Daten der Literatur: Patienten mit einer Granulomatose mit Polyangiitis zeigen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer Mikroskopischen Polyangiitis.

Die Darstellung derjenigen Patienten, die an einer EGPA leiden, ist zurückzuführen auf zu wenig auswertbare Datensätze im vorliegenden Kollektiv: Nach 120 Monaten sind bei anfänglichen 16 nur noch 6 Patienten unter Risiko auswertbar, knapp zwei Jahre später sogar nur noch ein Patient. Somit kann bei dieser sehr kleinen Patientengruppe zu Ansprechen und Differenzierung der Therapie im Rahmen dieser Auswertung nicht adäquat Stellung genommen werden.

5.6. Therapieerfolg

In der Therapie ANCA-assoziiierter Kleingefäßvaskulitiden waren seit jeher die Applikation von Glukokortikoiden sowie Cyclophosphamid gängiger Standard. Dennoch brachten die genannten Therapeutika stets zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit sich, beginnend bei Infektionen und Blutbildveränderungen im Sinne einer Myelosuppression bis hin zu Leberfunktionsstörungen, Knochenstoffwechseldepression, hämorrhagischen Zystitiden, Gonadotoxizität oder sekundären Tumoren.

Die Auswertung der medianen Steroiddosis über die Zeit zeigt, dass eine klare stabile Reduktion derselben bei geringer klinischer Aktivität erfolgen konnte. Dies bedeutet im Einzelnen für den Patienten eine deutliche Reduktion der vormals erwähnten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Im Jahr 2013 wurde der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab in Deutschland nach zwei durchgeführten Studien, RAVE und RITUXVAS (68, 69), zur Behandlung von AAV-Patienten zugelassen. Bereits damals zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit des Antikörpers gegenüber CYC.

Dieses vergleichbare Ansprechen bzw. die Nicht-Unterlegenheit von Rituximab konnte auch mit dieser Arbeit gezeigt werden.

Entsprechende Belege lieferten hierbei insbesondere die oben beschriebenen Kaplan-Meier-Kurven, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit nach AAV-Entität sowie erhaltener Induktionstherapie darstellten. Statistisch ließ sich hier bei GPA- sowie MPA-Patienten kein Unterschied in Bezug auf die erhaltene Induktionstherapie ableiten.

Dennoch sind die Ergebnisse vor dem Hintergrund zu betrachten, dass insgesamt nur eine kleine Kohorte mit Rituximab behandelt wurde, nämlich 19 MPA-Patienten und nur 18 GPA-Patienten.

Des Weiteren erfolgte die offizielle Zulassung des Antikörpers Rituximab zur Behandlung von Vaskulitiden, wie bereits mehrfach erwähnt, erst im Jahr 2013. Vorher durchgeführte Therapien mit dem CD20-Antikörper beruhten demnach auf dem Grundsatz des off-label-use. Dies erklärt, dass maximal 7 Jahre der Rituximab-Therapie tatsächlich verwertbar sind.

Zukünftig ist davon auszugehen, dass Rituximab einer deutlich höheren Patientenanzahl zugänglich gemacht wird. Bereits große zulassungsrelevante Studien bescheinigten dem monoklonalen Antikörper eine vergleichbare Wirksamkeit bei potentiell weniger Nebenwirkungen. Zu diesem Ergebnis kommt auch diese Arbeit. Insbesondere die mit Rituximab verbundene Senkung der medikamentös herbeigeführten Komorbidität und -mortalität dürfte einen nicht kleinen Stellenwert einnehmen.

Hinzukommend ist bei weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine erhöhte Patientenzufriedenheit anzuführen.

Ferner ist bei Patienten unter Rituximab-Therapie zukünftig von einer erhöhten Compliance auszugehen. Das momentan etablierte Therapieregime einer ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis sieht in der Induktionsphase wöchentliche i.v.-Applikationen von Rituximab vor. Zur Erhaltung vergrößert sich der zeitliche Abstand 16 Wochen nach Remission auf primär zwei Wochen und bald darauf auf 6 Monate. Dies erhöht den Patientenkomfort enorm und dürfte sich nicht unerheblich in der Therapietreue eines jeden Einzelnen niederschlagen.

5.7. Kritische Betrachtung der Datenerhebung und -auswertung

Die retrospektive Datenerfassung und -auswertung ist insgesamt kritisch zu werten. Primär hängt sie davon ab, wie oft sich Patienten tatsächlich in der I. Medizinischen Klinik vorgestellt haben. Zudem sind Patienten, die nur einen milden Verlauf haben und daher gegebenenfalls ausschließlich in der Klinik für HNO-Heilkunde oder der Dermatologie betreut wurden, in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Zusätzlich war nicht jede Erstdiagnostik einer AAV im Haus selbst gelaufen. Externe Befunde waren somit unter Umständen nicht vollständig.

Selbst wenn die Diagnostik jedoch in der I. Medizinischen Klinik stattgefunden hat, etablierte sich erst mit den Jahren die Eintragung aller relevanten Informationen mittels digitaler Erfassung, sodass vormals teilweise Befunde nicht vorlagen oder in großen Teilen händisch übertragen werden mussten. Dies erschwerte die Datenerfassung der frühen Jahre im Register deutlich.

Des Weiteren wurde versucht, das klinische Gesamtbild eines Patienten bei seiner Vorstellung stets aus einer erhobenen Anamnese oder aus einem bereits verfassten Arztbrief zu rekonstruieren. Da jedoch nicht bei jeder Patientenvorstellung standardisiert nach Symptomen oder zugehörigen Organkomplexen gefragt wurde, wie sie beispielsweise im Krankheitsaktivitätsscore BVAS abgebildet sind, ist die diesbezogene Ausführlichkeit der Datenerhebung nicht vollständig.

Eine prospektive Auswertung der Patientendaten scheint in diesem Kontext nach wie vor das Fernziel des Registers zu sein, um eine lückenlose und fundierte Datenerhebung zu erlangen.

Erschwerend kommt hinzu, dass selbst mit langjähriger Belegbarkeit in der Literatur nach wie vor keine harten Diagnosekriterien für eine ANCA-assoziierte Kleingefäß-Vaskulitis vorliegen. So ist es selbst für rheumatologische Schwerpunktambulanzen noch manches Mal schwer, eine punktgenaue Diagnose zu stellen. In der hier vorgelegten Arbeit bestand immerhin bei 4 % der Patienten lediglich der Verdacht einer Kleingefäß-Vaskulitis.

Insgesamt betrachtet umfasst das Register aktuell aufgrund der erst kurz zurückliegenden Einführung der Therapie mit Rituximab eine eher kleine Kohorte im Vergleich zur CYC-Therapie. Die zukünftig zu erwartende deutliche Zunahme dieser Therapieoption wird die Aussagekraft der weiteren Analysen deutlich erhöhen. Zudem wäre es sinnvoll, die primäre Reichweite des Registers interdisziplinär sowie prospektiv auf alle in der Universitätsmedizin Mainz behandelten Vaskulitis-Patienten auszuweiten.

5.8. Ausblick

Im Hinblick auf eine weiterhin optimierte Abbildung einer Kleingefäß-Vaskulitis bezüglich Symptomerkennung, Laborwertveränderungen, BVAS-Variabilitäten sowie Therapieregimes wäre, wie bereits erwähnt, eine prospektive Herangehensweise durchaus von Vorteil für eine lückenlose Aufarbeitung der Daten.

Epidemiologisch betrachtet würden somit bereits diagnostizierte wie auch zukünftige Patienten von einem Eintrag ins Register bzw. dessen exakte Pflege profitieren.

Der Benefit wäre dennoch nicht nur auf der Seite des Patienten zu finden. Neben besserer Betreuung, optimaler Therapie, zur Klinik adäquates Feed-back sowie einem strukturierten Follow-up stünden ärztlicherseits Sicherheit, Erfahrung und das Erlernen und Verfeinern von zahlreichen Kompetenzen.

Zukünftig wären somit beispielsweise auch Längsschnittstudien möglich, welche noch genauer etwaige Medikamententoxizitäten, Goldstandards in der Therapie einer AAV oder Analysen bezüglich des out-come eines Patienten beleuchteten.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, das bereits seit dem Jahr 2005 an der Universitätsmedizin Mainz etablierte Register von Vaskulitis-Patienten, welche innerhalb der I. Medizinischen Klinik betreut wurden, hinsichtlich eingepflegter Daten auszuwerten und die Ergebnisse im Kontext der Literatur zu bewerten. Spezielles Augenmerk wurde hierbei auf etwaige Organbeteiligungen zu jedem Zeitpunkt einer Kleingefäß-Vaskulitis sowie auf die medikamentöse Therapie, welche die Patienten erhielten, gelegt.

Die Hauptaufgabe lag primär in der retrospektiven Datensichtung und deren Einspeisung in das Register. Die mögliche Fehlerbehaftung der Retrospektive wurden bereits vormals umfassend erläutert.

215 Patienten mit einer diagnostizierten ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitis wurden in den Jahren 2006 bis 2019 in domo betreut. Somit wurde eine Masse an Dokumenten überprüft und die zugehörigen Daten und Informationen hinsichtlich der einzelnen Abfrageergebnisse im Register gespeichert.

Die entstandene Auswertung der Ergebnisse zeigt trotz einer im Vergleich kleineren Kohorte an Patienten vergleichbare Auswertungen zu denen großer publizierter Studien. Insbesondere konnte in dieser Arbeit dargelegt werden, dass der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab, welcher seit dem Jahr 2013 zur Behandlung der AAV zugelassen ist, ein vergleichbares therapeutisches Ansprechen bei potentiell weniger Nebenwirkungen und einer erhöhten Compliance des Patienten bietet.

Primär systemische Vaskulitiden allgemein und ANCA-assoziierte Kleingefäß-Vaskulitiden im Speziellen zählen nach wie vor zu den sehr seltenen Erkrankungen. Insgesamt zeigt sich auch in dieser Arbeit, dass eine immense Wichtigkeit darin besteht, Patienten in spezialisierten Zentren zu betreuen, um eine optimale Diagnosestellung, eine optimale Therapieeinstellung, eine etwaige Prognose über den Krankheitsverlauf und ein organisiertes Follow-up vollumfänglich abbildbar zu machen.

Hierzu wäre es sinnvoll, die in Frage kommenden Patienten auch außerhalb der I. Medizinischen Klinik einzubinden und auch bei deren Vorstellung in anderen Häusern

der Universitätsmedizin beispielsweise strukturiert nach einzelnen Symptomen zu fragen.

Zusätzlich bestand mit dieser vorgelegten Arbeit die Absicht, einen Beitrag zum Fortschritt der Wissenschaft zu leisten, insbesondere hinsichtlich des Einsatzes und des Ansprechens neuer medikamentöser Therapien der ANCA-assoziierten Kleingefäß-Vaskulitiden.

Mit der Möglichkeit des prospektiv erweiterbaren Registers sollen zukünftig mehr Patienten von der bereits erlangten Expertise der an der Betreuung von Vaskulitis-Patienten in der Universitätsmedizin Mainz Mitwirkenden profitieren können.

7. Literaturverzeichnis

1. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008;105(19):355.
2. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, Pagnoux C, Hamidou M, Maurier F, et al. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: a retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(7):653-9.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(2):187-92.
4. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2013;17(5):603-6.
5. Holl-Ulrich K. [Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012]. *Z Rheumatol*. 2014;73(9):823-33; quiz 34-5.
6. Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):1-11.
7. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-37.
8. Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(12):661-70.
9. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(11):4115-9.
10. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite Jr M, Alpers CE, et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PloS one*. 2012;7(1).
11. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nature medicine*. 2009;15(6):623-5.

12. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JWC. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney International*. 2011;79(6):599-612.
13. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(11):683-92.
14. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *Journal of Autoimmunity*. 2014;48-49:94-8.
15. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(4):863-4.
16. Scott DG, Watts RA. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(3):161-3.
17. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2012;14(6):481-93.
18. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2005;7(4):270-5.
19. Gao Y, ZHAO MH. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*. 2009;14(1):33-41.
20. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(3):214-23.
21. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WD. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(4):605-12.
22. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Survey of ophthalmology*. 2010;55(5):429-44.
23. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *The American journal of medicine*. 2004;117(1):39-50.
24. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62

patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine*. 2005;84(2):115-28.

25. Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(1):7-11.

26. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009;136(4):1101-11.

27. Holle JU, Reinhold-Keller E, Gross WL. Update Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose). *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(9):745-53.

28. Simon H-U, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(1):45-9.

29. Valent P, Klion AD, Horny H-P, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(3):607-12. e9.

30. Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taillé C, Vaglio A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;26(1).

31. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):270-81.

32. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):1011-7.

33. Sinico RA, Bottero P, Guillevin L. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical phenotype in patients with Churg-Strauss syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1440.

34. Gibelin A, Maldini C, Mahr A, editors. *Epidemiology and etiology of wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture*

syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.

35. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(9):3159-66.
36. Wieczorek S, Hellmich B, Gross W, Epplen J. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(1):329-30.
37. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(6):620-6.
38. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. 2008;63(8):677-82.
39. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(11):3496-503.
40. Josselin-Mahr L, Werbrouck-Chiroux A, Garderet L, Cabane J. Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg-Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase? *Rheumatology*. 2014;53(2):378-9.
41. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine*. 2009;88(4):236-43.
42. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(8):1094-100.
43. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Modern pathology*. 2001;14(12):1284-93.
44. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1):26-37.
45. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1948;17(3):175-202.

46. Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 1923;246(1):377-411.
47. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, De Jong PE, Hoorntje SJ, et al. Antiproteinase 3-and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. Kidney international. 2000;57(6):2195-206.
48. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, MacGregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. Rheumatology. 2012;51(5):926-31.
49. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(1):134-42.
50. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment. Nature Reviews Rheumatology. 2010;6(11):653.
51. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1999;42(3):421-30.
52. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly K, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. Archives of internal medicine. 1996;156(4):440-5.
53. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie. 2017;76(3):77-104.
54. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Annals of internal medicine. 1998;129(5):345-52.
55. FAUCI AS, HAYNES BF, KATZ P, WOLFF SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Annals of internal medicine. 1983;98(1):76-85.
56. Gross WL. New developments in the treatment of systemic vasculitis. Current opinion in rheumatology. 1994;6(1):11-9.

57. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of internal medicine*. 1992;116(6):488-98.
58. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Annals of Internal Medicine*. 1996;124(5):477-84.
59. Gross W, Reinhold-Keller E, Trabandt A. Konventionelle Immunsuppression chronisch-entzündlicher Systemerkrankungen. *Der Internist*. 1997;38(6):520-31.
60. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross W. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1996;89(1):15-23.
61. Stegeman C, Tervaert J, De Jong P, Kallenberg C. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 1996;335(1):16-20.
62. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1934-9.
63. Pagnoux C, Stubbe M, Lifermann F, Decaux O, Pavic M, Bérezné A, et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(3):475-8.
64. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2461-9.
65. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(3):399-405.
66. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil

cytoplasmic antibody—associated vasculitis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;150(10):670-80.

67. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):955-60.

68. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):211-20.

69. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):221-32.

70. Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC, Chow SC, Hoffman GS, Merkel PA, et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis care & research*. 2011;63(12):1777-81.

71. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(4):224-9.

72. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(4):483-6.

73. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(1):36-44.

74. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, De Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. 2007.

75. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2790-803.

76. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody—associated vasculitis: A randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(21):2381-8.

77. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):73.
78. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-27.
79. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1166-9.
80. Miloslavsky E, Specks U, Merkel P, Seo P, Spiera R, Langford C, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(6):1629-36.
81. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):177-84.
82. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(7):2168-78.
83. Koselj-Kajtna M, Koselj M, Rott T, Kandus A, Bren A, editors. Infectious complications of immunosuppressive treatment for anti-neutrophil cytoplasm antibody-related vasculitis. *Transplantation proceedings*; 2002.
84. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology*. 2008;47(9):1373-8.
85. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):488-94.
86. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al. Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):494-515.

87. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases*. 2014;58(3):e44-e100.
88. Jefferson JA. Complications of immunosuppression in glomerular disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(8):1264-75.
89. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(8):1521-37.
90. Merkel PA, Jayne DR, Wang C, Hillson J, Bekker P. Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(4):e16664.
91. Hammerschmidt D, Harris P, Wayland J, Craddock P, Jacob H. Complement-induced granulocyte aggregation in vivo. *The American journal of pathology*. 1981;102(2):146.
92. Foreman KE, Vaporciyan AA, Bonish BK, Jones ML, Johnson KJ, Glovsky MM, et al. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(3):1147-55.
93. Schraufstatter IU, Trieu K, Sikora L, Sriramaraio P, DiScipio R. Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 2002;169(4):2102-10.
94. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(2):225-31.
95. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. *PloS one*. 2016;11(10).
96. Watts R, Gonzalez-Gay M, Lane S, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott D. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(2):170-2.
97. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-

term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(5):1021-32.

98. Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross W. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology*. 2001;40(2):178-84.

8. Anhang

8.1. BVAS

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID: _____ Date of birth: _____ Total score: _____

Assessor: _____ Date of assessment _____

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes O	No O
None	Active disease	None	Active disease
1. General Myalgia Arthralgia / arthritis Fever $\geq 38^{\circ}$ C Weight loss ≥ 2 kg	☐ ☐ ☐ ☐	6. Cardiovascular Loss of pulses Valvular heart disease Pericarditis Ischaemic cardiac pain Cardiomyopathy Congestive cardiac failure	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
2. Cutaneous Infarct Purpura Ulcer Gangrene Other skin vasculitis	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	7. Abdominal Peritonitis Bloody diarrhoea Ischaemic abdominal pain	☐ ☐ ☐
3. Mucous membranes / eyes Mouth ulcers Genital ulcers Adnexal inflammation Significant proptosis Scleritis / Episcleritis Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis Blurred vision Sudden visual loss Uveitis Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	8. Renal Hypertension Proteinuria $>1+$ Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$ Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$ Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}^*$ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ *Can only be scored on the first assessment	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
4. ENT Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata Paranasal sinus involvement Subglottic stenosis Conductive hearing loss Sensorineural hearing loss	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	9. Nervous system Headache Meningitis Organic confusion Seizures (not hypertensive) Cerebrovascular accident Spinal cord lesion Cranial nerve palsy Sensory peripheral neuropathy Mononeuritis multiplex	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
5. Chest Wheeze Nodules or cavities Pleural effusion / pleurisy Infiltrate Endobronchial involvement Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage Respiratory failure	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	10. Other a. b. c. d.	☐ ☐ ☐ ☐
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)	

References:

- Version 1:** Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
- Version 2:** Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
- Version 3:** Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

8.2. VDI

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients *since the onset of vasculitis*

Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**

Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:

(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. **and**

(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

	No	Yes	Name
1. Musculoskeletal			Trial Number
None	☐		Date
Significant muscle atrophy or weakness		☐	Centre
Deforming/erosive arthritis		☐	
Osteoporosis/vertebral collapse		☐	
Avascular necrosis		☐	
Osteomyelitis		☐	
2. Skin/Mucous membranes			7. Peripheral vascular disease
None	☐		None
Alopecia		☐	Absent pulses in one limb
Cutaneous ulcers		☐	2 nd episode of absent pulses in one limb
Mouth ulcers		☐	Major vessel stenosis
3. Ocular			Claudication >3 mths
None	☐		Minor tissue loss
Cataract		☐	Major tissue loss
Retinal change		☐	Subsequent major tissue loss
Optic atrophy		☐	Complicated venous thrombosis
Visual impairment/diplopia		☐	
Blindness in one eye		☐	8. Gastrointestinal
Blindness in second eye		☐	None
Orbital wall destruction		☐	Gut infarction/resection
4. ENT			Mesenteric insufficiency/pancreatitis
None	☐		Chronic peritonitis
Hearing loss		☐	Oesophageal stricture/surgery
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		☐	9. Renal
Nasal bridge collapse/septal perforation		☐	None
Chronic sinusitis/radiological damage		☐	Estimated/measured GFR ≤ 50%
Subglottic stenosis (no surgery)		☐	Proteinuria ≥ 0.5g/24hr
Subglottic stenosis (with surgery)		☐	End stage renal disease
5. Pulmonary			10. Neuropsychiatric
None	☐		None
Pulmonary hypertension		☐	Cognitive impairment
Pulmonary fibrosis		☐	Major psychosis
Pulmonary infarction		☐	Seizures
Pleural fibrosis		☐	Cerebrovascular accident
Chronic asthma		☐	2 nd cerebrovascular accident
Chronic breathlessness		☐	Cranial nerve lesion
Impaired lung function		☐	Peripheral neuropathy
6. Cardiovascular			Transverse myelitis
None	☐		11. Other
Angina angioplasty		☐	None
Myocardial infarction		☐	Gonadal failure
Subsequent myocardial infarction		☐	Marrow failure
Cardiomyopathy		☐	Diabetes
Valvular disease		☐	Chemical cystitis
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardectomy		☐	Malignancy
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		☐	Other

Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.

VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al (1997) Development and initial validation of the VDI ... Arthritis Rheum 40: 371-380

Abbildung 38: VDI nach der unter www.vasculitis.org verfügbaren Version

9. Danksagung

10. Lebenslauf

