

Risikostratifizierung bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Risk Stratification in ANCA-associated Vasculitis

Autoren

Peter Oelzner¹, Gunter Wolf²

Institute

- 1 Rheumatologie/Osteologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 2 Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Schlüsselwörter

Risikostratifizierung, ANCA, Vaskulitis

Key words

Risk stratification, ANCA, Vasculitis

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 155–167

DOI 10.1055/a-1380-2984

ISSN 0341-051X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Prof. Peter Oelzner

Klinik für Innere Medizin III

Universitätsklinikum Jena

Erlanger Allee 101

07740 Jena

Deutschland

Tel : +49/3641/9324326, Fax : +49/3641/9326847

Peter.Oelzner@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) sind nekrotisierende Vaskulitiden der kleinen bis mittelgroßen Gefäße, welche die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) umfassen. AAV gehen häufig mit Organfunktionsbedrohenden Manifestationen und einer entsprechend erhöhten Mortalität einher. Für die Planung von Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung ist daher eine Risikostratifizierung im Hinblick auf Mortalität, Entwicklung schwerer Organinsuffizienzen, insbesondere einer terminalen Niereninsuffizienz, mögliche Therapieresistenz, Rezidive, Infektionen und Malignome erforderlich. Wichtige Risikofaktoren für erhöhte Mortalität und/oder terminale Niereninsuffizienz sind neben

der renalen Beteiligung per se eine bereits zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich eingeschränkte renale Funktion einschliesslich initialer Dialysepflichtigkeit, eine hohe initiale Aktivität der AAV gemessen am Birmingham Vaskulitis Activity Score, aber auch kardiale und gastrointestinale Manifestationen, Infektionen, Anämie sowie ein Alter von > 65 Jahren. Histologisch ist der Nachweis chronischer irreversibler glomerulärer und tubulärer Läsionen in der Nierenbiopsie mit einer schlechten Prognose im Hinblick auf die Nierenfunktion assoziiert. Basierend auf der histopathologischen Klassifikation der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis (GN) ist der Befund einer sklerosierenden GN mit einer besonders ungünstigen Prognose assoziiert, während die fokale GN sehr selten zur terminalen Niereninsuffizienz führt. MPO-ANCA zeigen eine Assoziation mit chronischen Läsionen in der Nierenbiopsie sowie erhöhter Mortalität und erhöhtem Risiko für terminale Niereninsuffizienz. Im Hinblick auf die pulmonale Beteiligung sind alveoläre Hämorrhagie und interstitielle Lungenerkrankung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Bei EGPA wird die Prognose entscheidend durch die Kardiomyopathie bestimmt. Risikofaktoren für Rezidive weichen erheblich von denen für Mortalität und terminale Niereninsuffizienz ab. Ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht bei Nachweis von PR3-ANCA, GPA und pulmonaler Beteiligung. Auch bei granulomatösen Läsionen, Beteiligung des oberen Respirationstraktes und kardiovaskulären Manifestationen wird ein erhöhtes Rezidivrisiko beschrieben. Im Gegensatz zur Assoziation einer initial schlechten Nierenfunktion mit Mortalität und terminaler Niereninsuffizienz, wurde für Patienten mit initial guter Nierenfunktion ein erhöhtes Rezidivrisiko gezeigt. Weitere Risikofaktoren für Rezidive sind Staphylokokken-Besiedelung der Nase, frühere Rezidive und ANCA-Positivität nach Remissionsinduktion. Titeranstieg oder Wiederauftreten von ANCA zeigen nur eine moderate Beziehung zum Rezidivrisiko. Der prädiktive Wert für Rezidive ist offenbar bei bestimmten Subgruppen, wie bei Patienten mit renaler Beteiligung und pulmonaler Hämorrhagie sowie bei mit Rituximab-behandelten Patienten besser als bei Patienten mit granulomatösen Manifestationen. Daher ist eine Therapieentscheidung allein auf Basis der Entwicklung der ANCA-Titer nicht möglich. Risikofaktoren für schwere Infektionen sind höher dosierte und prolongierte Glukokortikoidtherapie, Leuko- und Lymphopenie, höheres Lebensalter, Niereninsuffizienz und pulmonale Beteiligung. Die Malignomrate insbesondere für Nicht-Melanom-Hauttumoren, Harnblasenkarzinome und Leukämie ist bei AAV

erhöht und zeigt eine Assoziation mit hohen kumulativen Cyclophosphamidosen. Da insbesondere frühzeitige irreversible Organschäden die Prognose bestimmen und Rezidive die Entwicklung irreversibler Schäden treiben, sind frühestmögliche Diagnose und Therapie sowie rasches Erkennen und Vermeiden von Rezidiven essentiell für die Risikominimierung.

ABSTRACT

ANCA-associated vasculitides (AAV) are necrotising vasculitides of small and medium blood vessels involving granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). AAV are frequently associated with manifestations that threaten organ function and are associated with increased mortality. For the planning of diagnosis, therapy and long-term management, risk stratification is required with respect to mortality, development of severe organ failures, especially end-stage renal disease (ESRD), possible resistance to therapy, relapses and infections. Important risk factors for mortality and/or ESRD include renal involvement itself, reduction in renal function at the time of diagnosis, including initial need for renal replacement therapy, high disease activity at baseline measured by the Birmingham Vasculitis Activity Score, but also cardiovascular and gastrointestinal involvement, infections, anaemia and age > 65 years. Histological evidence of chronic irreversible glomerular and tubulointerstitial lesions in renal biopsy are associated with a poor prognosis with respect to renal function. On the basis of the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis (GN), the finding of sclerosing GN is associated with a particularly poor prognosis, whereas focal GN rarely results in ESRD. MPO-ANCA is associated with chronic lesions in renal biopsy as well as with increased mortality

and increased risk for ESRD. With respect to pulmonary involvement, alveolar haemorrhage and interstitial lung disease are associated with increased mortality. In EGPA, prognosis is significantly determined by cardiomyopathy. Risk factors for relapses are quite different from those for mortality and ESRD. There is an increased risk for relapses in patients with PR3-ANCA, GPA and those with pulmonary involvement. Increased risk for relapse has also been described in the case of granulomatous lesions, involvement of the upper respiratory tract and cardiovascular manifestations. In contrast to the association of reduced renal function at baseline with mortality and ESRD, in patients with a normal renal function at baseline an increased risk for relapse has been shown. Further risk factors for relapse are nasal carriage of staphylococcus aureus, previous relapses and ANCA positivity at time of completion of induction therapy. An increase in ANCA titres or reappearance of ANCA show only a modest association with the risk for relapse. The predictive value for relapses is obviously better in certain subgroups, such as patients with renal involvement and alveolar haemorrhage as well as in patients treated with rituximab in comparison to patients with granulomatous manifestations. Therefore therapeutic decision cannot only be based on ANCA. Risk factors for severe infections are prolonged treatment with glucocorticoids with a high cumulative dose, leukopenia and lymphopenia, older age, renal failure and pulmonary involvement. The rate of malignancy – especially for non-melanoma skin cancer, bladder cancer and leukaemia is increased in AAV and associated with high cumulative cyclophosphamide doses. Because early irreversible organ damage determines a poor prognosis and relapses drive irreversible organ damage, diagnosis and initiation of therapy must be as soon as possible and early recognition and the avoidance of relapses are essential for risk minimisation.

Einleitung/epidemiologische Aspekte

Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) werden entsprechend der Klassifikation der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) gerechnet [1, 2]. Gemeinsame Merkmale der AAV sind die nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße und die Assoziation mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) wobei letztere bei EGPA insbesondere bei Fehlen einer Nierenbeteiligung und bei auf den Kopf beschränkter lokalisierter GPA deutlich geringer ausgeprägt ist als bei GPA im Generalisationsstadium und MPA [2, 3]. Definitionsgemäß sind die AAV mit einer Inzidenz von ca. 12/1 Million/Jahr und einer Prävalenz von ca. 150/1 Million seltene Erkrankungen. Mit einer Inzidenz von 6–12/1 Million/Jahr und einer Prävalenz von 58–98/1 Million ist die GPA in Deutschland die häufigste AAV, MPA (Inzidenz 2–3/1 Million/Jahr, Prävalenz 9–28/1 Million) und EGPA (Inzidenz 0–2/1 Million/Jahr, Prävalenz 7–24/1 Million) sind deutlich seltener [4]. Die Differenzialtherapie der AAV, welche eine Remissionsinduktion (RI) und eine Remissionserhaltung (RE) umfasst, basiert auf dem Vorliegen

bzw. Fehlen von Organfunktion- und Leben-bedrohenden Manifestationen und berücksichtigt Organversagen ebenso wie Major- und Minorrezidive [3].

Bei 445 GPA-Patienten aus dem Vaskulitis-Zentrum Schleswig-Holstein wurden die standardisierte Mortalitätsrate (SMR), der Prozentsatz der Vaskulitis- und/oder Therapie-bedingten Mortalität, Rezidivrate und Erreichen einer kompletten Remission in 3 differenten Kohorten mit Diagnosestellung zwischen 1966 und 1993 (Kohorte 1; n = 155), 1994 und 1998 (Kohorte 2; n = 123) und 1999 und 2002 (Kohorte 3; n = 167) untersucht [5]. Dabei fanden sich eine kontinuierliche Abnahme von Kohorte 1 über Kohorte 2 zur Kohorte 3 im Hinblick auf SMR (2,1, 1,41 bzw. 1,03), Vaskulitis- und/oder Therapie-bedingte Mortalität (86,4, 76,9 bzw. 50%), Rezidivrate (63,9, 51,2 bzw. 35,3%) sowie mehr Patienten mit kompletter Remission (53,5% in Kohorte 1, in 69,9% in Kohorte 2 und in 73,7% in Kohorte 3). Das Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung verkürzte sich von im Mittel 8 Monaten in Kohorte 1 auf 4 Monate in Kohorte 3. Es ist davon auszugehen, daß bei Vergleichbarkeit der 3 Kohorten im Hinblick auf Organmanifestation und Prozentsatz der mit Cyclophosphamid (CYC) behandelten

Patienten, v. a. eine raschere Diagnose mit frühzeitiger Therapieeinleitung, eine geringere Rezidivrate und geringere kumulative CYC-Dosen zu einer Reduktion der Mortalität im Verlauf der Zeiträume beigetragen haben. Eine weitere Analyse, welche 544 zwischen 1985 und 2009 diagnostizierte und im Mittel 31 Monate nachbeobachtete Patienten mit GPA, MPA und renal limitierter Vaskulitis (RLV) umfaßte, zeigte eine signifikante Abnahme von Mortalität und Auftreten von terminaler Niereninsuffizienz im Verlauf der Zeiträume ($p < 0,001$), allerdings ohne Abnahme der Rezidivrate [6].

Trotz dieser positiven Entwicklung ist die Mortalität bei AAV erhöht, und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bleibt ein relevantes Problem. Patientenüberleben, Verhinderung irreversibler Organschäden, Erreichen einer anhaltenden Remission unter Verhinderung von Rezidiven und die Vermeidung von Therapie-bedingter Morbidität und Mortalität sind daher wichtige Therapieziele bei AAV. Die Kenntnis von Risiken eines ungünstigen Verlaufs im Sinne einer Risikostratifizierung ist daher essenziell für Planung von Monitoring und Therapie.

Risikostratifizierung bei GPA und MPA

GPA und MPA unterscheiden sich von der EGPA durch ausgeprägtere ANCA-Assoziation und sehr häufige renale Beteiligung. Ferner wurden in kontrollierten Studien Patienten mit GPA und MPA, teilweise mit RLV einerseits und EGPA-Patienten andererseits separat behandelt. Die Therapiearme ausgewählter Studien mit GPA und MPA-Patienten, aus denen für die Risikostratifizierung wichtige Daten gewonnen wurden auf die im folgenden Bezug genommen wird, sind im folgenden kurz aufgeführt. In der Remissionsinduktion wurden u. a. verglichen: Orales Methotrexat (MTX) vs. orales CYC bei AAV ohne Lebens- und Organfunktion-bedrohende Manifestationen (NORAM) [7], Puls-CYC vs. orales CYC (CYCLOPS) [8], Rituximab (RTX) vs. orales CYC (RAVE) [9] bzw. RTX vs. CYC-Puls (RITUXVAS) [10]. In der Remissionserhaltung wurden untersucht: Orales CYC vs. Azathioprin (AZA) (CYCAZAREM) [11], AZA vs. MTX (WEGENT) [12], AZA vs. Mycophenolatmofetil (MMF) (IMPROVE) [13], AZA vs. RTX nach Induktion mit CYC (MAINRITSAN) [14]. Ferner wurde Plasmapherese mit Methylprednisolon-Puls vor dem Hintergrund von oralem CYC und oralen Glukokortikoiden (GK) bei schwerer renaler Vaskulitis bzw. rapid-progressiver Glomerulonephritis verglichen (MEPEX) [15]. In der PEXIVAS-Studie wurden Patienten mit schwerer AAV (GFR < 50 ml/min/1,73 m² oder diffuse pulmonale Hämorrhagie) mit und ohne Plasmapherese vor dem Hintergrund einer Therapie mit CYC oder RTX untersucht, wobei zusätzlich 2 differente Reduktionschemata der Glukokortikoide evaluiert wurden [16].

Risikofaktoren einer ungünstigen Langzeitprognose bei AAV im Hinblick auf Mortalität und Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz: Bedeutung klinischer, laborchemischer, serologischer und demografischer Faktoren

Für Mortalität und/oder Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz sind v. a. das Ausmaß der initialen Nierenschädigung, hohe

Erkrankungsaktivität, das Vorliegen einer renalen Beteiligung per se, aber auch andere schwere Organmanifestationen wie kardiale und gastrointestinale Beteiligung, Infektionen und Anämie bedeutsam [17–26].

Wichtige Informationen zur Risikostratifizierung im Hinblick auf die Mortalität konnten aus Daten großer Patientengruppen aus verschiedenen Studien (CYCAZAREM, NORAM, CYCLOPS, MEPEX) gewonnen werden [17–19].

Für ausgewählte Analysen sind Patientencharakteristika (AAV-Subtyp, Patientenzahl, Beobachtungsdauer, Mortalität) sowie Risikofaktoren für Mortalität, Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bzw. einer persistierenden Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes bei GPA und MPA in ► **Tab. 1** dargestellt.

Zwei Studien zur Risikostratifizierung sollen separat aufgeführt werden, da hier neben GPA- und MPA-Patienten auch die Daten von EGPA-Patienten in die Analyse einfließen.

Von 450 spanischen Patienten (40,9 % mit GPA, 37,1 % mit MPA und 22 % mit EGPA), welche im Mittel über 82 Monate nachverfolgt werden konnten, verstarben 28,7 %, in 36,4 % traten Rezidive auf, in 39,9 % kam es zu bakteriellen, in 14,6 % zu opportunistischen Infektionen [27]. Prädiktoren für Mortalität waren in der univariaten Analyse ein Alter > 65 Jahre (OR 5,9; $p < 0,001$), renale Beteiligung (OR 5,6; $p < 0,001$), Herzinsuffizienz (OR 2,8; $p = 0,002$), Schlaganfall (OR 2,6; $p = 0,03$), Anämie (OR 2,3; $p = 0,001$), Proteinurie > 1 g/d (OR 1,8; $p = 0,021$), ANCA-Positivität (OR 5,1; $p < 0,001$), bakterielle Infektionen (OR 3,1; $p < 0,001$) und opportunistische Infektionen (OR 2,3; $p = 0,008$). In der multivariaten Analyse verblieben Alter > 65 Jahre (OR 3,1; $p < 0,001$), bakterielle Infektionen (OR 3,7; $p < 0,001$), renale Beteiligung (OR 2,5; $p = 0,01$), und ANCA-Positivität (OR 4,9; $p = 0,049$) als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität. Der Nachweis von PR3-ANCA war mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert ($p = 0,012$).

In einer schwedischen Kohorte, in welcher die Mortalität von 195 Patienten (GPA: 94, MPA: 90, EGPA: 11) über im Mittel 4 Jahre untersucht wurde, waren kardiale, gastrointestinale und renale Manifestationen zum Zeitpunkt der Diagnose Prädiktoren einer hohen Mortalität [28]. Die Überlebensrate nach 1, 2, 5 bzw. 10 Jahren betrug 87, 82, 70 bzw. 55 %.

Obwohl sich die pulmonale Beteiligung hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung bei AAV-Patienten in den o.g. Analysen nicht unter den Prognose-bestimmenden Manifestationen findet, muss der Einfluß auf die Mortalität differenziert nach dem klinischen und radiologischen Erscheinungsbild betrachtet werden. Die Präsentation der pulmonalen Beteiligung umfaßt die diffuse pulmonale Hämorrhagie, die interstitielle Lungenerkrankung (ILD), welche sich zudem in differenten Subtypen wie z. B. NSIP und UIP präsentieren kann, pulmonale Granulome und unspezifische bzw. nicht genau einzuordnende Befunde [29–31]. Im Fall der EGPA ist außerdem die sehr häufige Assoziation mit Asthma bronchiale zu bedenken. In einer japanischen Analyse, welche pulmonale Manifestationen im Zusammenhang mit rapid-progressiver Glomerulonephritis bei 1772 Patienten erfaßte, fanden sich folgende signifikant differente 5-Jahres-Überlebensraten: 41,5 % bei alveolärer Hämorrhagie, 50,2 % bei ILD, 62,5 % bei pulmonalen Granulomen, 55,8 % bei anderweitigen pulmonalen Veränderungen, 67,9 % bei Asthma bronchiale und 73,3 % bei Patienten ohne pulmonale Beteiligung. In der multivariaten Analyse war die pulmonale Hämorrhagie prädiktiv

► **Tab. 1** Ausgewählte Studienergebnisse zur Risikostratifizierung für Mortalität und terminale Niereninsuffizienz bei AAV (GPA, MPA). Bedeutung klinischer, laborchemische und demografischer Faktoren.

Risikostratifizierung für Mortalität					
n	Diagnose	Follow-Up	Mortalität	Risikofaktoren für ungünstiges Outcome	Referenz
524	AAV	1 Jahr	11 %	AE-Score ($p < 0,001$) Leukopenie-Score ($p < 0,001$) niedrige GFR ($p = 0,002$) CBOE-Score (kombinierter Score für unerwünschte Ereignisse) < 7 : Mortalität 5 %; CBOE-Score > 9 : Mortalität bis 60 %	[17]
535	GPA: 281 MPA: 254	5,2 Jahre	25 % (SMR 2,6)	Initiale GFR < 15 ml/min., hoher BVAS Anämie, Leukozytose, (Assoziation von niedriger initialer GFR, hohem BVAS, höherem Alter, hoher kumulativer GK-Dosis mit hohem VDI nach 7 Jahren)	[18–19]
123	AAV mit renaler Beteiligung	2 Jahre	37,4 %	hoher initialer BVAS (HR 1,06; $p = 0,042$), pulmonale Hämorrhagie (HR 1,97; $p = 0,04$), gastrointestinale Beteiligung (HR 2,91; $p = 0,017$), initiales Kreatinin von > 400 $\mu\text{mol/l}$ (HR 2,91; $p = 0,012$)	[21]
273	GPA 187; MPA 58; RLV 28	7,3 Jahre	32 %	Dialysepflicht assoziiert mit Mortalität Fehlende Nierenbeteiligung geht gegenüber Dialysepflicht mit reduzierter Mortalität einher (HR 0,27; $p < 0,001$)	[26]
Risikostratifizierung für Mortalität und/oder terminale bzw. persistierende Niereninsuffizienz					
n	Diagnosen	Follow-Up	Mortalität	Risikofaktoren für ungünstiges Outcome	Referenz
85	PR3 + AAV	≥ 5 Jahre	37 %	Alter > 65 Jahre (RR 6,5) initiale Dialysepflichtigkeit (RR 3,6) prädiktiv für Tod im ersten Jahr; männliches Geschlecht (RR 4,7) Dialyse-Pflicht im Verlauf (RR 4,1) prädiktiv für Tod nach dem ersten Jahr; initiale Dialysepflichtigkeit (RR 28,6) renale Rezidive (RR 16,8) prädiktiv für persistierende Niereninsuffizienz	[20]
81	MPA, GPA, RLV	2 Jahre	22,2 % (ESRD 29,6 %)	hoher BVAS (HR 1,25; $p = 0,001$), Anämie (HR 0,95; $p = 0,008$) assoziiert mit erhöhter Mortalität Anämie (HR 0,97; $p = 0,041$), Notwendigkeit einer Akutdialyse (HR 3,15; $p = 0,02$) assoziiert mit ESRD	[22]
75	AAV	3,2 Jahre	27 %	ungenügendes Ansprechen auf RI, initiale Dialysepflichtigkeit prädiktiv für ESRD, ungenügendes Ansprechen auf RI sowie hoher initialer BVAS prädiktiv für Mortalität	[23]

GPA = Granulomatose mit Polyangiitis, MPA = mikroskopische Polyangiitis, RLV = Renal limitierte Vaskulitis, AE = Adverse Events, BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score, VDI = Vasculitis Damage Index, ESRD = End Stage Renal Disease bzw. terminale Niereninsuffizienz.

für die 1-Jahres-Mortalität (HR 3,08; $p = 0,0007$) und die 5-Jahres-Mortalität (HR 2,74; $p = 0,0003$), die ILD prädiktiv für 5-Jahresmortalität (HR 1,67; $p = 0,0252$), während die anderen pulmonalen Manifestationen im multivariaten Modell keinen Zusammenhang mit der Mortalität zeigten [30].

Risikostratifizierung unter Einbeziehung histologischer Befunde der Nierenbiopsie

Bereits vor Etablierung einer histologischen Klassifikation der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis (GN) wurden in mehreren Untersuchungen die Bedeutung der renalen Histologie insbesondere

von chronischen Läsionen für die Prognose von AAV als auch Assoziationen zwischen Nieren-Histologie und Erkrankungsentität (GPA bzw. MPA) bzw. ANCA-Spezifität (PR3- bzw. MPO-ANCA) gezeigt.

Basierend auf einer Analyse von 96 Nierenbiopsien bei Patienten der CYCAZAREM-Studie zeigte die GFR nach 18 Monaten eine positive Korrelation mit den initialen GFR ($r = 0,67$) und andererseits eine negative Korrelation mit dem Ausmaß von interstitieller Fibrose ($r = -0,45$), Glomerulosklerose ($r = -0,37$) und tubulärer Atrophie ($r = -0,36$) [32]. Die korrigierte GFR nach 18 Monaten, deren Berechnung auf der Differenz mit der initialen GFR beruht, zeigte eine positive Korrelation mit dem Ausmaß segmentaler ($r = 0,45$) und zellulärer ($r = 0,030$) Halbmonde sowie der fibrinoid-

den Nekrose ($r = 0,46$). Die initiale Proteinurie zeigte eine negative Korrelation zur initialen GFR, jedoch nicht zur GFR nach 18 Monaten.

Befunde von 173 Nierenbiopsien von AAV-Patienten (GPA: 73; MPA: 80, RLV: 19) aus der CYCAZAREM- und MEPEX-Studie belegen eine Assoziation vom MPA und anti-MPO-Positivität einerseits und chronischen Läsionen in der Nierenbiopsie andererseits [33]. Im Vergleich zu GPA-Patienten waren jene mit MPA gekennzeichnet durch eine geringere Zahl normaler Glomeruli ($p < 0,001$), häufigeres Vorhandensein bzw. stärkere Ausprägung von Glomerulosklerose ($p = 0,003$), interstitieller Fibrose ($p < 0,001$), tubulärer Atrophie ($p < 0,001$) und tubulärer Zylinder ($p = 0,005$). Patienten mit MPO-ANCA wiesen gegenüber jenen mit PR3-ANCA häufiger bzw. in ausgeprägterer Form eine Glomerulosklerose ($p = 0,022$), interstitielle Fibrose ($p = 0,008$), tubuläre Nekrose ($p = 0,030$), tubuläre Atrophie ($p = 0,013$) und intraepitheliale Infiltrate ($p = 0,006$) auf.

In einer multivariaten Analyse von 390 Patienten mit biopsisch gesicherter pauci-immuner nekrotisierender GN war neben einer reduzierten initialen Nierenfunktion gemessen am Kreatinin (HR 1,21; $p < 0,001$) der Anteil normaler Glomeruli (HR 0,42; $p < 0,001$) in der Nierenbiopsie der beste Prädiktor für Entwicklung bzw. das Ausbleiben einer terminalen Niereninsuffizienz [34]. Das relative Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz war bei Patienten mit 0–8 % normalen Glomeruli gegenüber jenen mit einem Anteil von 67–100 % um das ca. 10-fache erhöht. Bezogen auf die Rebiopsie, welche bei 90 Patienten erfolgte, waren ein rascher Kreatininanstieg bis zu deren Zeitpunkt sowie die Progression chronischer Veränderungen in der Rebiopsie Prädiktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Umgekehrt waren bei 155 Patienten mit AAV (GPA, MPA, RLV) ein geringer Chronizitätsindex (HR 1,16) sowie eine basale GFR von $> 10 \text{ ml/min/1,73}$ signifikant mit einem Therapieansprechen nach 4 Monaten assoziiert [35].

Eine histopathologische Klassifikation der ANCA-assoziierten GN wurde 2010 von einer internationalen Arbeitsgruppe von Nephrologen vorgeschlagen (► **Tab. 2a**) [36]. Basierend auf dem prozentualen Anteil normaler und global sklerosierter Glomeruli sowie dem Anteil von Glomeruli mit Halbmonden werden 4 Klassen der ANCA-assoziierten GN unterschieden. Die fokale GN ist charakterisiert durch ≥ 50 % normale Glomeruli, die GN mit Halbmonden durch ≥ 50 % Glomeruli mit Halbmonden und die sklerosierende GN durch ≥ 50 % global sklerosierte Glomeruli. Die gemischte (mixed) GN ist charakterisiert durch < 50 % normale Glomeruli, > 50 % Glomeruli mit Halbmonden und < 50 % global sklerosierte Glomeruli. Bei Anwendung dieser Klassifikation auf Patienten der CYCAZAREM- und der MEPEX-Studie (GPA, MPA) konnte die prognostische Bedeutung dieser Klassifikation für das renale Outcome belegt werden. Ein Ausbleiben einer terminalen Niereninsuffizienz nach 1 bzw. 5 Jahren fand sich bei fokaler GN in jeweils 93 %, bei GN mit Halbmonden in 84 % bzw. in 76 %, bei gemischter GN in 69 % bzw. 61 %, dagegen bei sklerosierender GN in jeweils nur 50 %. Nach 7 Jahren hatten 75 % der Patienten mit sklerosierender GN eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt.

Die Bedeutung dieser histopathologischen Klassifikation für die Risikostratifizierung im Hinblick auf die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz bei AAV wurde in weiteren Studien mit 136 Patienten, davon 115 als MPA und 55 als GPA klassifiziert [37], 150 AAV-Patienten mit AAV und renaler Beteiligung von denen 60

innerhalb von 3,5 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten [38] bzw. 215 chinesischer Patienten mit MPO-assoziiierter GN [39] bestätigt. Eine Übersicht der Ergebnisse von o.g. Studien zum Dialyse-freien Überleben nach 1 bzw. 5 Jahren in Abhängigkeit von der Klassifikation der GN gibt ► **Tab. 2b**.

In der Analyse von Quintana et al. waren analog zu den Ergebnissen von Hauer et al. anti-MPO-positive Patienten durch ein höheres Ausmaß an interstitieller Fibrose gekennzeichnet und weisen eine geringere GFR zum Diagnosezeitpunkt auf [37]. In der Analyse von Chen et al. waren ein initiales Kreatinin von $> 4 \text{ mg/dl}$ (HR 2,93) und eine Hypalbuminämie (HR 2,11) signifikant mit dem Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert [39]. Zudem waren bei Patienten mit sklerosierender GN ein initiales Kreatinin von $> 4 \text{ mg/dl}$ sowie ein Prozentsatz von > 60 % global sklerosierter Glomeruli unabhängige Risikofaktoren für eine terminale Niereninsuffizienz. In einem unadjustierten statistischen Modell war auch eine initiale Proteinurie von $> 1,5 \text{ g/d}$ ein Prädiktor für eine terminale Niereninsuffizienz, zudem war die initiale Proteinurie bei fokaler GN, welche die günstigste Prognose hatte, signifikant geringer als bei allen anderen GN-Klassen.

Der GN-Subtyp ist offenbar auch im Hinblick auf das sehr langfristige Dialyse-freie Überleben von wesentlicher Bedeutung [40]. Im Rahmen einer Analyse von 85 Patienten (55 % mit MPA, 45 % mit GPA), welche im Mittel über einen Zeitraum von 16,2 Jahren nachbeobachtet wurden und in der Regel in der Remissionsinduktion CYC und anschließend AZA erhielten, zeigte sich ein Dialyse-freies Überleben von 88 % bei fokaler GN, von 71 % mit GN mit Halbmonden, von 56 % bei gemischter GN und von lediglich 37 % mit sklerosierender GN. Die 20-Jahres-Überlebensrate lag bei 45 %, wobei in der multivariaten Analyse ein Alter von ≥ 58 Jahren (HR 7,64) und der Nachweis von MPO-Antikörpern (HR 2,12) mit einem kürzeren Überleben assoziiert waren. Dialysefreies Überleben war assoziiert mit weiblichem Geschlecht (HR 0,26), während eine initiale GFR von $< 30 \text{ ml/min}$ (HR 4,1) und der Nachweis von MPO-ANCA (HR 3,1) mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert waren. Das Rezidivrisiko war bei MPA geringer als bei GPA (HR 0,48). Eine Proteinurie $> 3 \text{ g/d}$ zeigte im univariaten Modell eine Assoziation mit späterer Dialysepflichtigkeit und war mit 50 % bei sklerosierender GN deutlich häufiger als bei fokaler GN (6,9 %).

Die Bedeutung von initialer Nierenfunktion und Nierenhistologie zeigt sich auch bei AAV mit schwerer glomerulärer Sklerose [41]. Ein Dialyse-freies Überleben nach 5 Jahren fand sich bei einer initialen GFR von $> 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in 85 % im Vergleich zu lediglich 15 % bei einer initialen GFR von $\leq 15 \text{ ml/min/1,73}$ ($p = 0,003$) und in 83 % bei > 10 % normalen Glomeruli in der Nierenbiopsie gegenüber nur 39 % bei einem Prozentsatz normaler Glomeruli von ≤ 10 % ($p = 0,047$).

Eine Übersicht der Risikofaktoren für Mortalität und terminale Niereninsuffizienz bei GPA und MPA gibt ► **Tab. 3**.

Risikostratifizierung von Therapie-Refraktarität und Rezidiven bei AAV: Bedeutung klinischer, serologischer und laborchemischer Befunde

Für die Risikostratifizierung im Hinblick auf Therapieresistenz und Rezidive sind klinische Manifestationen der AAV sowie die gewähl-

► **Tab. 2a** Histopathologische Klassifikation bei ANCA-assoziiierter Glomerulonephritis (GN) [36].

GN	Fokal	mit Halbmonden	Gemischt	Sklerosierend
Definition	≥ 50 % normale Glomeruli	≥ 50 % Glomeruli mit Halbmonden	< 50 % normale Glomeruli; < 50 % Glomeruli mit Halbmonden; < 50 % global sklerosierte Glomeruli	≥ 50 % global sklerosierte Glomeruli

► **Tab. 2b** Dialyse-freies Überleben bei AAV mit renaler Beteiligung in Abhängigkeit von der histopathologischen Klassifikation der Glomerulonephritis (GN).

Dialysefreies Überleben nach 1 Jahr (%)					Referenz
n	Fokale GN	GN mit Halbmonden	Gemischte GN	Sklerosierende GN	
100	93	84	69	50	[36]
150	96	81	86	56	[38]

Dialysefreies Überleben nach 5 Jahren (%)					Referenz
n	Fokale GN	GN mit Halbmonden	Gemischte GN	Sklerosierende GN	
100	93	76	61	50	[36]
136	96	86	81	61	[37]
150	90	69	75	51	[38]
215 (MPO-assoziierte GN)	100	68	59	21	[39]

► **Tab. 3** Risikofaktoren für ungünstige Langzeitprognose von AAV im Hinblick auf Mortalität und/oder terminale Niereninsuffizienz.

Parameter	Prädiktoren einer ungünstigen Langzeitprognose	Referenzen
Nierenfunktion	Ausgeprägte initiale Nierenfunktionseinschränkung einschließlich initialer Dialysepflichtigkeit	[6, 17, 19–24, 26, 32, 34, 35, 39–41]
Organbeteiligung	Renale Beteiligung	[26–28]
	Kardiale Beteiligung	[27–28]
	Gastrointestinale Beteiligung	[21, 28]
Erkrankungsaktivität	Hoher initialer BVAS	[19, 21–23]
Hämatologische Befunde	Anämie	[22, 27]
Komorbidität	Infektionen	[17, 27]
Demografische Faktoren	Alter > 65 Jahre	[20, 27]
	Männliches Geschlecht	[20, 40]
Nierenhistologie	Hohes Ausmaß chronischer tubulointerstitieller und glomerulärer Veränderungen	[32–41]
	Sklerosierende GN	[36–40]
Urinbefunde	Ausgeprägtere initiale Proteinurie	[23, 27, 39–40]
Serologie	MPO-ANCA	[26, 40] (Assoziation mit chronischen Veränderungen in der Nierenbiopsie: [32, 33, 37])
Erkrankungsverlauf	Rezidive, ibs. auch renale Rezidive	[20, 25]

BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score, GN = Glomerulonephritis.

te Therapie von Bedeutung, aber auch serologische Befunde spielen eine wesentliche Rolle [42].

Im Rahmen eines Vergleiches von 2 AAV-Kohorten (434 Patienten einer französischen Kohorte und 350 Patienten des Glomerular Disease Collaborative Network (GDCN) aus dem Südosten der USA) fanden sich in beiden Kohorten höheres Lebensalter (OR 1,32 bzw. 1,21 pro 10 Jahre, $p < 0,05$) in der GDCN-Kohorte zusätzlich weibliches Geschlecht (OR 1,84; $p = 0,044$), afroamerikanische Ethnizität (OR 3,10; $p = 0,013$) und erhöhtes Kreatinin (OR 1,22 pro Erhöhung um $100 \mu\text{mol/l}$ Kreatinin; $p < 0,001$) als Prädiktoren eines schlechten Therapieansprechens [43]. Prädiktiv für Rezidive waren in beiden Kohorten PR3-ANCA-Nachweis im Vergleich zu MPO-ANCA (HR 1,77; $p = 0,017$ bzw. 1,66; $p = 0,006$) sowie pulmonale Beteiligung (HR 1,68; $p = 0,017$, bzw. HR 1,56; $p = 0,01$), in der GDCN-Kohorte zusätzlich die Beteiligung der oberen Atemwege (HR 1,58; $p = 0,048$). In der GDCN-Kohorte war PR3-ANCA-Positivität kombiniert mit pulmonaler Beteiligung synergistisch für das Rezidivrisiko (HR 2,46; $p < 0,001$).

Die Assoziation des Nachweises von PR3-ANCA mit Rezidiven konnte auch bei 502 AAV-Patienten (davon 97 % mit renaler Beteiligung) nachgewiesen werden [44]. Innerhalb einer mittleren Beobachtungsdauer von ca. 40 Monaten hatten PR3-positive Patienten im Vergleich zu MPO-positiven fast doppelt so häufig Rezidive (HR = 1,89; $p = 0,0004$). Bei Vergleich von PR3-positiver GPA mit MPO-positiver GPA und MPO-positiver MPA fanden sich keine Unterschiede in der Rezidivrate zwischen den 3 Gruppen sowie zwischen GPA und MPA, allerdings hatten PR3-positive Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko [45]. Andererseits fanden sich bei Analyse von 365 Patienten, welche in PR3-, MPO-positiv und ANCA-negative GPA sowie MPO-positiv MPA unterteilt wurden, keine Unterschiede in der Rezidivrate zwischen PR3- und MPO-positiver GPA, aber mehr Rezidive bei MPO-positiver GPA im Vergleich zu MPO-positiver MPA [46].

Bei 535 Patienten verschiedener Studien (NORAM, CYCAZAREM, CYCLOPS, MEPEX) welche bei Nachbeobachtung über 1804 Patientenjahre in 38 % Rezidive entwickelten, zeigten PR3-ANCA-Positivität (sHR 1,62; $p < 0,001$) sowie eine kardiovaskuläre Beteiligung (sHR 1,59; $p = 0,02$) eine unabhängige Assoziation mit einer höheren Rezidivrate [47]. Dagegen hatten im Vergleich zu Patienten mit einem initialen Serumkreatinin von $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ jene mit einem Kreatinin von $101\text{--}200 \mu\text{mol/l}$ (sHR 0,81; $p < 0,001$) und einem Kreatinin von $> 200 \mu\text{mol/l}$ (sHR 0,39; $p = 0,001$) ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko.

In der RAVE-Studie kam es innerhalb der ersten 6 Monate bei 19 % der Patienten zu Rezidiven, wobei 91 % der von Rezidiven betroffenen Patienten PR3-ANCA aufwiesen [48]. Wurden Patienten mit unkontrollierter Erkrankung ausgeschlossen, hatten PR3-positive Patienten unter Rituximab (RTX) mit 14 % signifikant weniger Rezidive als unter Cyclophosphamid gefolgt von Azathioprin (CYC/AZA) mit 32 % ($p = 0,02$), während für MPO-positiv die Rezidivraten mit 18 % bzw. 9 % nicht signifikant different waren. Unter CYC/AZA hatten PR3-positive Patienten mit 32 % signifikant häufiger Rezidive als MPO-positiv (9 %; $p < 0,01$), während unter RTX die Rezidivrate mit 14 bzw. 18 % bei PR3- bzw. MPO-Nachweis vergleichbar war. Nach 6, 12, und 18 Monaten fand sich eine komplette Remission in 2 Subgruppen signifikant häufiger unter RTX als unter CYC/AZA: bei GPA-Patienten mit Rezidiv sowie bei PR3-AN-

CA-positiven Patienten mit Rezidiv [49]. In allen anderen Subgruppen (neu diagnostizierte AAV unabhängig von AAV-Entität und ANCA-Status, AAV-Rezidiv mit MPO-ANCA, MPA mit Rezidiv) fanden sich keine Unterschiede in den Remissionsraten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß insbesondere GPA-Patienten bzw. PR3-ANCA-positiv Patienten mit einer Rezidivsituation von einer Remissionsinduktion bzw. Reinduktion mit Rituximab profitieren können.

Von 439 chinesischen Patienten (68 % MPA, 91 % MPO-ANCA positiv, mittlere Beobachtungsdauer 26 Monate) war ein Therapie-refraktärer Verlauf, welcher in 10,7 % beobachtet wurde, assoziiert mit höherem initialen Werten für Kreatinin (OR 1,09; $p = 0,047$) und BSG (OR 1,009; $p = 0,025$) [50]. Rezidive wurden bei 32,7 % der Patienten beobachtet und zeigten eine Assoziation mit pulmonaler Beteiligung (HR 1,768; $p = 0,021$) sowie niedrigerem initialen Serumkreatinin (HR 0,925; $p = 0,009$). Signifikante Prädiktoren für einen kombinierten Endpunkt für Rezidiv bzw. Tod bei Patienten nach zunächst erzielter Remission waren pulmonale Beteiligung (HR 1,791; $p = 0,005$) und höheres Lebensalter (pro Jahr HR 1,019; $p = 0,010$).

In einer Kohorte von 174 GPA-Patienten mit einem mittleren follow-up von 50 Monaten wurden Mortalität und Rezidive unter besonderer Berücksichtigung von granulomatösen (HNO-Manifestationen, pulmonale Noduli, orbitale Pseudotumoren) und vaskulitischen (Kreatinin-Werte $> 125 \mu\text{mol/l}$, Hämaturie, Proteinurie und alveoläre Hämorrhagie) Manifestationen untersucht [51]. Während die Mortalität bei Vorliegen vaskulitischer Manifestationen höher war (OR 3,5), zeigten Patienten mit granulomatösen Manifestationen bei einer Gesamtrezidivrate von 49 % häufiger und früher Rezidive. In der multivariaten Analyse waren kardiale Beteiligung (HR 2,9), zytoplasmatische Fluoreszenz in der ANCA-Testung (HR 2,1) und höheres Alter (HR 1,4) unabhängige Prädiktoren für Rezidive, dagegen war eine GFR von $< 30 \text{ ml/min}$ (HR 0,4) mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert.

Bei 252 Patienten aus der CYCLOPS- und IMPROVE-Studie mit einer Rezidivrate von 40 % während einer mittleren Beobachtungsdauer von 4 Jahren wurde ein Einfluß des ANCA-Befundes nach Remissionsinduktion auf das Rezidivrisiko gezeigt [52]. Zu diesem Zeitpunkt waren 56 % ANCA-negativ und 44 % ANCA-positiv, 50 % der Rezidive entfielen auf die ANCA-positiven jedoch nur 33 % auf die ANCA-negativen Patienten. In der multivariaten Analyse waren negative ANCA zum Zeitpunkt des Beginns der Erhaltungstherapie ein unabhängiger Prädiktor für eine geringere Rezidivrate (HR 0,63; $p = 0,026$). Serologische bzw. laborchemische Risikofaktoren für eine erhöhte Rezidivrate waren: PR3-ANCA (im Vergleich zur MPO-ANCA; HR 1,87; $p = 0,005$), niedrigeres initiales Kreatinin (HR 0,89 pro $50 \mu\text{mol/l}$; $p = 0,004$).

Im Hinblick auf den Wert der ANCA-Titer zur Prädiktion von Rezidiven ist die Datenlage nicht einheitlich. Einerseits hatte bei Patienten mit renaler Beteiligung ein ANCA-Anstieg von mehr als 200 % einen hohen prädiktiven Wert für ein Rezidiv innerhalb des nächsten 18 Monate, andererseits betraf dies nicht im selben Umfang Patienten mit extrarenaler Manifestation [53].

Daten aus der RAVE-Studie zeigten, daß der prädiktive Wert eines Anstiegs des Titers der PR3-ANCA bzw. ein erneutes Auftreten bei vorher negativem Befund für spätere Rezidive von den klinischen Manifestationen und der Therapie abhängig ist [54]. Mittels direktem ELISA war ein PR3-ANCA-Anstieg für ein schweres Re-

zidiv (HR 4,57; $p < 0,001$) von höherem prädiktivem Wert als für Rezidive im Allgemeinen (HR 2,24; $p = 0,008$). Die Assoziation des PR3-ANCA-Anstiegs mit Rezidiven war besonders ausgeprägt bei renaler Beteiligung (HR 7,94; $p < 0,001$) und alveolärer Hämorrhagie (HR 24,19; $p < 0,001$). Obwohl gerade bei granulomatösen Manifestationen die Rezidivrate hoch war, fand sich hier keine Assoziation zur Höhe der PR3-ANCA. Ferner zeigte sich die Assoziation mit schweren Rezidiven nur bei mit RTX behandelten Patienten (HR 5,8; $p = 0,002$ für den direkten ELISA) und nicht bei mit CYC behandelten Patienten.

In einer japanischen prospektiven Kohortenstudie war das Wiederauftreten von MPO-ANCA mit einer OR von 16 prädiktiv für Rezidive, während eine ANCA-Persistenz keine Assoziation mit Rezidiven zeigte [55].

Auch in einer Metaanalyse war persistierende ANCA-Positivität nur von begrenztem prädiktivem Wert für Rezidive, dies galt allerdings auch für das erneute Auftreten von ANCA nach vorher negativem Befund [56].

Die Befunde weisen darauf hin, daß der prädiktive Wert eines ANCA-Anstiegs bzw. des Wiederauftretens von ANCA bei vorher negativem Befund in einer unselektierten, gemischten Patientengruppe moderat ist. Bei bestimmten Patientengruppen (vaskulitische Manifestationen wie renale Beteiligung und pulmonale Hämorrhagie und unter RTX-Therapie) ist ein ANCA-Anstieg offenbar besser für die Risikostratifizierung im Hinblick auf Rezidive geeignet als in einem unselektierten Patientengut oder bei rein granulomatösen Manifestationen. Änderungen des ANCA-Titers allein sollten nicht als Basis für Therapieentscheidungen herangezogen werden [2, 3].

Risikofaktoren für Rezidive und Therapieversagen bei AAV sind in ► **Tab. 4** zusammengefasst.

Zusammenhänge zwischen Therapie und Rezidivrisiko

Die Daten über einen Zusammenhang der Dauer der GK-Therapie mit dem Rezidivrisiko sind widersprüchlich.

In einer Analyse von 983 Patienten aus 13 Studien wurden diese nach der GK-Zieldosis in Prednisolonäquivalent am Studienende (695 mit Zieldosis 0 mg und 288 mit Zieldosis > 0 mg) unterteilt [57]. Bei GK-Zieldosis von 0 mg lag die Rezidivrate mit 43 % signifikant höher als bei höherer GK-Zieldosis (14 %).

Dagegen hatte eine über 6 Monate hinaus fortgesetzte GK-Therapie bei 147 AAV-Patienten, welche über einen Zeitraum von im Mittel 35 Monaten nachverfolgt wurden, keinen Einfluß auf Rezidiv-freies Überleben, Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und Tod, war aber mit einer hochsignifikant erhöhten Infektionsrate (0,63 vs. 0,39/Patientenjahr; $p < 0,0001$) assoziiert [58].

Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Rezidivraten und Art der Induktions- bzw. Erhaltungstherapie konnten aus verschiedenen o.g. kontrollierten Studien gewonnen werden. In 4 kontrollierten Studien (NORAM, CYCLOPS, IMPROVE, MAINRITSAN)) konnten im Vergleich der Therapiearme Unterschiede in den Rezidivraten festgestellt werden [42]. Unter schnellerer GK-Reduktion ergab sich bei schwerer AAV im Vergleich zu langsamerer GK-Reduktion kein erhöhtes Risiko für Rezidive, Tod oder terminale Niereninsuffizienz [16]. Höhere Rezidivraten zeigten sich für MTX im Vergleich zur CYC in der Induktion mit 89 vs. 81 % nach 5 Jahren; nach Induktion mit CYC-Puls-Therapie gegenüber oralem CYC mit 39,5 vs. 20,8 % nach 5 Jahren, in der Erhaltung unter MMF im Vergleich zu AZA mit 55,2 vs. 37,5 % nach 3 Jahren und unter AZA im Vergleich zu RTX mit 29 vs. 5 % nach 28 Monaten. Hingegen fanden sich vergleichbare Rezidivraten in der Remissionserhaltung unter

► **Tab. 4** Risikostratifizierung von Rezidiven bei AAV.

Faktoren mit Assoziation zu erhöhtem Rezidivrisiko		Referenzen
Serologie	PR3-ANCA	[27, 43–45, 51–52]
AAV-Entität	GPA	[40, 42, 46]
Klinische Manifestationen	pulmonale Beteiligung	[43, 50]
	granulomatöse Läsionen	[51]
	Beteiligung des oberen Respirationstraktes	[43]
	Kardiale Beteiligung	[47, 51]
Bisheriger Verlauf	Rezidive in der Anamnese	[42]
Labor/Nierenfunktion	Gute initiale Nierenfunktion	[47, 50–52]
Infektion	Staphylokokken-Besiedelung der Nase	[42]
ANCA-Status nach Remissionsinduktion	ANCA-Positivität nach Remissionsinduktion	[52]
Verlauf der ANCA	Anstieg des ANCA-Titers oder Rekurrenz der ANCA: Nur moderate Assoziation zu Rezidiven, bessere Rezidiv-Prädiktion bei <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere Rezidiven ▪ Renaler Beteiligung ▪ Pulmonaler Hämorrhagie ▪ RTX-Therapie 	[3, 53–56]
	Kein guter prädiktiver Wert bei rein granulomatösen Verläufen Keine Therapieentscheidung allein auf Basis der ANCA-Dynamik	
Glukokortikoidtherapie	Rasches Ausschleichen der Glukokortikoide	[3, 57]

AZA im Vergleich zu CYC (CYCAZAREM) sowie zu MTX (WEGENT) und unter RTX im Vergleich zu CYC in der Remissionsinduktion (RAVE, RITUXVAS). Auf die unterschiedlichen Rezidivraten bei bestimmten Subgruppen der RAVE-Studie wurde bereits verwiesen. Der sehr günstige Effekt von RTX bezüglich der Verhinderung von Zweitrezidiven konnte auch bei Vergleich von 1 g RTX alle 4 Monate gegenüber AZA bei rezidivierter GPA und MPA nach Reinduktion mit RTX und GC bestätigt werden. RTX war mit einer HR vom 0,36 signifikant überlegen [2].

Risikostratifizierung bei EGPA

Während bei GPA und MPA die renale Beteiligung einschließlich ihrer histologischen Ausprägung und ihrer Auswirkung auf die Nierenfunktion von entscheidender prognostischer Bedeutung ist, kommt bei EGPA der Kardiomyopathie und auch gastrointestinalen Manifestationen eine entscheidende Rolle im Rahmen der Risikostratifizierung zu.

Zur Risikostratifizierung findet bei EGPA häufig der Five Factor Score (FFS) Anwendung, der aber nicht nur für die EGPA sondern auch für andere nekrotisierende Vaskulitiden entwickelt und evaluiert wurde [59–61].

Der ursprüngliche FFS umfaßte folgende Domänen: Proteinurie > 1 g/Tag, Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin > 140 µmol/l, schwere gastrointestinale Beteiligung, ZNS-Beteiligung und Kardiomyopathie, wobei das Vorhandensein jeder Manifestation mit einem Punkt gezählt wurde. In einer 1996 untersuchten Gruppe, welche 60 Patienten mit Panarteriitis nodosa (PAN) und 82 mit EGPA umfasste, lag bei einem FFS von 0, 1 bzw. 2 Punkten die 5-Jahres-Mortalität bei 12, 26 bzw. 46 % [59]. 2011 wurde der FFS basierend auf der 5-Jahresmortalität von 1108 Patienten (349 mit PAN, 311 mit GPA, 230 mit EGPA und 218 mit MPA) weiterentwickelt [60]. Im modifizierten FFS wird für Niereninsuffizienz mit Kreatinin > 150 µmol/l, schwere gastrointestinale Beteiligung, myokardiale Beteiligung und Alter > 65 Jahre jeweils 1 Punkt vergeben, während für die HNO-Manifestation ein Punkt im Gesamtscore abgezogen wird. In der multivariaten Analyse hatten folgende Variablen Einfluß auf die Mortalität: Alter > 65 Jahre (HR 3,3; $p = 0,001$), kardiale (HR 1,5; $p = 0,02$) und gastrointestinale Beteiligung (HR 1,5; $p = 0,01$), Kreatinin > 150 µmol/l (HR 1,5; $p = 0,02$). HNO-Beteiligung war mit einer reduzierten Mortalität assoziiert (HR 0,5; $p = 0,001$). Für die EGPA zeigten Alter > 65 Jahre (HR 1,04; $p = 0,01$), Herzinsuffizienz (HR 2,8; $p = 0,02$) und HNO-Beteiligung (HR 0,3; $p = 0,03$) eine Assoziation zur Mortalität, bei MPA fand sich nur für ein Alter > 65 Jahre (HR 1,05; $p = 0,001$) eine Assoziation, bei GPA zusätzlich zum Alter > 65 Jahre (HR 1,03; $p = 0,001$) eine Niereninsuffizienz mit Kreatinin > 150 mmol/l (HR 3,6; $p = 0,001$) und die HNO-Beteiligung (HR 0,4; $p = 0,01$). Die 5-Jahres-Mortalität bei EGPA lag bei Verwendung des modifizierten FFS bei 9, 21 bzw. 40 % bei einem FFS von 0, 1 bzw. ≥ 2 [60].

Die Bedeutung von kardialer und gastrointestinaler Beteiligung für die Mortalität bei EGPA konnte in weiteren Analysen bestätigt werden. Bei 133 EGPA-Patienten aus einer gemischten Kohorte von 595 Patienten mit PAN, MPA und EGPA [62] lag bei einer Mortalität von ca. 7 % im ersten Jahr bei den Verstorbenen in 67 % eine Kardiomyopathie bzw. eine schwere gastrointestinale Beteiligung vor, bei den Überlebenden dagegen nur in 27 % ($p < 0,005$) bzw. 21 %

($p < 0,05$) der Fall. In einer Kohorte von 101 EGPA-Patienten, welche im Mittel über 6 Jahre nachbeobachtet wurde, waren ein Alter > 65 Jahre, Kardiomyopathie und ANCA-Positivität mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert [63]. Bei 121 japanischen EGPA-Patienten waren gastrointestinale und myokardiale Beteiligung mit Rezidiven assoziiert ($p < 0,01$), jedoch nicht mit erhöhter Mortalität [64]. Der einzige Prädiktor für erhöhte Mortalität war ein Alter von > 65 Jahren.

Bei 181 EGPA-Patienten, welche über im Mittel 81 Monate nachverfolgt wurden, erfolgte eine Therapiestratifizierung nach dem initialen FFS [65]. Bei FFS ≥ 1 kam CYC in Kombination mit GK zum Einsatz, bei jenen mit FFS = 0 primär nur GK, nur bei unzureichendem GK-Effekt wurde eine additive Immunsuppression eingeleitet. Unter dieser an die Krankheitsschwere adaptierten Therapie fand sich bei FFS = 0 bzw. ≥ 1 eine Mortalität von 8 bzw. 14 %. Lediglich ein Alter > 65 Jahre war mit erhöhter Mortalität assoziiert ($p < 0,001$). Die Daten zeigen, daß eine an einer Risikostratifizierung mittels FFS orientierte Therapie geeignet ist, auch schwere Organmanifestationen zu beherrschen. MPO-ANCA-Positivität war mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert (HR 2,18; $p = 0,009$), eine initiale Eosinophilie von > 3000/mm³ mit einer geringeren Rezidivrate (HR 0,5; $p = 0,023$) [65]. Eine erhöhte Rezidivrate bei ANCA-positiven Patienten mit 35,2 % gegenüber ANCA-negativen (22,5 %; $p = 0,01$) wurde auch in einer retrospektiv über im Mittel 67 Monate beobachteten Kohorte von 383 EGPA-Patienten festgestellt [66]. Dagegen war die Mortalität mit 12,5 % gegenüber 5,6 % bei ANCA-negativen Patienten höher ($p < 0,05$). In derselben Kohorte waren Kardiomyopathie, höheres Lebensalter und eine Diagnose vor 1996 unabhängige Risikofaktoren für Mortalität, während niedrige Eosinophilenzahlen initial prädiktiv für Rezidive waren.

Risikofaktoren für Infektionen bei AAV

Sowohl im ersten Jahr der Erkrankung als auch im weiteren Verlauf gehören schwere Infektionen zu den Haupttodesursachen bei AAV [18, 67]. Klinisch relevante Infektionen treten im Verlauf der Erkrankung bei 20–60 % der Patienten mit AAV auf [5, 68]. Am häufigsten kommt es zu Infekten des unteren Respirationstraktes. Bei 66 AAV-Patienten, welche initial mit einer Kombination mit GK, RTX und niedrig dosierten CYC behandelt wurden, lag die Rate schwerer Infektionen bei 1,24/10 Patientenjahre [69]. Risikofaktoren für schwere Infektionen bei AAV umfassen sowohl Effekte der immunsuppressiven Therapie, Krankheitsmanifestationen als auch demographische Faktoren.

Sowohl hohe kumulative GK-Dosen [70] als auch eine prolongierte GK-Therapie [71] geht mit einem erhöhten Infektions-Risiko einher. Eine wöchentliche Reduktion der GK-Dosis ging mit einem geringeren Infektionsrisiko einher als eine monatliche Reduktion [72]. Eine im Vergleich zur Standarddosierung geringere Infektionsrate unter schnellerer GK-Reduktion fand sich auch in der PEXIVAS-Studie [16]. Ferner wurden Leukopenie [73, 74] und eine Lymphopenie < 300 × 10⁹/L [71] als Risikofaktoren für Infektionen herausgearbeitet. Lymphopenien von < 800/mm³ vor Therapie bzw. < 600/mm³ 3 Monate nach Therapiebeginn waren mit einem höheren Risiko für eine Pneumocystis jirovecii-Pneumonie assoziiert [75]. Auch ein rascher Abfall der ANCA unter Therapie sowie ANCA-Negativität als Ausdruck hohen Sensitivität gegenüber der Im-

munsuppression gingen mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher [76]. Als potenzieller Risikofaktor für Infektionen bei AAV ist auch die Entwicklung eines Immunglobulinmangels unter RTX-Therapie zu diskutieren, wobei die Bedeutung des Ig-Mangels weiterer Untersuchungen bedarf. Ferner sind HBV-Reaktivierung sowie das sehr geringe Risiko einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie durch JC-Virus unter RTX zu bedenken [77].

Zu den Krankheitsmanifestationen, welche mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen einhergehen, zählen schwerer ausgeprägte Niereninsuffizienz sowie Dialysepflichtigkeit [71, 74] und pulmonale Beteiligung [78]. In mehreren Analysen wurde übereinstimmend ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für Infektionen beschrieben [73, 79–81]. Eine Übersicht über Risikofaktoren schwerer Infektionen bei AAV gibt ► **Tab. 5**.

Malignomrisiko bei AAV

Die Tumorinzidenz bei AAV ist erhöht, was sich auch in den Todesursachen bei AAV niederschlägt [18, 82, 83]. Die häufigsten malignen Erkrankungen bei AAV sind Nicht-Melanom-Hauttumoren (NMSC), Urothelkarzinome und Leukämien [83]. Die standardisierte Inzidenzrate (SIR) für alle Tumoren liegt zwischen 1,6 und 3,8, wobei GPA-Patienten mit einer SIR von 1,9 höhere Inzidenzraten als MPA-Patienten (SIR 1,2) aufwiesen [83]. Für 5 bzw. 8 Jahre nach Erkrankungsbeginn wurden kumulative Inzidenzraten von 8 bzw. 13 % ermittelt [82]. Einer der wesentlichen Risikofaktoren für Urothelkarzinome und NMSC ist die Behandlung mit CYC und hier insbesondere hohe kumulative Dosen. Bei kumulativen Dosen von >50 g, wie sie heute nach Einführung der CYC-Puls-Therapie und dank alternativer Therapiemöglichkeiten nicht mehr eingesetzt werden, wurden für das Harnblasenkarzinom 10-Jahres-Inzidenzraten von 5 % bzw. eine SIR von 33 beobachtet. Eine bezüglich des Malignomrisikos sichere kumulative CYC-Dosis ist nicht klar definiert. Einerseits wurden bei GPA bis auf ein erhöhtes Risiko für NMSC kumulative Dosen von bis zu 36 g als relativ sicher betrachtet, andererseits wurde ein erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome auch bereits bei kumulativen Dosen >25 g beschrieben [83]. Entsprechende Maßnahmen wie die Vermeidung hoher kumulativer CYC-Dosen, Hydratation und der Einsatz von MESNA waren mit

einer Senkung der Inzidenzraten für das Harnblasenkarzinom auf 2,4 % bzw. auf eine SIR von 3,6–7,2 verbunden. Eine analoge Tendenz findet sich für Leukämien und Lymphome. Während in früheren Analysen eine SIR von 5,7–19,6 insbesondere für die akute myeloische Leukämie und ein 4–11-fach erhöhtes Risiko für maligne Lymphome beschrieben wurde, finden sich in neueren Analysen keine erhöhten Inzidenzraten [83]. In einer Metaanalyse wurden Daten von 2578 Patienten aus 6 Studien analysiert [84]. Es fand sich ein mit einer gepoolten SIR von 1,74 signifikant ($p = 0,012$) erhöhtes Malignomrisiko, wobei die SIR für NMSC, Leukämie und Blasenkarzinom bei 5,18, 4,89 bzw. 3,84 lag. In einer neueren Arbeit wurde das Malignom-Risiko von 323 zwischen 2000 und 2014 mit CYC oder RTX behandelten AAV-Patienten analysiert [85]. Es fand sich ein 1,89-fach erhöhtes Malignom-Risiko, welches insbesondere durch ein 4,58-fach erhöhtes NMSC-Risiko bedingt war. Unter Ausschluß der NMSC fand sich kein signifikant erhöhtes Malignom-Risiko. CYC-behandelte Patienten hatten allerdings ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Malignomrisiko (SIR 3,10; $p < 0,001$) während das Malignomrisiko unter RTX nicht erhöht war (SIR 0,67). Gegenüber RTX behandelten Patienten hatten CYC-behandelte ein 4,61-fach erhöhtes Malignom-Risiko ($p = 0,03$). Interessanterweise war das Malignomrisiko unter nur mit CYC behandelten Patienten signifikant höher als bei jenen die beide Substanzen erhielten (HR 3,05; $p = 0,003$), obwohl die kumulative CYC-Dosis bei den mit beiden Substanzen behandelten Patienten mit 11,05 g höher war als bei jenen, welche nur CYC erhielten (7,26 g). Dies läßt einen protektiven Effekt von RTX im Hinblick auf das Malignomrisiko vermuten, der aber in weiteren Studien bestätigt werden müsste.

Schlußfolgerungen

Risikostratifizierung dient der Risikominimierung. Nicht alle der o.g. Risikofaktoren für Mortalität, terminale Niereninsuffizienz, Rezidive, Infektionen und Malignome sind modifizierbar. Um so wichtiger ist es, modifizierbare Risikofaktoren zu adressieren. Insbesondere frühzeitige irreversible Organschäden wie eine bereits initial bestehende irreversible Niereninsuffizienz sind wesentliche Risikofaktoren für Mortalität, Organversagen und schwere Infektio-

► **Tab. 5** Risikostratifizierung für Infektionen bei AAV.

Risikofaktoren für Infektionen	Referenzen	
Organbeteiligung/Organdysfunktion	schwerer ausgeprägte Niereninsuffizienz sowie Dialysepflichtigkeit	[71, 74]
	pulmonale Beteiligung	[78]
Zytopenien	Leukopenie	[73–74]
	Lymphopenie $< 300 \times 10^9/L$	[71]
	Lymphopenien $< 800/mm^3$ vor Therapie bzw. $< 600/mm^3$ 3 Monate nach Therapiebeginn	Assoziation mit Pneumocystis jirovecii-Pneumonie [75]
Demografische Faktoren	Höheres Lebensalter	[73, 79–81]
ANCA-Verlauf	Rascher ANCA-Abfall	[76]
Therapie	Glukokortikoide	[16, 58, 70–72]

nen. Insofern besteht eine wichtige Maßnahme darin, die Patienten der Induktionstherapie vor Entwicklung irreversibler Organschäden zuzuführen. Die entscheidende Bedingung hierfür ist wiederum die frühestmögliche Diagnosestellung, welche es erforderlich macht, bei den häufig unspezifischen und mehrdeutigen initialen Symptomen auch an eine AAV zu denken. Bereits einfache Untersuchungen wie die Urinanalyse bei unklaren HNO-Befunden, Augenentzündungen, konstitutioneller bzw. B-Symptomatik oder einer cutanen Vaskulitis können hier ebenso hilfreich sein, wie eine großzügige ANCA-Diagnostik bei Befunden oder Befundkonstellationen, welche mit einer AAV zu vereinbaren sind. Die Nierenbiopsie ist neben ihrem ausserordentlich hohen Wert für die Diagnosesicherung insbesondere für die Stratifizierung der renalen Prognose und des zu erwartenden Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie von entscheidender Bedeutung. Für die frühzeitige Erkennung von Rezidiven ist einmal die engmaschige Kontrolle der Patienten von wesentlicher Bedeutung. Aber auch die ausführliche Aufklärung oder besser Schulung von Patienten über die Symptome von Rezidiven und Nebenwirkungen der Immunsuppression ist ausserordentlich wichtig. Die Kenntnis der Assoziation von PR3-ANCA, pulmonalen und granulomatösen Manifestationen mit einer erhöhten Rezidivrate kann dazu beitragen, diese Patienten besonders engmaschig zu überwachen. Eine Staphylokokkenbesiedelung der Nase sollte saniert werden. Das bessere Ansprechen von bereits rezidivierten GPA- und/oder PR3-ANCA positiven Patienten auf RTX kann im Sinne einer Differenzialtherapie genutzt werden, das Rezidivrisiko bei AAV-Subgruppen zu senken. Zur Senkung des Infektionsrisikos sind Vermeidung von Leukopenie und schwerer Lymphopenie durch entsprechende Dosismodifikation der Immunsuppressiva sowie die konsequente Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe unter Cyclophosphamid, B-Zell-Depletion unter Rituximab als auch bei Prednisolondosen > 15 mg Prednisolonäquivalent mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol wichtig. Ein Immunglobulinmangel sollte bei Neigung zu klinisch relevanten Infektionen substituiert werden. Bei einer Langzeittherapie mit niedrig dosierten GK steht dem Nutzen einer geringeren Rezidivrate das Risiko einer höheren Rate von Infektionen und anderer unerwünschter Effekte, wie z. B. das kardiovaskuläre und Osteoporose-Risiko gegenüber. Hier muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Nach der Analyse einer Expertenkommission der EULAR überwiegt bei einer GK-Dosis von ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag in der Regel der Nutzen das Risiko, Dosen ≥ 10 mg/d sind in der Langzeittherapie schädlich, im Bereich von $> 5 - < 10$ mg/d ist das individuelle Risikoprofil entscheidend [86]. In der langfristigen Therapie sollten daher möglichst Dosen von > 5 mg/d nicht überschritten werden. Schwierig bleibt die exakte Prädiktion von Rezidiven beim individuellen Patienten, da die Dynamik des ANCA-Titers mit Ausnahme bestimmter Subgruppen nur eine moderate Beziehung zum Rezidiv zeigt und sich andere Biomarker noch nicht etabliert haben.

Interessenkonflikt

Peter Oelzner hat Unterstützung für Kongressteilnahme durch Pfizer erhalten.

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- [2] Kitching AR, Anders HJ, Basu N et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; doi: 10.1038/s41572-020-0204-y
- [3] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2017; 76: 77–104
- [4] Herlyn K, Buckert F, Gross WL et al. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteriitis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology* 2014; 53: 882–889
- [5] Holle JU, Gross WL, Latza U et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011; 3: 257–266
- [6] Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ et al. Trends in long-term outcomes among patients with ANCA-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis Rheumatol* 2016; 8: 1711–1720
- [7] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2461–2469
- [8] De Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–680
- [9] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232
- [10] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220
- [11] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44
- [12] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790–2803
- [13] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388
- [14] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771–1780
- [15] Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188
- [16] Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020; 382: 622–631
- [17] Little MA, Nightingale P, Verburgh CA et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1036–1043
- [18] Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488–494
- [19] Robson J, Doll H, Suppiah R et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology* 2015; 54: 471–481
- [20] Slot MC, Tervaert JWC, Franssen CFM et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63: 670–677

- [21] Pu L, Li GS, Zou YR et al. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-related renal vasculitis: experiences from a single-center. *Chin Med J* 2017; 130: 899–905
- [22] Crnogorac M, Horvatic I, Toric L et al. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1419–1431
- [23] Andreiana I, Stancu S, Avram A et al. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a central east european cohort: a retrospective study. *BMC nephrology* 2015. doi: 10.1186/s12882-015-0091-8
- [24] Novick TK, Chen M, Scott J et al. Patient outcomes in renal-limited antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis with inactive histology. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 671–67
- [25] Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westmann KW et al. Renal relapse of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology* 2019; 58: 103–109
- [26] De Joode AAE, Sanders JSF, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1709–1717
- [27] Solans-Laque R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M et al. Clinical characteristics and outcome of spanish patients with ANCA-associated vasculitis. Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017. doi: 10.1097/MD.0000000000006083
- [28] Heijl C, Mohammad AJ, Westman K et al. Long-term patient survival in a swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open* 2017; 3. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000435
- [29] Homma S, Suzuki A, Sato K. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 667–676
- [30] Hirayama K, Kobayashi M, Usui J et al. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 83–93
- [31] Flores-Suarez LF, Alba MA, Mateos-Toledo H et al. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19. doi: 10.1007/s11926-017-0682-4
- [32] Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732–1742
- [33] Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61: 80–89
- [34] Day CJ, Howie AJ, Nightingale P et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: Quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 250–258
- [35] Lee T, Gasim A, Derebail VK et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 905–913
- [36] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic Classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1628–1636
- [37] Quintana LF, Perez NS, De Sousa E et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1764–1769
- [38] Bjorneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic value of histologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2159–2167
- [39] Chen Y, Bao H, Liu Z et al. Risk factors for renal survival in chinese patients with myeloperoxidase-ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 417–425
- [40] Salmela A, Törnroth T, Poussa T et al. Prognostic factors for survival and relapse in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: A clinical long-term follow-up study. *Int J Nephrol* 2018. doi: 10.1155/2018/6369814
- [41] Bjorneklett R, Solbakken V, Bostad L et al. Prognostic factors in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with severe glomerular sclerosis: a national registry-based cohort study. *Patholog Res Int* 2018. doi: 10.1155/2018/5653612
- [42] Salama AD. Relapse in anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 7–12
- [43] Pagnoux C, Hogan S, Hin H et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2908–2918
- [44] Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3452–3462
- [45] Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a german vasculitis referral center. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2953–2963
- [46] Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2945–2952
- [47] Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 542–548
- [48] Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2441–2449
- [49] Unizony S, Villarea M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1166–1169
- [50] Li ZY, Chang DY, Zhao MH et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1920–1926
- [51] Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C et al. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* 2010; 49: 2181–2190
- [52] Morgan MD, Szeto M, Walsh M et al. Negative antineutrophil cytoplasm antibody at switch to maintenance therapy is associated with a reduced risk for relapse. *Arthritis Res Ther* 2017; 19. doi: 10.1186/s13075-017-1321-1
- [53] Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 537–542
- [54] Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1700–1710
- [55] Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y et al. Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relaps in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1626–1633

- [56] Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse in ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51: 100–109
- [57] Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. The effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1166–1173
- [58] McGregor JAG, Hogan SL, Hu Y et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in antineutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 240–247
- [59] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 19–27
- [60] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited, assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 19–27
- [61] Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Care Med* 2018; 39: 471–481
- [62] Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss-syndrome. A retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine* 2005; 84: 323–330
- [63] Durel CA, Berthiller J, Caboni S et al. Long-term followup of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 374–387
- [64] Tsurikisawa N, Oshikate C, Kinoshita A et al. Longterm prognosis of 121 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan. *J Rheumatol* 2017; 44: 1206–121
- [65] Samson M, Puechal X, Devilliers H et al. Long-term outcome of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Straus syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43: 60–69
- [66] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M 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 Rheum* 2013; 65: 270–281
- [67] Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 346–368
- [68] Cartin-Ceba R, Golbin LM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3770–3778
- [69] McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 34: 63–73
- [70] Charlier C, Henegar C, Launay O et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 658–663
- [71] Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 416–423
- [72] Matsumoto Y, Sada KE, Otsuka F et al. Evaluation of weekly-reduction regimen of glucocorticoids in combination with cyclophosphamide for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis in Japanese patients. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2999–3005
- [73] Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology* 2005; 44: 416–423
- [74] Chen YX, Hu HJ, Zhang W et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 343–349
- [75] Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 991–994
- [76] Palsson R, Choi HK, Niles JL et al. Opportunistic infections are preceded by a rapid fall in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titer in patients with ANCA associated vasculitis. *J Rheumatol* 2002; 29: 505–510
- [77] Shah S, Geetha D. Place of rituximab in the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Immunotargets Ther* 2015; 4: 173–183
- [78] Uezeno S, Sato Y, Hara S et al. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Intern Med* 2007; 46: 815–822
- [79] Asarod K, Iversen BM, Hammerstrom J et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 83–91
- [80] Bligny D, Mahr A, Toumelin PL et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 83–91
- [81] Itabashi M, Takei T, Yabuki Y et al. Clinical outcome and prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: 21–27
- [82] Heijl C, Harper L, Flossmann O et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European vasculitis study group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1415–1421
- [83] Mahr A, Heijl C, Le Guenno G et al. ANCA-associated vasculitis and malignancy: current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 45–56
- [84] Shang W, Ning Y, Xu X et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0126016
- [85] Van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1064–1069
- [86] Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952–957