

Aus der Klinik für Innere Medizin IV
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Kunzendorf)
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**Untersuchungen zum Verlauf von Patienten mit ANCA-
assoziierter Vaskulitis an einer nephrologischen
Universitätsklinik**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Hanife Berna Gümüs
aus Flensburg

Kiel 2011

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Valerius
2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Gläser

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.10.2012

Meinen Eltern

in unendlicher Dankbarkeit gewidmet...

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 ANCA-positive Vaskulitis und die Wegener- Granulomatose	1
1.2 Klinisches Bild	1
1.3 Diagnose	2
1.4 Pathologie.....	4
1.4.1 Der Schädigungsprozess bei ANCA- assoziierter Vaskulitis	5
1.5 Therapie.....	6
1.5.1 Initialphase	7
1.5.2 Generalisierte Phase.....	8
1.5.3 Maßnahmen vor/ während der CYC- Behandlung	10
1.6 Prognose.....	11
1.7 Fragestellung	12
2 Patienten und Methoden	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Patienten	13
2.2.1 Patientenkollektiv.....	13
2.2.2 Nachbeobachtung	14
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3 Diagnostik.....	15
2.4 Biopsie	19
2.5 Therapeutika	21
2.5.1 Pharmaka.....	21
2.5.2 Plasmaseparation	23
2.5.3 Dialyse	23
2.6 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse	24

Inhaltsverzeichnis

3.1	Patientenkollektiv.....	24
3.2	Nierenfunktion	26
3.2.1	Kreatininwerte unter Berücksichtigung des Alters vor und nach Therapie	28
3.3	Komplikationen in Abhängigkeit von Alter und Nierenfunktion	31
3.4	Therapie und Rezidive	33
3.5	Orale und intravenöse Cyclophosphamid- Therapie.....	34
3.6	Folgen der Medikation	36
3.6.1	Infektionen	36
3.7	Plasmaseparation	39
3.7.1	Plasmaseparation, Dialyse und Nierenfunktion	39
3.7.2	Plasmaseparation und Komplikationen.....	42
3.8	Patientenüberleben.....	43
3.9	Nierenfunktion und Patientenüberleben.....	44
3.10	Plasmaseparation und Patientenüberleben.....	45
4	Diskussion	47
4.1	Patientenkollektiv.....	47
4.2	Nierenfunktion	48
4.3	Alter	49
4.4	Medikamentöse Therapieoptionen.....	49
4.5	Folgen der Medikation	55
4.6	Plasmaseparation und Komplikationen	57
4.7	Patientenüberleben.....	60
4.8	Nierenfunktion und Patientenüberleben.....	61
4.9	Zukünftige Therapieansätze	62
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis.....	68
7	Anhang.....	80
7.1	Patientendaten.....	80
8	Danksagung.....	82
9	Lebenslauf.....	83

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.1: ANCA- Zytokin- Sequenztheorie (Gross et al., 1993b)</i>	5
<i>Abbildung 2.1: Testprinzip indirekte Immunfluoreszenz (viomecum)</i>	20
<i>Abbildung 3.1: Alter- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs</i>	24
<i>Abbildung 3.2: Boxplot der Verteilung der Kreatininwerte nach Induktionstherapie</i>	27
<i>Abbildung 3.3: Streudiagramm Kreatininwerte vor und nach Induktionstherapie</i>	28
<i>Abbildung 3.4: Änderung des Medians der Kreatininwerte</i>	29
<i>Abbildung 3.5: Prozentuale Verteilung der Kreatininwerte vor der Induktionstherapie in Abhängigkeit der Altersgruppe</i>	30
<i>Abbildung 3.6: Prozentuale Verteilung der Kreatininwerte nach der Induktionstherapie in Abhängigkeit der Altersgruppe</i>	30
<i>Abbildung 3.7: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen in der jeweiligen Gruppe</i>	31
<i>Abbildung 3.8: Komplikationen in Abhängigkeit der Kreatininwerte</i>	32
<i>Abbildung 3.9: Verteilung benötigter Induktionstherapien</i>	33
<i>Abbildung 3.10: Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der beiden Therapieformen</i>	35
<i>Abbildung 3.11: Prozentuale Aufteilung der einzelnen Infektkategorien</i>	37
<i>Abbildung 3.12: Prozentuale Verteilung der einzelnen leichten Infektionen</i>	38
<i>Abbildung 3.13: Prozentuale Verteilung schwerer Infektionen</i>	39
<i>Abbildung 3.14: Aufteilung der Plasmaseparation</i>	40
<i>Abbildung 3.15: Boxplot der Verteilung der Kreatininwerte vor und nach Plasmaseparation</i>	41
<i>Abbildung 3.16: Veränderung des Medians der Kreatininwerte nach Plasmaseparation</i>	41
<i>Abbildung 3.17: Komplikationen bei Patienten mit/ohne Plasmaseparation</i>	42
<i>Abbildung 3.18: Kumulatives Überleben der Patienten > 63 und ≤ 63</i>	44
<i>Abbildung 3.19: Kumulatives Überleben bei Patienten mit Kreatininwert $<$ und $> 3,2\text{mg/dl}$</i>	45
<i>Abbildung 3.20: Überlebensrate Patienten mit und ohne Plasmaseparation</i>	46

Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.1: ANCA-Subtypen, Zielantigene und assoziierte Erkrankungen (Gross u. Schmitt 1995)</i>	<u>3</u>
<i>Tabelle 1.2: Therapieoptionen ANCA-assoziiierter Vaskulitiden (Schölmerich et al., 2007/08)</i>	<u>7</u>
<i>Tabelle 3.1: Klinische Charakteristika</i>	<u>25</u>
<i>Tabelle 3.2: Organbeteiligung beider Gruppen</i>	<u>25</u>
<i>Tabelle 3.3: Begleitmedikation der Patienten</i>	<u>26</u>
<i>Tabelle 3.4: Prozentuale Verteilung der Ereignisse</i>	<u>35</u>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA -assoziierte Vaskulitis
ACE	Angiotensin converting enzyme
ANA	Anti-nuclear- antibody
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies
AT	Angiotensin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMV	Cytomegalie-Virus
CSS	Churg- Strauss- Syndrom
CT	Computertomographie
CYC	Cyclophosphamid
d	Tag
dl	deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League against Rheumatism
EUVAS	European Vasculitis Study Group
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen- Ohren
HWI	Harnwegsinfekt
IL	Interleukin
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mg	Milligramm

Abkürzungsverzeichnis

MPO	Mikroskopische Polyangiitis
MRSA	Methicillin-resistent Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n	Patientenanzahl
NIH	National Institutes of Health
o. g.	oben genannt
PAS	Periodic acid-Schiff reaction
PCP	Pneumocystis- carinii- Pneumonie
pH	potentia Hydrogenii
PMN	polymorphkernige Neutrophile
R	Korrelationskoeffizient
RE	relative Einheiten
RPGN	Rapid Progressive Glomerulonephritis
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
V. a.	Verdacht auf
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 ANCA-positive Vaskulitis und die Wegener- Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose (WG) gehört neben der mikroskopischen Polyangitis (MPO) und dem Churg-Strauss-Syndrom (CSS) zur Gruppe der ANCA-positiven Vaskulitiden (Falk und Hoffman, 2007). Unter den ANCA-positiven Vaskulitiden ist die WG mit einer Inzidenz von 0,5-0,8/100.000 Einwohner/Jahr die häufigste Form (Falk und Hoffman, 2007). Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild um eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße, z.B. der Kapillaren (inklusive glomerulärer Kapillarschlingen), der Venolen, der Arteriolen und der Arterien. ANCA sind antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies), die gegen Enzyme in primären Granula der Granulozyten und Lysosomen der Monozyten gerichtet sind. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Benannt wurde sie nach Friedrich Wegener, der diese als Erster als eigenständiges Krankheitsbild beschrieb (Wegener 1939). Die Krankheit befällt vor allem den oberen und unteren Respirationstrakt und die Nieren in Form einer fokalen nekrotisierenden Glomerulonephritis, die ohne Behandlung zu 80% tödlich verläuft (Godman und Churg, 1954).

1.2 Klinisches Bild

Charakteristisch für den Morbus Wegener ist ein zweiphasiger Verlauf mit einer granulomatösen Initialphase und einer vaskulitischen Generalisationsphase. Die granulomatöse Initialphase ist meist lokal begrenzt und vor allem durch einen Befall des oberen und unteren Respirationstraktes und der Orbitae gekennzeichnet (Wegener 1939; Fauci und Wolff, 1973; Fauci et al., 1983). Diese Phase kann über Monate und Jahre als lokal entzündlicher Prozess verlaufen (Villiger und Seitz, 2005), kann aber auch gänzlich fehlen, wie es bei vielen Patienten der Fall ist. 50% der Betroffenen weisen zu diesem Zeitpunkt noch keine positiven ANCA- Titer auf. Die Patienten fallen auf mit chronischer Sinusitis, Rhinitis und Epistaxis. Schwellungen am Nasenrücken und entzündliche Destruktion des Nasenknorpels führen zu einer sogenannten Sattelnase. Außerdem können die Betroffenen an retrobulbären Granulomen und Doppelbildern leiden.

Die Generalisationsphase umfasst das zusätzliche Auftreten einer pauci -immunen Vaskulitis der kleinen Gefäße. In dieser Phase weisen > 95% der Patienten positive ANCA- Titer auf.

1. Einleitung

Der Übergang von der Initialphase in die Generalisationsphase kann sich bemerkbar machen mit der aus dem Gebiet der Onkologie bekannten B- Symptomatik. Diese umfasst Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß, und es bestehen Zeichen einer generalisierten Vaskulitis wie Athralgien und Arthritiden (Fauci et al., 1983), vaskulitischen Hauteffloreszenzen wie z.B. Purpura, Livedo reticularis, akrale Nekrosen und Pyoderma gangraenosum (Hu et al., 1977). Bei etwa 35% sind unter anderem die Augen betroffen in Form einer Keratitis oder als Exophthalmus. Auch sind Fälle von Konjunktivitis, Uveitis, Optikusneuropathie oder orbitale Granulome beschrieben worden. Als Zeichen der renalen Manifestation (in mehr als 70% der Fälle) kommt es oft zur Oligurie bzw. Anurie, die sich aus einem Übergang der anfangs herdförmigen Glomerulitis in eine diffuse Glomerulitis als „rapid progressive Glomerulonephritis“ erklären lässt. Auch kann es in dieser Phase zur respiratorischen Insuffizienz als Folge progredienter Lungensymptomatik kommen, vor allem bei Befall der Lunge in Form von Granulomen und hierunter Auftreten alveolärer Hämorrhagien (Haworth et al., 1985). Bei einem Hautbefall manifestiert sich die Erkrankung z.B. in Form palpabler Purpura oder granulomatös-knotigen, aber auch erythematösen Papeln sowie einem Pyoderma gangraenosum. Im Bereich des ZNS macht sich die Krankheit bemerkbar durch Subarachnoidalblutungen, zerebrovaskuläre Insulte, Hirnnervenbefall oder in Form einer granulomatösen Meningitis, wo hingegen im Bereich des peripheren Nervensystems eine Mononeuritis multiplex oder Symptome ähnlich einer Polyneuropathie auftreten können. Am Herzen kommt es nicht selten zu Perikarditis, Valvulitis, einem entzündlichen Befall der Koronargefäße und Pankarditis.

1.3 Diagnose

Die Diagnose einer ANCA- assoziierten Vaskulitis (AAV) stützt sich auf das klinische Bild, die Anamnese des einzelnen Patienten sowie auf die Histologie und Serologie. Der Nachweis von ANCA ist ein entscheidendes Kriterium für die Diagnose einer ANCA-positiven Vaskulitis. Wie in Tabelle 1.1 dargestellt, werden 3 verschiedene Muster von ANCA unterschieden, die sich mit Hilfe der Immunfluoreszenzmethode unterscheiden: ANCA mit klassischem zytoplasmatischem granulärem Fluoreszenzmuster (c-ANCA), ANCA mit einem perinuklären Fluoreszenzmuster (p-ANCA) sowie ANCA mit atypischer Färbung (a-ANCA).

Anhand von Enzymimmunoassays¹ lassen sich die Zielantigene genauer bestimmen. So sind c-ANCA gegen Proteinase3 gerichtet (PR3-ANCA) und p-ANCA gegen Myeloperoxidase

¹ s. ELISA Kapitel 2.4

1. Einleitung

(MPO-ANCA). Atypische a-ANCA sind gegen Antigene wie Laktoferrin, Lysozym, Kathepsin G, Elastase und z. B. β -Glukuronidase gerichtet.

Akronym	Zielantigen(e)	Assoziierte Erkrankungen
cANCA	Proteinase3/ PR3	Wegner Granulomatose;seltener bei mikroskopischer Polyangitis,Churg-Strauss-Syndrom sowie amöbenbedingtem Leberabszess
pANCA	Myeloperoxidase/MPO	Mikroskopische Polyangitis, renale Vaskulitis (idiopathische rapid-progressive Glomerulonephritis
aANCA	Laktoferrin, KathepsinG, Elastase, Lysozym	Entzündlich rheumatoide Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Vaskulitis, SLE, Sjörgen- Syndrom
	BPIa	Colitis ulcerosa,primär sklerosierende Cholangitis,10-20% Morbus Crohn
cANCA=classical ANCA; pANCA=perinukleäre ANCA; aANCA=atypische ANCA		

Tabelle 1.1: ANCA-Subtypen, Zielantigene und assoziierte Erkrankungen (Gross u. Schmitt 1995)

Der Nachweis und die Höhe des jeweiligen ANCA- Titers sind hinweisgebend für die Krankheitsaktivität. ANCA- Kontrollbestimmungen im Verlauf sind hilfreich für die Steuerung der Therapie, da ein Abfall des Titers für eine beginnende Remission und ein Wiederanstieg ggf. für ein Rezidiv oder für eine Therapieresistenz sprechen und dementsprechende Konsequenzen in der Medikation nach sich ziehen können. Ein negativer ANCA- Titer schließt jedoch eine Vaskulitis nicht aus (Gross und Schmitt, 1995). Ferner stützt sich die Diagnose auf die folgenden Klassifikationskriterien des „American College of Rheumatology“ (Leavitt et al., 1990).

ACR- 1990 Klassifikationskriterien der Wegener´schen Granulomatose

1. Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend – hämorrhagisch – purulent);
2. Infiltrationen der Lunge im Röntgenthoraxbild (Rundherde, Kavernen, „fixe“ Infiltrationen);
3. nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie von mehr als 5 dysmorphen Erythrozyten pro Gesichtsfeld, Erythrozytenzylinder);

1. Einleitung

4. histologisch granulomatöse Entzündung (in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär);

Beurteilung: Bei 2 von 4 Kriterien kann die Erkrankung als WG klassifiziert werden, wenn darüber hinaus Zeichen einer Vaskulitis gesichert sind.

- Für das Vollbild der WG (Generalisationsphase) geht man bei Anwendung der ACR-Kriterien [3] von einer Spezifität von 92% und einer Sensitivität von 88% aus.
- Diese Kriterien sind diagnostisch wenig sensitiv für Frühformen (Initialphase).
- Diagnostisch hinweisende Frühsymptome sind z. B. charakterisiert durch die in den o. g. Kriterien unter 1. und 2. genannten Symptome.
- Immunologisch hinweisende Frühsymptome sind die mit der WG assoziierten ANCA; im indirekten Immunfluoreszenztest an alkoholfixierten Granulozyten (über 60% positiv). Ein Sicherungstest ist der Nachweis von Proteinase-3-Autoantikörpern (PR3-ANCA; gemessen im ELISA oder noch sensitiveren Capture-ELISA).

1.4 Pathologie

Die nekrotisierende Form der Vaskulitis betrifft wie o. g. vor allem die Arteriolen, die kleineren Arterien und Venen. In der Nähe der involvierten Gefäße findet man typischerweise im Gewebe palisadenförmige Granulome mit vielkernigen Riesenzellen. Am häufigsten manifestiert sich die nekrotisierende Vaskulitis im Respirationstrakt, in den Nieren und in der Milz. Die Beteiligung des Respirationstraktes ist gekennzeichnet durch eine fokale akute Nekrose in der Mund- und Nasenhöhle, den paranasalen Sinusoiden, Larynx und Trachea, sowie fokalen Läsionen im gesamten Lungenparenchym. Diese Lungenläsionen werden von fibroblastischen Proliferationen, Riesenzellen, lymphozytärem Infiltrat und kavernenartigen Hohlräumen umgeben. Später kommt es zur progredienten Fibrose und Organisation der Läsionen (Haubitz, 1995). Bei der Nierenbiopsie sieht man zwei Formen der renalen Schädigung: bei mildereren Verlaufsformen oder frühen Krankheitsstadien zeigt sich eine akute fokale Proliferation von Endothelzellen mit einer Nekrose in den Glomerula mit Thrombosierung einzelner Kapillarschlingen mit dem Bild einer fokal-segmental nekrotisierenden Glomerulonephritis. Weiter fortgeschrittene Glomerulaschäden sind charakterisiert durch eine diffuse Nekrose, extrakapilläre Proliferation und Halbmondbildung. Immunhistochemisch finden sich keine oder nur minimale Immunglobulin- oder

1. Einleitung

Komplementablagerungen in den nekrotischen Arealen, was zu der Bezeichnung „pauci-immun“ geführt hat (Falk, 1990)².

1.4.1 Der Schädigungsprozess bei ANCA- assoziierter Vaskulitis

Zu Beginn der Erkrankung in der sog. Initialphase sind in > 50% der Fälle keine ANCA- Titer bei den Betroffenen nachweisbar. Im Generalisationsstadium hingegen können diese in > 95% der Fälle nachgewiesen werden, weshalb man davon ausgeht, dass die Antikörper vermutlich im Verlauf der Erkrankung im Rahmen einer aberranten Immunantwort entstehen. Die genaue Ätiologie der ANCA- assoziierten Vaskulitiden ist bisher noch unklar. Die Faktoren und Mechanismen, die eine AAV auslösen und unterhalten, sind bis heute nicht bekannt. Es handelt sich wahrscheinlich um multifaktorielle Krankheitsbilder, die von exogenen und genetischen Faktoren beeinflusst werden. Hieran orientiert sich auch eine der möglichen Theorien wie die ANCA- Zytokin- Sequenztheorie nach Gross et al., welche in Abbildung 1.1 dargestellt wird.

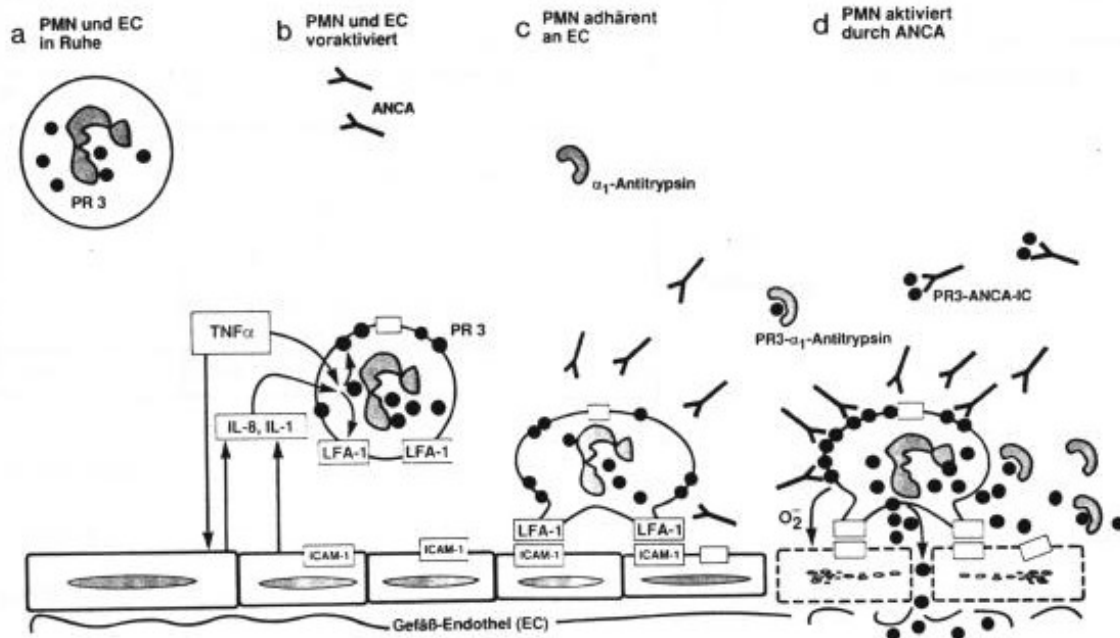


Abbildung 1.1: ANCA- Zytokin- Sequenztheorie (Gross et al., 1993b)

² s. a. Kapitel 2.4

1. Einleitung

Das Autoantigen der c-ANCA- assoziierten Vaskulitis ist die Proteinase 3 (PR3), welche sich in azurophilen Granula der neutophilen Granulozyten und Monozyten befindet. Bei der ANCA- Zytokin- Sequenztheorie geht man davon aus, dass es zunächst zu einer Stimulation der polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) kommt (Gross et al., 1991). Diese erfolgt wie man Abb. 1.1 entnehmen kann, unter anderem durch den Einfluss von Transforming Growth Factor beta (TGF beta), Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF alpha) sowie Interleukin (IL) 1 und 8 (Gross et al., 1991). Durch diese Vorstimulation kommt es zur Translokation der zunächst intragranulären Zielantigene der ANCA (Proteinase3 und Myeloperoxidase) (Charles et al., 1991). Gleichzeitig werden Adhäsionsmoleküle sowohl an den Leukozyten als auch an der Endothelzellmembran exprimiert, so dass die vorstimulierten Granulozyten und Monozyten an die Endothelzellen binden können. Die Translokation macht das Autoantigen auf den Granulozyten und Monozyten für ANCA erreichbar, und durch die Bindung der ANCA werden die vorstimulierten Zellen aktiviert. Ferner kommt es zur Degranulation und Freisetzung von Proteasen. Die aktivierten Granulozyten können Läsionen am Endothel hervorrufen, und die freigesetzten Proteasen können direkt zur Endothelzellschädigung führen (Yoshida und Nagasawa, 1993). Nach Gross et al. entsteht zwischen Granulozyt und Endothelzelle ein Raum, der den nach ANCA- Bindung freigesetzten Proteasen einen Schutz vor den zirkulierenden Antiproteasen gewährt und so die Endothelschädigung ermöglicht (Gross et al., 1993b).

1.5 Therapie

Die Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden richtet sich nach dem jeweiligen Stadium der Erkrankung, indem sich die Patienten jeweils befinden. Folgende Tabelle soll einen grundlegenden Überblick über die Therapeutika geben, die im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

1. Einleitung

	Klinik	Dosis/Applikation
INDUKTIONSTHERAPIE		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Initialphase	2x960 mg/d p.o.
	blande(nicht lebensbedrohend)	0,3 mg/kg/Woche i.v./d p.o.
Cyclophosphamid (tgl.oral)	aktiv	2 mg/kg/d p.o.
("NIH- Standard")		
("FAUCI- Schema")		
Cyclophosphamid	progressiv/	3-5 mg/kg/d p.o.
("NIH intensiviert")	foudroyant	gesteuert an Leukozyten 3-4 T/ μ l
Cyclophosphamid Pulstherapie	aktiv	15-20 mg/kg i.v.
"Austin- Schema"		
Plasmapherese	foudroyant (RPGN)	40-60 mg/kg (4-7x)
ERHALTUNGSTHERAPIE		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Voll/Teilremission	2x960 mg/d p.o.
Methotrexat	Voll/Teilremission	0,3 mg/kg/Woche i.v.
Azathioprin	Voll/Teilremission	2 mg /kg/d p.o.
Leflunomid	Voll/Teilremission	20-40 mg/d p.o.
Cyclosporin A	Voll/Teilremission	3-5 mg /kg/d p.o.
Mycophenolatmofetil	Voll/Teilremission	2 g/d p.o.
Behandlung refraktärer Verläufe		
i.v. Immunglobuline	Refraktär	400 mg/kg i.v. an 5 Tagen
Monokonale AK anti CD4	Refraktär	sequentielle Gabe i.v.
Antithymozytenglobulin	Refraktär	5 mg/kg i.v. 10 Tage
TNF- alpha- Hemmstoffe	Refraktär	Infliximab 3-5 mg /kg i.v. Intervalltherapie
Rituximab	Refraktär	375 mg/m ² /0,5-1g absolut Intervalltherapie
Azathioprin intravenös	Refraktär	
15- Desoxyspergualin	Refraktär	0,5 mg/kg s.c.

Tabelle 1.2: Therapieoptionen ANCA-assoziiierter Vaskulitiden (Schölmerich et al., 2007/08)

1.5.1 Initialphase

Bei mildem Verlauf ist die Gabe von Cotrimoxazol als 2x1 Tablette zu 160 mg Trimethoprim und 800 mg Sulfamethoxazol und ggf. temporär zusätzlich Prednisolon in geringer Dosierung

1. Einleitung

(1 mg/kg/KG/d) indiziert. Bei schwerem Verlauf kann mit Methotrexat 0,2 - 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht (kg/KG/Woche) und vorübergehend höher dosiert mit Prednison behandelt werden (De Groot et al., 1996)

1.5.2 Generalisierte Phase

Der sog. „Goldstandard“ in der Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist das sog. „FAUCI-Schema“ (Fauci et al., 1971, Hoffman et al., 1992), welches sich in der Anwendung nach der Krankheitsaktivität richtet.

Das Konzept des FAUCI- Schemas, syn. National Institutes of Health- Standard (NIH-Standard), umfasst eine Kombinationstherapie von Cyclophosphamid und Kortikosteroiden und ist vor allem für eine Remissionsinduktion bei akuter generalisierter Wegener'scher Granulomatose geeignet.

1.5.2.1 Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist die Erzielung einer Remission, d.h. einer Kontrolle der Symptome und einer Normalisierung der krankhaften Befunde. Nach dem FAUCI- Schema, syn. „NIH-Standard“, handelt es sich in dieser Phase um eine Therapie von Cyclophosphamid (CYC) 2 mg/kg/KG/d oral und Prednison 1 mg/kg/KG/d oral für ca. 6 - 12 Monate (Hoffman et al., 1992; Reinhold- Keller et al., 2000).

Alternativ kann die monatliche intravenöse CYC-Bolustherapie nach Austin angewendet werden, welche weniger myelotoxische Nebenwirkungen aufweist. Die Kortikoiddosis wird nach Besserung der Symptomatik auf möglichst niedrige Dosen, soweit es die Befunde erlauben, reduziert, zunächst unter Fortführung der der CYC – Therapie. Die individuelle CYC- Therapie richtet sich hierbei nach der Nierenfunktion, z. B. gemessen durch das Kreatinin sowie das aktuelle Blutbild und schwankt zwischen einer Dosis von 750 +/- 250 mg/m² oder 15-20 mg/kg/KG i. v. alle 2 Wochen. Bei Ansprechen auf die Therapie und stabilen Laborbefunden wird das Bolusintervall bis auf 4 Wochen verlängert (De Groot et al., 2001).

1. Einleitung

1.5.2.2 Remissionserhaltende Therapie

Nach Eintreten einer Remission nach ca. 6-12 monatiger Behandlung nach FAUCI ist ein Übergang auf eine weniger aggressive Behandlung möglich. Hierzu ist ebenso die CYC-Infusionsbolustherapie nach dem „Austin-Schema“ geeignet. Außerdem ist nach 3 - 6 Monaten CYC- Therapie bei eingetretener Remission ein Ersatz mit einem remissionserhaltendem Medikament wie Azathioprin (1-2 mg/d p. o.) oder Methotrexat (0,3 mg/kg/KG i. v./Woche) möglich (Langford et al., 1999; Reinhold- Keller et al., 2000). Die Prednisolondosis wird in Abhängigkeit von Klinik und Entzündungsparametern langsam reduziert. 6 Monate nach Beginn sollte die Dosis 5-10 mg/d im Idealfall nicht überschreiten. Zur Prävention einer nasalen Besiedlung mit Staphylokokkus aureus wird Cotrimoxazol gegeben, wodurch 80% der Patienten in Remission bleiben (Langford et al., 1999). Für die Dauer der Erhaltungstherapie gibt es aktuell noch keine gesicherten Empfehlungen (Gross und Mössner, 2009; Lapraik et al., 2007; Hoffman et al., 1992; Jayne et al., 2003).

1.5.2.3 Behandlung therapierefraktärer Verläufe

Bei Patienten mit schwerster Organbeteiligung und drohendem Organversagen oder einer Therapieresistenz der o.g. Regelmedikation nach FAUCI kommen Intensivierungen der CYC Behandlung in Betracht, z. B. eine passagere Erhöhung auf intravenöse Gaben von 2-4 mg/kg/KG/d. Auch die Steroiddosis kann auf eine intravenöse Gabe von 1 g/d erhöht werden.

1.5.2.4 Weitere Therapieansätze

Bei anhaltendem therapierefraktärem Verlauf können neben der Standardtherapie nach FAUCI auch hochdosiert intravenös Immunglobuline (2 g/kg/KG über 3 bis 5 Tage) appliziert werden (Gross 1996).

Bereits Anwendung fanden außerdem Therapien mit TNF-alpha- Blockern wie z. B. Infliximab (3-5 mg/kg/KG i. v.) im Intervall, wobei nach aktueller Studienlage die Wirksamkeit zu bezweifeln bleibt (Booth et al., 2004; Scheinfeld 2004; Keane et al., 2001). Außerdem wurde mit CD20-Antikörpern wie Rituximab (375 mg/m²/Woche) im Intervall therapiert sowie

1. Einleitung

mit Mycophenolatmofetil (2 g/d p. o.). Cyclosporin A (3-5 mg/kg/KG/d) wird zur Remissionserhaltung eingesetzt vor allem bei Patienten mit Zytopenien. Ferner werden Plasmaseparationen durchgeführt, was in Kapitel 2.5.2 näher erläutert wird.

1.5.3 Maßnahmen vor/ während der CYC- Behandlung

Eine umfassende Aufklärung jedes einzelnen Patienten über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen der immunsuppressiven Therapie sowie notwendige Maßnahmen vor und während der Therapie ist obligat (Reinhold- Keller und Herlyn, 2001). Hierzu gehören:

- Hormoneller Gonadenschutz bei Patienten im reproduktionsfähigen Alter durch z.B. Gonadotropine bei der Frau und Spermaasservierung beim Mann; sichere Verhütung
- Regelmäßige Blutbildkontrollen (erhöhte Gefahr der Knochenmarkaplasie und der Leukopenie)
- Ausreichender Blasenschutz gegen toxische CYC- Metaboliten zur Prophylaxe gegen hämorrhagische Zystitis und Blasenkarzinom: gute Hydrierung, Uromitexan (MESNA)³
- Morgendliche Einnahme
- Kumulativdosis des CYC monitorieren (Erhöhtes Risiko für Malignome wie Lymphome, Hautneoplasien und Urothel- Karzinome bei Kumulativdosis > 20 g CYC im Laufe der gesamten Behandlung)
- Ausreichende Patientenschulungen und-Seminare

³ s. Kapitel 2.5.1

1. Einleitung

1.6 Prognose

Die Ziele der medikamentösen Therapie der ANCA -assoziierten Vaskulitis sind das Erreichen einer Remission und die Verhinderung eines Rezidivs. Ohne Therapie führt die Erkrankung über das Entstehen einer rapid-progressiven Glomerulonephritis (RPGN) binnen ca. 6 Monaten zum Tod (Hoffman et al., 1992).

Unter der Standardtherapie nach FAUCI ist bei ca. 80% der Patienten nach ca. 6 bis maximal 12 Monaten eine Vollremission erreicht. 90% der Patienten erreichen eine Teilremission mit ausgeprägter Besserung der Symptomatik. Bei ca. 50% der Patienten mit einer Remission kommt es zu einem Rezidiv. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ergibt sich bei Lungen -oder Nierenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Nach Erreichen einer Teil- bzw. Vollremission ist ein Wechsel auf eine weniger aggressive remissionserhaltende Therapie möglich, wobei sich die Low- dose- Methotrexat Behandlung bei normaler bzw. wiederhergestellter Nierenfunktion als gut verträgliche Medikation behauptet hat (De Groot et al., 1998; Langford et al., 1999). Hauptkomplikationen unter der Cyclophosphamid-Behandlung sind das Auftreten einer Leukozytopenie mit erhöhter Infektanfälligkeit sowie einer Thrombozytopenie mit erhöhtem Blutungsrisiko. Ebenso häufig kommt es zu Anämien mit Abfall des Hämoglobins von mehr als 2 g/100ml gegenüber dem Ausgangswert. Ferner kann es zu therapiebedingter Zystitis kommen, die Veränderungen an der Harnblase wie z.B. ein Blasenwandödem, suburotheliale Blutungen aber auch interstitielle Entzündungen mit Fibrose und evtl. Blasenwandstarre hervorrufen kann (www.gifte.de). In seltenen Fällen kam es zu hämorrhagischen Zystitis mit Todesfolge. Dieses Risiko wird durch o. g. Verabreichung von MESNA und guter Hydratation der Patienten gesenkt. Auch besteht bei der CYC-Behandlung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Zweittumoren, hier insbesondere für die Entwicklung von Harnwegskarzinomen sowie für myelodysplastische Veränderungen, die in eine akute myeloische Leukämie übergehen können. Weitere Komplikationen der Therapie sind sowohl bei der CYC- Therapie aber auch z.B. bei der Gabe von Methotrexat das Auftreten von Leberfunktionsstörungen mit entsprechend erhöhten Laborwerten.

Weiterhin sind die Komplikationen unter der langfristigen Kortikosteroidbehandlung zu beachten. Hierbei sind Auswirkungen auf das Endokrinum nicht unerheblich wie z. B. Störungen der Glukosetoleranz bis hin zur Entwicklung eines Diabetes mellitus. Mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem auch Nierenfunktionsstörungen mit Entwicklung eines arteriellen Hypertonus, Hemmung der Funktion der Thrombozyten und daher eine gestörte Gerinnung sowie weitere Blutbildveränderungen. Außerdem kann es zur erhöhten Infektanfälligkeit sowie der Entwicklung einer Osteoporose kommen (www.rheuma-liga.de). Bei einer längerfristigen Behandlung kann sich das Bild eines Cushing-Syndroms zeigen,

1. Einleitung

was sich neben den aufgeführten Punkten unter anderem mit Symptomen wie Myopathien, Knochennekrosen, Striae rubrae, Fettumverteilung mit Bildung eines „Stiernackens“, Petechien, Ödemen und „Vollmondgesicht“ äußern kann. Auch kann es zu massiven Elektrolytentgleisungen, Entwicklung eines Glaukoms oder eines Grauen Stars kommen.

1.7 Fragestellung

Trotz wesentlicher Fortschritte in der Diagnostik und Therapie haben Patienten mit einer AAV weiterhin eine relativ schlechte Prognose. Mortalität und Morbidität sind hierbei zum einen durch die Aktivität der Krankheit, zum anderen aber wesentlich auch durch Nebenwirkungen der Therapie bedingt. Aufgrund des systemischen Charakters fortgeschrittener Erkrankungsstadien sind die klinischen Manifestationen vielfältig, so dass Patienten mit ANCA- positiver Vaskulitis in verschiedenen Fachgebieten der Medizin vorstellig werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollen die klinischen Verläufe von Patienten mit führender renaler Beteiligung näher analysiert und dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurden die Krankenakten von Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis, die in der Zeit von Dezember 2006 bis Dezember 2009 in der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus- Kiel (Direktor Prof. Dr. med. Kunzendorf) betreut wurden, systematisch ausgewertet. Neben biografischen Merkmalen wurden vor allem klinische Parameter sowie die eingesetzten Therapien erfasst. Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Methoden analysiert und dargestellt. Durch den Vergleich mit publizierten Ergebnissen aus der Literatur wurden eigene Behandlungsergebnisse kritisch überprüft. Von den Ergebnissen sind Rückschlüsse auf die Prognose und Behandlungsqualität in einem relativ gut definierten Patientenkollektiv zu erwarten, die Einfluss auf das zukünftige Patientenmanagement haben könnten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, offene, nicht randomisierte single-center Studie. Alle Patienten waren vor Behandlungsbeginn mit der Weitergabe ihrer Daten zwecks Forschungsarbeiten einverstanden und unterschrieben hierfür eine Patientenaufklärung sowie einen Behandlungsvertrag. Die Studie wurde unter Berücksichtigung der Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Patienten

2.2.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden die Daten von 27 Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis im Beobachtungszeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2009 erfasst, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel in der Nephrologischen Klinik behandelt und mittels Vorscreening aus den Krankenakten ermittelt wurden. Es handelt sich bei diesen Patienten um 7 Frauen (26%) und 20 Männer (74%). Der Median des Lebensalters beträgt bei den Frauen 64 Jahre und bei den Männern 62 Jahre. Alle Patienten sind Bürger der Bundesrepublik Deutschland ohne Migrationshintergrund. Dabei handelt es sich um Patienten, die im o. g. Zeitraum stationär behandelt wurden, bereits einmal oder mehrfach bezüglich dieser Erkrankung behandelt worden sind oder sich aktuell in regelmäßigen zeitlichen Abständen in der nephrologischen Ambulanz der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zur Nachsorge vorstellten. Die Studie beruht auf der Dokumentation der klinischen Krankenakten der jeweiligen Patienten, einer ausführlichen Anamneseerhebung, der körperlichen Untersuchung sowie laborchemischen Kontrollen des Blutes und Untersuchungen des Urins mittels apparativer Zusatzdiagnostik und Histologie. Außerdem erfolgte eine genaue Dokumentation von Art, Anzahl und Dosierung der eingenommenen studienrelevanten Medikamente sowie der relevanten Begleitmedikation. Tabelle 1 (Anhang 1) bietet einen Gesamtüberblick über die einzelnen Patienten.

2. Patienten und Methoden

2.2.2 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung der an der Studie teilnehmenden Patienten erfolgte je nach Krankheitsaktivität des Einzelnen. Zu Beginn der Therapie bei Erstdiagnose wurden die Patienten stationär engmaschig mittels regelmäßiger Blutentnahmen kontrolliert. Ambulant behandelte Patienten wurden an einem vereinbarten Tag in regelmäßigen Abständen in die nephrologische Ambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel einbestellt. Bei einem Zustand der Remission sowie Beschwerdefreiheit von Seiten des Patienten genügten hierbei Kontrollen in Abständen von 3 Monaten, wohingegen nach Einleiten einer Therapie in der Induktionsphase Abstände von 2 - 4 Wochen nötig waren. Wichtige Kontroll- und – Verlaufsparmter waren neben für diese Studie sehr relevanten ANCA- Titer- Verläufen außerdem Werte für Hb, Leukozyten und Thrombozyten sowie Kreatininwerte und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Auch wurden im Verlauf stets Urinkontrollen durchgeführt. Die gesamten erhobenen Patientendaten wurden sorgfältig in den jeweiligen Krankenakten dokumentiert und ausgewertet. Anhand der Nachbeobachtung konnten vor allem das Auftreten und die Häufigkeit von Infekten, Rezidiven und Remissionen sowie unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst werden. Je nach Ergebnis der Nachbeobachtung konnte dann individuell das weitere Procedere mit dem Patienten besprochen werden.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in das Untersuchungskollektiv dieser Studie aufgenommen zu werden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden:

- Alter über 18 Jahren
- Vorliegen der Patienteneinwilligung gemäß Behandlungsvertrag
- Medikamentöse Therapie hauptsächlich basierend auf Cyclophosphamid und Prednisolon
- Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster (cANCA) mit dem Zielantigen Proteinase 3 (PR3-ANCA) oder ANCA mit einer perinukleären Fluoreszenz (pANCA) mit dem Zielantigen Myeloperoxidase (MPO-ANCA) außerhalb des Referenzbereichs
- Aktueller oder anamnestisch positiver Histologiebefund mit nekrotisierenden Granulomen im perivaskulären Gewebe (granulomatöse Vaskulitis). In der Histologie des Nierenbiopsates findet sich in den meisten Fällen eine rapid- progressive,

2. Patienten und Methoden

segmental-fokale, pauci-immune Glomerulonephritis (RPGN), im fortgeschrittenen Stadium mit Halbmondbildung

Für die Studie existierten keine relevanten Ausschlusskriterien.

2.3 Diagnostik

Nach Diagnosestellung einer ANCA- assoziierten Vaskulitis wurde an den am häufigsten befallenen Organen standardmäßig ein Screening durchgeführt. Hierfür fanden folgende Untersuchungen ihre Anwendung:

Labordiagnostik

Es erfolgte eine umfangreiche Labordiagnostik nach Blutentnahme. Hierfür wurde an den entweder aktuell stationär liegenden oder an einem vereinbarten Tag in die nephrologische Ambulanz einbestellten Patienten in nüchternem Zustand Blut abgenommen. Es erfolgten die Entnahmen von Blutproben mithilfe einer 2,6 ml Vollblut EDTA- Monovette (Sarstedt, Deutschland) sowie einer 2,9 ml Vollblut Koagulation- Monovette, die vollständig befüllt wurden. Die blutgefüllten Monovetten wurden anschließend zügig ins Zentrallabor befördert und weiterverarbeitet. Relevant für die vorliegende Studie waren vor allem: CRP, Kreatininwerte, Elektrolyte, Hb- Wert, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Außerdem erfolgte die Entnahme einer Blutprobe mittels einer 4,9 ml Serum- Monovette. Die Serum- Monovetten wurden im Institut für Immunologie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Kabelitz) bezüglich der für diese Studie relevanten Antikörper gegen anti-neutrophile cytoplasmatische Antigene (c- und p-ANCA) sowie anti-nukleäre Antikörper (ANA) untersucht. Ferner erfolgte dort die Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4 im Serum.

Urinsediment

Die Untersuchung des Urinsediments wurde durchgeführt zur Stuserhebung und diente ferner den Verlaufskontrollen. Für die Untersuchung des Urins gibt es mehrere Verfahren. Zunächst wird ein **Urinstatus** mit einem Teststreifen (Urinstix) erhoben, der in einen Urinbecher getaucht wird. Die Auswertung erfolgt durch das Ablesen des Farbumschlags der Indikatorfarbe. Hiermit erfolgt eine einfache Bestimmung von pH, Leukozyten, Nitrit, Protein (Albumin), Ketonkörpern, Glukose, Hämoglobin und Bilirubin. Anschließend erfolgt die

2. Patienten und Methoden

Bestimmung des **Urinsediments** durch Zentrifugation des Urins. Hierbei werden die festen Bestandteile mikroskopisch untersucht. Hinweisgebend für ein aktives Urinsediment bei Patienten mit einer Vaskulitis können beispielsweise folgende Befunde des Urins sein:

Nachweis einer Hämaturie (> 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld), einer Proteinurie sowie einer Zylindrurie. Bei der Zylindrurie differenziert man zwischen physiologischen hyalinen (Eiweiß-) Zylindern, die auch bei Gesunden z.B. nach körperlicher Anstrengung nachgewiesen werden können, sowie pathologischen Erythrozyten- und Leukozytenzylindern. Die Proteinurie kann mittels Urinstix bei einem Wert > 30 mg/dl (V.a. Albumin) nachgewiesen werden, wobei es unter anderem spezielle Teststreifen gibt, die auch eine Mikroalbuminurie (< 30 mg/dl) erfassen können. Zur genaueren Abklärung wird meistens ein **24 Stunden- Sammel- Urin** analysiert und eine **Elektrophorese** durchgeführt, um diagnostische Rückschlüsse gewinnen zu können. Vor allem beim nephrotischen Syndrom, gelegentlich jedoch auch bei Patienten mit einer ANCA- assoziierten Vaskulitis findet man eine „große“ Proteinurie mit Werten > 3500 mg/d im 24 Stunden- Sammel- Urin. Mittels o. g. Elektrophorese lässt sich die Herkunft der Proteine wie z.B. glomerulär oder tubulär unterscheiden. Finden sich außerdem dysmorphe Erythrozyten (Akantozysten) im Sediment, erhärtet sich der Verdacht für eine glomeruläre Schädigung. Von einem nephritischen Syndrom spricht man, wenn sich bei den Patienten vor allem eine Oligo- bis Anurie zeigt. Meist kommt es zu einem rapiden Kreatinin-Anstieg. Auch kann es zu einer Hämaturie kommen. Sekundär kann diese klassische Symptomatik auch von einer Proteinurie begleitet werden. Häufig fallen die Patienten außerdem mit einer arteriellen Hypertonie, Ödemen und sog. Flankenschmerzen auf. Zu Vervollständigung einer Urindiagnostik gehört zuletzt auch das Anlegen einer **Urinkultur**, wo ein spezieller Nährboden mit Urin beimpft wird. Man bestimmt hiermit die Keimzahl, um z. B. eine Bakteriurie nachzuweisen. Diese liegt bei einem Nachweis von > 10⁵ Kolonie bildenden Einheiten pro ml (KBE/ml) vor (Kass'sche Zahl).

Elektrokardiogramm (EKG)

Diese Untersuchung diente der Stuserhebung bei Diagnosestellung und wurde zwecks Verlaufskontrollen durchgeführt.

HNO-ärztliche und Ophthalmologische Untersuchungen

Zur gründlichen Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis gehörte in dieser durchgeführten Studie zur Stuserhebung bei Diagnosestellung auch immer ein HNO-ärztliches sowie ophthalmologisches Konsil. Für die HNO- ärztliche Untersuchung wurden die Patienten in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel (Direktorin: Prof. Dr. P. Ambrosch)

2. Patienten und Methoden

vorgestellt. Durchgeführt wurden hier z.B. eine endonasale Spiegelung sowie eine Audiometrie. Große Bedeutung in der Diagnostik des Morbus Wegener gewinnt die HNO-ärztlichen Untersuchung dadurch, dass in über 80% der Fälle die ersten Symptome der Erkrankung im Kopf-Hals- Bereich auftreten. Typische Befunde sind z.B. Epistaxis, nasale Obstruktionen mit Hyp- oder Anosomien sowie fötide, teilweise auch eitrig Rhinorrhoe. Die Spiegelung zeigt meist gerötete, eitrig belegte und stark verborkte Schleimhautbefunde. Viele Patienten entwickeln aufgrund einer Scheidewandnekrose eine Sattelnase, oder es kommt zum Befall der Nasennebenhöhlen oder der Tränenwege. Weitere klassische Befunde sind Mastoiditis, Innenohrschwerhörigkeit, Heiserkeit und Stridor sowie Gehörgangsnekrosen. In seltenen Fällen kann es auch zu einer subglottischen Stenose kommen, so dass die Patienten tracheotomiert werden müssen.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel (Direktor: Univ.- Prof. Dr. J. Roider). Zu einer Mitbeteiligung von Auge und Orbita kann es in ca. 28-58% der Patienten mit Morbus Wegener kommen. Typische Befunde sind hierbei das Entstehen von Orbitagranulomen als ernste ophthalmologische Komplikation, da es häufig in Folge dieser zu Kompression des Nervus opticus kommen kann mit Folge der Erblindung. Weitere häufige augenärztliche Befunde sind unter anderem das Entstehen eines Exophthalmus, Keratitis, Papillenödeme mit evtl. folgender Optikusatrophy. Außerdem kommt es oftmals zu Obstruktion abführender Tränenwege, nekrotisierender Skleritis, Uveitis und Arteriolenverengungen und – verschlüssen.

Sonografie der Nieren

Die Nierenultraschalluntersuchung ist der Goldstandard bei der Untersuchung von Patienten mit nephrologischer Fragestellung. Hierbei geht es um eine Statusbestimmung der Organe vor Behandlung sowie auch zum Zwecke der Verlaufskontrollen. Hierbei werden die Nieren im Idealfall in Rückenlage und in Inspirationsstellung des Patienten dargestellt. Jede Niere wird im Längs- und im Querschnitt dargestellt. Es erfolgt die Bestimmung der Organgrößen, der Organform und die Darstellung des Parenchymmusters, welches sich im Normalfall homogen echoarm darstellt. Auffallende Raumforderungen mit z. B. nicht glatt begrenzten Rändern müssen computertomografisch abgeklärt werden. In den betroffenen Organen kann es zu pathologischen Veränderungen der Gefäße mit Veränderungen der Gefäßwand kommen. Folge hiervon sind Infarkte und Mikroaneurysmen, die zu einem erheblichen Parenchymschaden führen können. Die Nieren sind im akuten Stadium oftmals vergrößert. Pathologische Untersuchungen zeigen deutliche Petechien sowie thrombosierte Arterien und

2. Patienten und Methoden

Papillennekrosen auf der Schnittfläche. Im chronischen Stadium bei Patienten mit einer Vaskulitis sind die Nieren verkleinert und aufgrund von Infarktfolgen grob gebuckelt.

Herzecho

Aufgrund einer krankheitsbedingt möglichen kardialen Beteiligung wurde bei einigen Patienten eine Echokardiografie des Herzens durchgeführt, um Herzform, Herzmuskel und Bewegungsabläufe von Herzwänden und Herzklappen darzustellen. Außerdem erfolgten hiermit Messungen von Herzbinnenräumen, Herzwanddicken und Klappenöffnungsflächen. Für diese Untersuchung wurden die Patienten in der Kardiologie und Angiologie, Klinik für Innere Medizin III, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. Norbert Frey) vorgestellt. Bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis sind das Auftreten einer Perikarditis oder Endokarditis nicht selten, so auch eine evtl. Pankarditis. Bei einem Verdacht auf Klappenveränderungen wurde die Echografie am Herzen auch nicht selten transösophageal durchgeführt, womit Vegetationen an den Klappen genauer darzustellen sind.

CT oder MRT des Schädels

Bei V. a. Befall des ZNS wurde eine Bildgebung des Gehirns meistens mit intravenöser Kontrastmittel-Applikation notwendig. Diese wurden in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. Heller) durchgeführt. Hierbei zeigen sich bei Befall entzündliche Granulome sowie raumfordernde Läsionen z. B. retrobulbäre Granulome.

Röntgen- Thorax und Röntgen der Nasennebenhöhlen:

Es wurde bei allen Patienten ein Röntgenbild des Thorax angefertigt, um einen Lungenbefall ausschließen oder nachweisen zu können. Auch wurden die Nasennebenhöhlen per Röntgenaufnahme dargestellt. Hier gaben jeweils Verschattungen, Verdickung des Gewebes, Knochendestruktionen in den Nebenhöhlen sowie Infiltrationen und Kavernen in der Lunge Hinweise auf die Erkrankung.

Computertomografie (CT) - Scan des Thorax:

Dieses Verfahren fand Anwendung, um Granulome, Kavernen und Narben innerhalb des Lungengewebes zu differenzieren. Der CT- Scan wurde in den meisten Fällen bei auffälligem Röntgen- Thoraxbefund ergänzend durchgeführt. Für eine bessere Differenzierung wurde dabei die Untersuchung in den meisten Fällen mit einer intravenösen Kontrastmittelapplikation durchgeführt.

2. Patienten und Methoden

Bronchoskopie:

Zur Abklärung auffälliger Bildbefunde und zur Unterscheidung zwischen opportunistischer Infektion und Aktivität der Vaskulitis wurde eine bronchoalveoläre Lavage mit Entnahme von Biopsaten durchgeführt.

2.4 Biopsie

Zur definitiven Diagnosesicherung wurden die Patienten an verschiedenen Organen biopsiert. Dabei handelt es sich um Biopsieentnahmen aus pathologisch verändertem Gewebe z.B. aus der Lunge, der Nasenschleimhaut und den Nieren. Bei der Auswahl des Biopsieortes wurden bildgebende Verfahren wie die Sonografie der Nieren genutzt und dadurch auf eine möglichst geringe Traumatisierung geachtet. Anhand der sonografischen Bestimmung des Biopsieentnahmeortes wurde das Biopsat mittels Stanzbiopsie in Lokalanästhesie in der Nephrologischen Klinik unter sterilen Verhältnissen perkutan aus der Niere entnommen. Die Gewebeproben der Lunge wurden mittels Bronchoskopie in der Ambulanz für Pneumologie, I. Medizinische Klinik, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. S. Schreiber) entnommen. Die Gewebeproben wurden anschließend zur speziellen Färbung und histopathologischen Untersuchung ins Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Röcken) geschickt. Gefärbt wurde in der Histologie anhand der Hämatoxylin- Eosin-Färbung (HE) sowie der PAS- Färbung (Abk. für engl. Periodic Acid- Schiff reaction). Gelegentlich wurden auch die Trichromfärbung sowie die Silberfärbung angewandt.

Charakteristische Veränderungen, die für einen positiven Befund der Biopsate und damit für das Vorliegen einer rapid- progressiven Glomerulonephritis sprechen, sind im Lichtmikroskop zu erkennende nekrotisierte Gefäße sowie eine intra- oder extrakapilläre Proliferation mit evtl. Halbmondbildung und teilweise potentiell reversiblen tubulointerstitiellem Begleitschaden. Die Halbmondbildung ist dadurch gekennzeichnet, dass es zu einer Ruptur der Basalmembran (Silberfärbung) kommt mit folgender Fibrinexsudation in den sog. Bowman'schen Raum. Außerdem zeigen sich eine Proliferation durch Parietalzellen und Makrophagen (Halbmond) sowie segmentale Schlingennekrosen (Trichromfärbung). Diese Veränderungen werden histologisch als „pauci-immun“ bezeichnet, da nur wenige bis gar keine Immunglobulin- oder Komplementablagerungen in glomerulären Läsionen sowohl in der Immunhistologie als auch in der Elektronenmikroskopie gefunden werden.

2. Patienten und Methoden

ELISA und Immunfluoreszenz zum Nachweis von cANCA und pANCA

Der Nachweis von cANCA oder pANCA erfolgte im indirekten Immunfluoreszenztest auf äthanol- und formaldehydfixierten humanen neutrophilen Granulozyten. Die Immunfluoreszenz ist ein diagnostisches Verfahren aus dem Bereich der Immunhistochemie, in der für ANCA ein charakteristisches Muster beschrieben werden kann. Die folgende Abbildung 2.1 soll das Testprinzip der indirekten Immunfluoreszenz veranschaulichen, indem es primär zur Verdünnung der auf Objektträgern fixierten humanen neutrophilen Granulozyten der Patientenproben kommt, um eine spezifische Bindung der verschiedenen ANCA zu ermöglichen. Bei positiven ANCA- Befund binden Antikörper an die neutrophilen Antigene. Nicht- spezifische Antikörper werden durch eine „Waschung“ entfernt. Das übrige Substrat wird mit einem anti- Human-IgG, welches an Fluoreszein konjugiert ist, inkubiert. Positiv ist das Ergebnis, wenn sich ein stabiler Komplex im Immunfluoreszenzmikroskop darstellt, welcher aus an humane ANCA gebundenen Anti- Human-Fluoreszenz- Antikörpern besteht. Positiv ist das Ergebnis für cANCA bei deutlicher granulär-zytoplasmatischer Verfärbung der neutrophilen Granulozyten mit einem konsistenten, fleckigen Verfärbungsmuster des Zytoplasmas, oft mit einer Konzentration der Verfärbung zwischen den Lappen des Zellkerns. Findet man pANCA, zeigt sich eine glatte oder homogene Verfärbung des mehrlappigen Kerns, oft mit peripherer Verfärbung des Kern-Lappens auf äthanol-fixierten Neutrophilen. ANCA, die gegen andere Antigene wie z.B. Laktoferrin, Lysozym, Kathepsin G oder Elastase gerichtet sind, zeigen eine atypische Färbung und weisen keine spezifische Krankheitsassoziation auf.

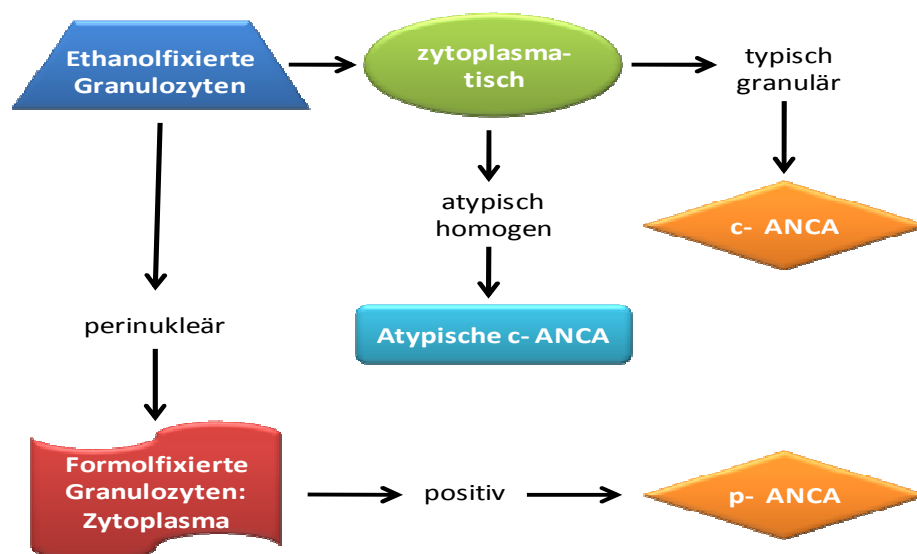


Abbildung 2.1: Testprinzip indirekte Immunfluoreszenz (viomecum)

2. Patienten und Methoden

Damit dient die Immunfluoreszenz als primärer Suchtest und zur initialen Differenzierung zwischen den verschiedenen ANCA. Ihr folgt ein monospezifischer ELISA als Differenzierungstest. **ELISA** steht als Abkürzung für **Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay**. Testprinzip bei der ELISA- Technik ist die Antigen- Antikörper- Reaktion. Hierbei wird auf Antikörper gegen Myeloperoxidase (MPO), wogegen pANCA gerichtet sind und Proteinase3 (PR3), gegen die sich cANCA richtet, getestet. Die ELISA- Methode erbringt einen quantitativen Nachweis für Antikörper gegen Proteinase3 und Myeloperoxidase.

Das Ergebnis wird zunächst anhand der o. g. indirekten Immunfluoreszenz anhand von verdünnten Patientenseren beurteilt, wobei ein positives Ergebnis semiquantitativ in Form von Titerstufen angegeben wird z. B. 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 etc. Anschließend erfolgt anhand der ELISA- Methode die quantitative Bestimmung, wobei die Titerhöhe in relativen Einheiten pro ml (RE/ml) angegeben wird. Der Referenzbereich liegt bei der Immunfluoreszenzmethode < 1:20 und bei der ELISA- Methode bei < 5 RE/ml.

2.5 Therapeutika

2.5.1 Pharmaka

Bei den in dieser Studie verwendeten Medikamenten handelte es sich ausschließlich um solche Substanzen, die in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen waren. Dabei handelte es sich um folgende Präparate:

Für eine Remissionsinduktion:

- Gabe von Cyclophosphamid (CYC) 1-2 mg oral pro Kilogramm Körpergewicht am Tag (kg/KG/d) bzw. CP 500 - 1000 mg/m² intravenös (i. v.) als Bolus alle 14 bis 21 Tage bis 1 Jahr nach Remissionseintritt.
- Gabe von Methylprednisolon 1 g/d i. v. über 3 Tage oder Prednisolon 1 mg/kg KG/d oral über 6 Wochen. Bei Remissionseintritt Reduktion um 2,5 mg alle 10 Tage bis 20 mg/d, danach langsamere Reduktion.

Alternativ:

- Gabe von Methotrexat (MTX) 15 – 25 mg/Woche bzw. 0,3 mg/kg/Woche i. v. und Prednisolon 1 mg/kg KG/d oral für 6 bis 12 Monate.
- Gabe von Azathioprin 1 - 2 mg/kg/KG/d oral.

2. Patienten und Methoden

Für eine Erhaltungstherapie:

- Austausch von CYC gegen MTX 15 – 25 mg/Woche oder Azathioprin 1- 2 mg/kg/KG/d oral
- Gabe von Steroiden

Die Dosis der Medikamente sowie die Art der Einnahme, d.h. oral vs. i.v. waren abhängig vom jeweiligen Stadium der Erkrankung des einzelnen Patienten.

Begleitmedikation:

1. Prophylaxe einer evtl. Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) mit :
 - Pentamidin 300 mg zur Inhalation je nach Dauer der o. g. immunsuppressiven Therapie alle 4 Wochen bis zu 6 Monate danach oder
 - Cotrimoxazol (Trimetoprim/Sulfamethohexal) 80/400 mg 3 Tage pro Woche für 4 bis 6 Monate
2. Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D 800 IE/d und Kalzium 1000 mg/d in Form von Kombinationspräparaten
3. Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis mit **Mesna** (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) nach folgendem Schema:

20% der CYC- Dosis in Gramm i.v. als Vorlauf sowie nach 4 Stunden und nach 8 Stunden oder

20% der CYC- Dosis in Gramm i.v. als Vorlauf und 40% in Gramm per oral nach 2 Stunden und nach 6 Stunden.
4. Bei Therapie mit MTX Substitution mit Folsäure 5 mg täglich
5. Bei einer Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) oder zur Prophylaxe einer z.B. durch dieses Virus bedingten Pneumonie i. v. Therapie mit Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir möglich, wobei Ersteres auch als Valganciclovir p. o. appliziert werden kann.

Komedikation

Eine Komedikation mit Antihypertensiva, Lipidsenkern, Diuretika etc. ist in einer Tabelle im Ergebnisteil gesondert aufgeführt.

2. Patienten und Methoden

2.5.2 Plasmaseparation

Die Plasmaseparation fand als therapeutische Maßnahme bei 11 von insgesamt 27 Patienten Anwendung. Indikation hierfür war eine drohende Organgefährdung z. B. in Form einer schweren renalen Beteiligung mit Dialysepflichtigkeit sowie gleichzeitig erhöhten Kreatininwerten > 5 mg/dl bei rasch progredientem Krankheitsverlauf trotz adäquater Immunsuppression. Bei diesem Verfahren kommt es zu einer Abfiltration des patienteneigenen Plasmas, welches aber gleichzeitig durch eine Substitutionslösung, die 2,5% bis 5% Humanalbumin oder Frischplasma erhält, ersetzt wird. Dieses Verfahren dient zur Elimination der im Blut zirkulierenden Antikörper. Auf eine genauere Beschreibung einer Plasmaseparation soll in dieser Studie nicht näher eingegangen werden (Kuhlmann et al., 2008).

2.5.3 Dialyse

Die Dialyse als wichtigstes Nierenersatzverfahren fand in dieser Studie ebenfalls häufige Anwendung, da sich viele Patienten mit einem akuten oder chronischen Nierenversagen präsentierten. Die vorher und nachher gemessenen Parameter wie Elektrolyte, insbesondere Kalium und Phosphat sowie harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin dienten der Stuserhebung vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufsbeobachtung. Relevant für den Krankheitsverlauf und für diese Studie war außerdem ein durch die immunsuppressive Therapie möglicherweise erreichter Verzicht auf die Dialyse (Kleophas, 2000).

2.6 Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen und Darstellungen wurde mit dem Programm Microsoft Office 2007 gearbeitet. Die Angabe des Lageparameters erfolgte als Median. Zur Berechnung der einzelnen Zahlenwerte wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2007 verwendet. Anhand des genannten Programms konnten die für den Ergebnisteil relevanten Tabellen und Abbildungen wie z. B. die Kaplan- Meier – Plots erstellt werden. Hierbei wird die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs in einem bestimmten Beobachtungszeitraum dargestellt.

3. Ergebnisse

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

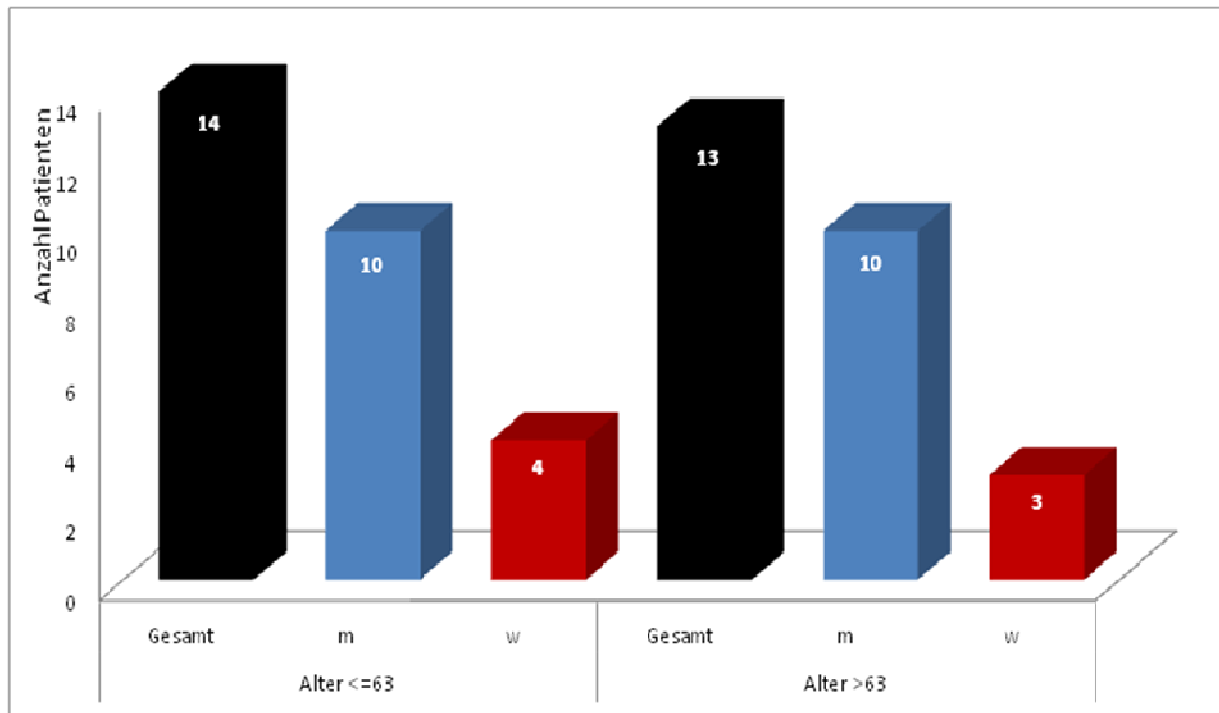


Abbildung 3.1: Alter- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Abbildung 3.1 soll einen demographischen Überblick über die Patienten mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis geben, die aufgrund dieser Erkrankung in dem Beobachtungszeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2009 an der Nephrologischen Klinik des Universitätsklinikums in Kiel behandelt wurden. Unter insgesamt 27 Patienten befanden sich 7 Frauen und 20 Männer. Diese Gruppe von 27 Patienten ist je nach Alter zum Beginn der Studie zwei Untergruppen zugeordnet worden. Eine Gruppe ist die der über 63 Jährigen (Alter > 63), die andere die der unter 63 Jährigen (Alter ≤ 63). Dies wird detaillierter in Tabelle 3.1 veranschaulicht. Der jüngste Patient ist bei Diagnosestellung 38 Jahre alt und der Älteste 83 Jahre. Die Abbildung veranschaulicht ebenso die Geschlechtsverteilung in beiden Untergruppen. In der Gruppe der über 63 Jährigen sind 3 Frauen und 10 Männer mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis, in der Gruppe der unter 63 Jährigen befinden sich 4 Frauen und 10 Männer. Bei den insgesamt 27 Patienten handelte es sich bei 14 um eine Erstdiagnose im Beobachtungszeitraum.

3. Ergebnisse

Patientenkollektiv	Alter > 63	Alter ≤ 63
Anzahl an Patienten	13	14
Alter	74 (64-83)	56 (38-63)
Erkrankung (WG:MPA)	10:03	06:08
Geschlecht (W:M)	03:10	04:10
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl)	2,95 -+ 2,14	4,14 -+ 1,93

Tabelle 3.1: Klinische Charakteristika

Organbeteiligung	Alter > 63	Alter ≤ 63
Nierenbeteiligung	13	14
alleinige Nierenbeteiligung	1	0
Lunge	11	10
HNO	7	7
Auge	4	4
Haut	2	3
Gelenke	7	8
Periphere Neuropathie	4	6
Kardiovaskuläre Komorbidität	10	6

Tabelle 3.2: Organbeteiligung beider Gruppen

Tabelle 3.2 veranschaulicht die Organbeteiligung der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen. Auffallend ist, dass in beiden Altersgruppen eine Beteiligung der Lunge, des Hals- Nasen- Ohren- Bereichs sowie der Gelenke sehr hoch ist. Auch weisen 16 der 27 Patienten eine kardiovaskuläre Komorbidität auf.

Insgesamt zeigten 18 von 27 Patienten (67%) mehrere Organbeteiligungen, wobei 9 dieser 18 Patienten (50%) einen Befall von 2 Organen zeigten. Ein kombinierter Befall der Nieren sowie des HNO- Trakts war bei 7 dieser 9 Patienten (78%) der Fall. Alle 27 Patienten zeigten einen Befall der Niere (100%). Da es sich in dieser Arbeit um das Krankheitsbild der ANCA-

3. Ergebnisse

assozierten Vaskulitis handelt, ist außerdem zu erwähnen, dass bei allen 27 Patienten (100%) positive ANCA- Werte gemessen wurden. Bei 15 von 27 Patienten (56%) handelte es sich dabei um c- ANCA- und bei 9 Patienten (33%) um p- ANCA- Befunde. 3 Patienten wiesen beide ANCA Subtypen auf. Bei 24 Patienten wurden die Befunde mittels Biopsien, die entweder in der Nephrologischen Klinik des Universitätsklinikums Kiel entnommen wurden (s. Kapitel 2.6) oder aus Voraufenthalten in anderen Kliniken stammen, validiert. Bei 3 Patienten lagen keine Biopsien vor. Bei diesen Patienten fiel die Erstdiagnose nicht in den Beobachtungszeitraum und wurde vor dem Jahr 2000 gestellt.

Begleitmedikation	Anzahl Patienten
Schleifendiuretika	5
Calcium- Antagonist	2
AT1- Rezeptorblocker	8
ACE- Hemmer	12
Betablocker	6
Protonenpumpeninhibitor	9
Lipidsenker	6

Tabelle 3.3: Begleitmedikation der Patienten

Neben der in dieser Studie relevanten Medikation mit Cyclophosphamid, Methotrexat sowie Steroiden, erhielten die Patienten außerdem eine Komedikation, unter anderem mit Antihypertensiva bei einer hohen kardiovaskulären Komorbidiät. Diese ist in Tabelle 3.3 dokumentiert.

3.2 Nierenfunktion

Eine Beteiligung der Niere lag bei 27 von 27 Patienten (100 %) vor. Gemessen wurde die Funktion der Niere durch das Serumkreatinin. 14 der insgesamt 27 (52%) Patienten wurden dialysiert.

Bei allen 27 Patienten konnte der Kreatininwert vor der eingeleiteten Induktionstherapie ermittelt werden. Der Median lag zu diesem Zeitpunkt bei 3,2 mg/dl, wobei der höchste

3. Ergebnisse

gemessene Kreatininwert bei 9,17 mg/dl und der Niedrigste bei 1,02 mg/dl lagen, was man der Abbildung 3.2 in dem Boxplot vor Therapie an der dargestellten Spannweite entnehmen kann.

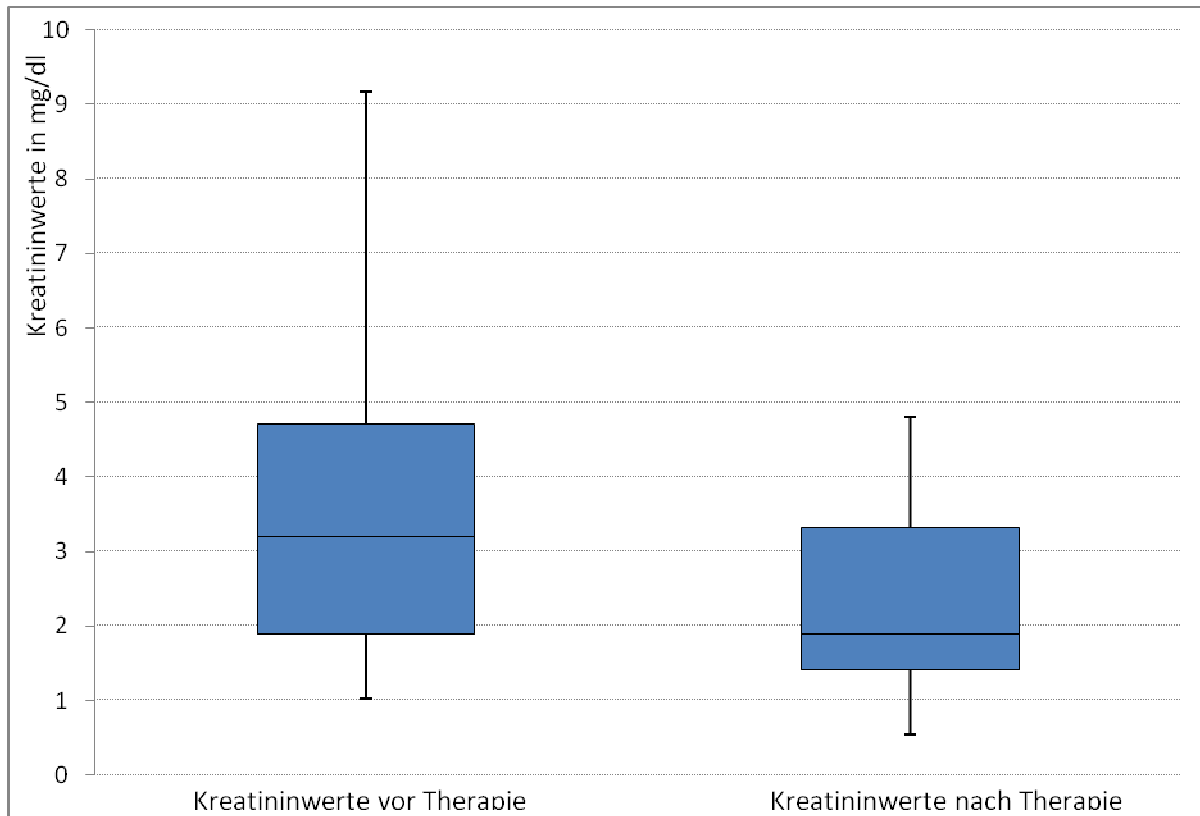


Abbildung 3.2: Boxplot der Verteilung der Kreatininwerte nach Induktionstherapie

Betrachtet man die Kreatininwerte vor Induktion liegen 25% der Werte unter 1,9 mg/dl, was das untere Quartil des Boxplot zeigt. 75% der Werte liegen unter 4,8 mg/dl (oberes Quartil). Aufgrund der Definition des Medians liegen vor der Therapie 50% der Patienten mit ihrem Kreatininwert über dem Median von 3,2 mg/dl und 50% darunter. Unter der Induktionstherapie kommt es zu einer deutlichen Verschiebung der Werte, was man im Vergleich der beiden Plots erkennt. Die Spannweite nimmt ab, der höchste gemessene Kreatininwert liegt nach Induktion bei 4,8 mg/dl und der Niedrigste bei 0,5 mg/dl. 25% der Werte (unteres Quartil) liegen nach Induktion unter 1,4 mg/dl und 75% der Werte unter 3,3 mg/dl (oberes Quartil). Der Median liegt jetzt bei 1,8 mg/dl.

Die folgende Abbildung 3.3 zeigt ferner, ob ein linearer Zusammenhang der Kreatininwerte vor und nach der Induktionstherapie, gemessen als Median, besteht. Zur Veranschaulichung trägt man die gemessenen Werte (Ausprägungen), der Merkmale **X** und **Y**, als Punktwolke in ein Koordinatensystem ein, aus denen eine Regressionsgrade resultiert. Aus der Punktwolke

3. Ergebnisse

erkennt man einen leichten linearen Zusammenhang der Kreatininwerte vor und nach Induktionstherapie, welche die eingezeichnete Gerade verdeutlicht und was der berechnete Korrelationskoeffizient $R = 0,55$ (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,3023$) ebenso belegt.

Bei insgesamt 25 von 27 Patienten fällt der Kreatininwert nach der Induktionstherapie deutlich ab, d.h. sie profitieren von der Therapie und es kommt zu einer Besserung ihrer Nierenfunktion. Bei 2 von 27 Patienten ist dies nicht der Fall, bei ihnen steigt der Wert. Lässt man diese beiden Werte als „Ausreißer“ außen vor, lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich eine deutliche Verbesserung der Kreatininwerte durch die Induktionstherapie zeigt, welche in dieser Abbildung in Form eines linearen Zusammenhangs bestätigt wird.

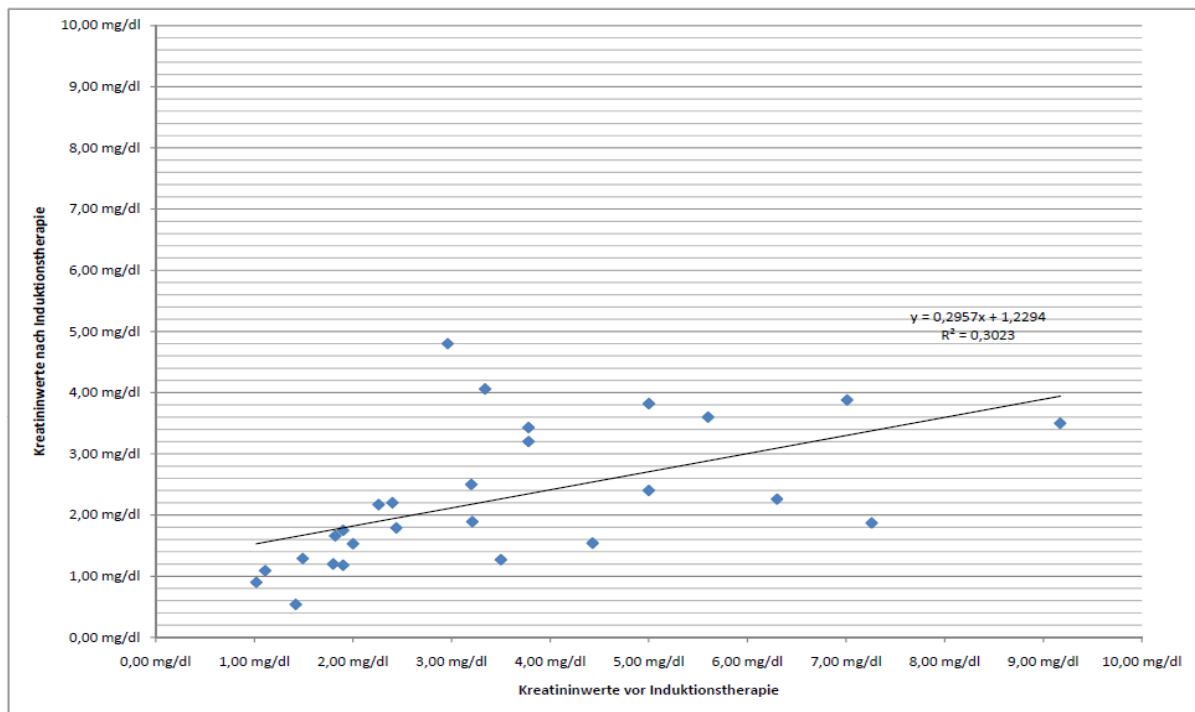


Abbildung 3.3: Streudiagramm Kreatininwerte vor und nach Induktionstherapie

3.2.1 Kreatininwerte unter Berücksichtigung des Alters vor und nach Therapie

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kreatininwerte vor und nach Therapie im Vergleich, diesmal in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten. Erneut werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, ihrem Alter entsprechend in die Gruppe der über und unter 63 Jährigen. Die Kreatininwerte der Gruppen werden vor und nach Induktionstherapie gegenübergestellt und verglichen. Abbildung 3.4 zeigt die jeweiligen Kreatininwerte der einzelnen Gruppen gemessen als Median vor und nach der Therapie. Die Gruppe der ≤ 63 Jährigen hat vor der

3. Ergebnisse

Induktionstherapie einen Kreatininwert, gemessen als Median, von 1,95 mg/dl, der nach der Therapie auf einen Wert von 1,54 mg/dl fällt. Hier ist ein geringer Erfolg zu verzeichnen. In der Gruppe der > 63 Jährigen jedoch, ist ein größerer Therapieerfolg zu ersehen. Hier fällt der Median der Kreatininwerte in der Gruppe von 3,78 mg/dl auf 2,50 mg/dl.

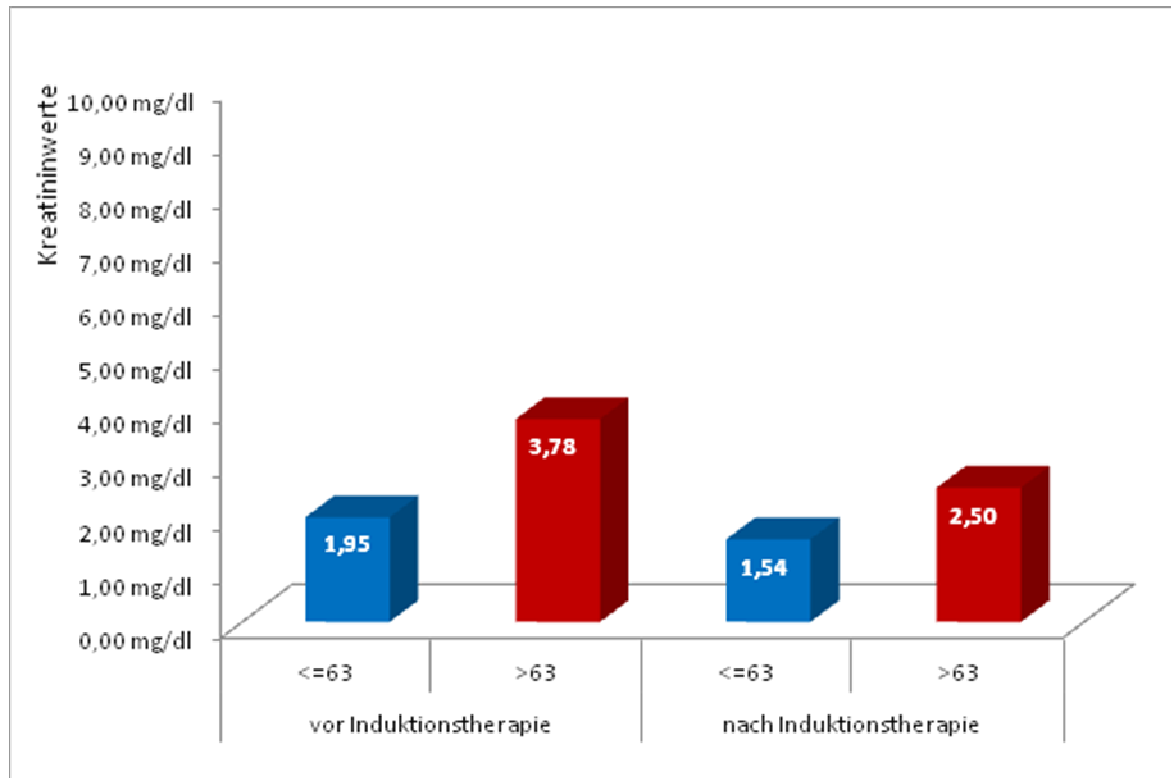


Abbildung 3.4: Änderung des Medians der Kreatininwerte

In Abbildung 3.5 ist der Median eine feste Konstante von 3,2 mg in beiden Altersgruppen und man sieht die prozentuale Verteilung der Kreatininwerte vor der Therapie. Die Gruppen sind demnach erneut aufgeteilt worden in Patienten mit einem Kreatininwert unter und über dem Median von 3,2 mg/dl liegend. In der Gruppe Patienten über 63 Jahre lagen ca. 62% der Gruppe mit ihren Kreatininwerten über dem Median. In der Gruppe der jüngeren Patienten sind es nur 36%, dafür liegen ca. 64% hier unter dem Median.

Abbildung 3.6 zeigt den Zustand der Nierenfunktion der Patienten nach der Therapie. In der Gruppe der > 63 Jährigen ist ein deutlicher Erfolg der Therapie zu vermerken, wie auch in der Gruppe der ≤ 63 Jährigen. Nach der Therapie kommt es in der Gruppe der > 63 Jährigen mit einem Kreatininwert > 3,2 mg /dl zu einer Senkung von zuvor 62% auf ca. 39% und .in der Gruppe der ≤ 63 Jährigen steigt der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Kreatininwert < 3,2 mg /dl von zuvor 65% auf 85%. Inwiefern die neben der medikamentösen

3. Ergebnisse

Therapie in Einzelfällen durchgeführte Dialyse bzw. Plasmaseparation Einfluss auf diese Ergebnisse haben, wird in Kapitel 3.7 präsentiert.

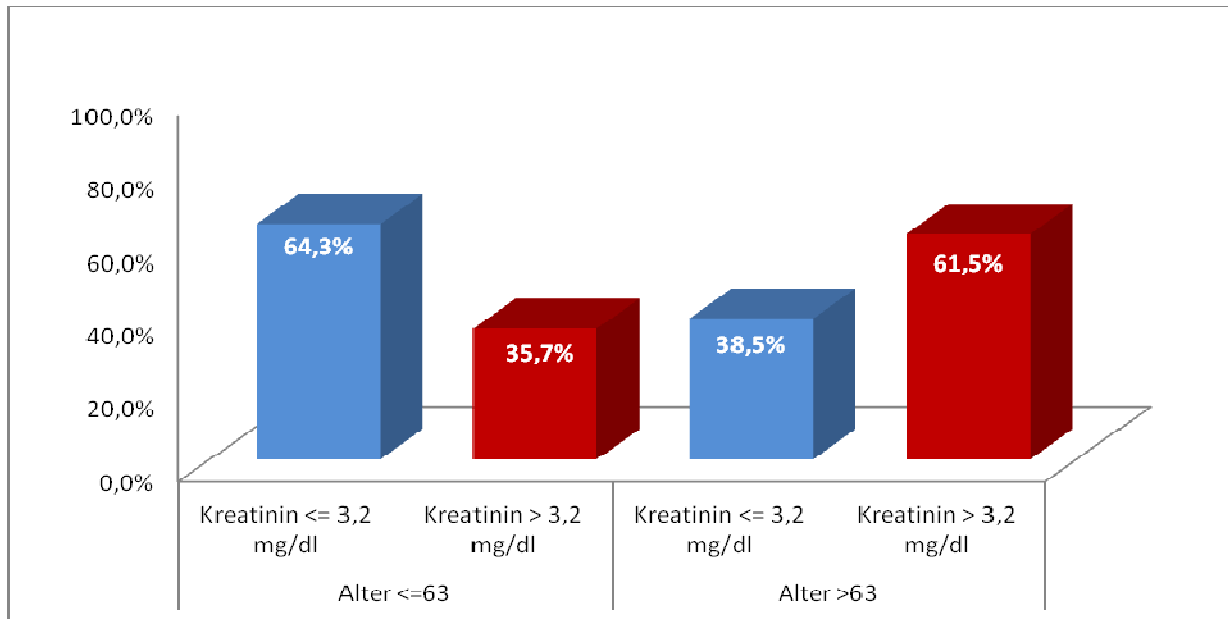


Abbildung 3.5: Prozentuale Verteilung der Kreatininwerte vor der Induktionstherapie in Abhängigkeit der Altersgruppe

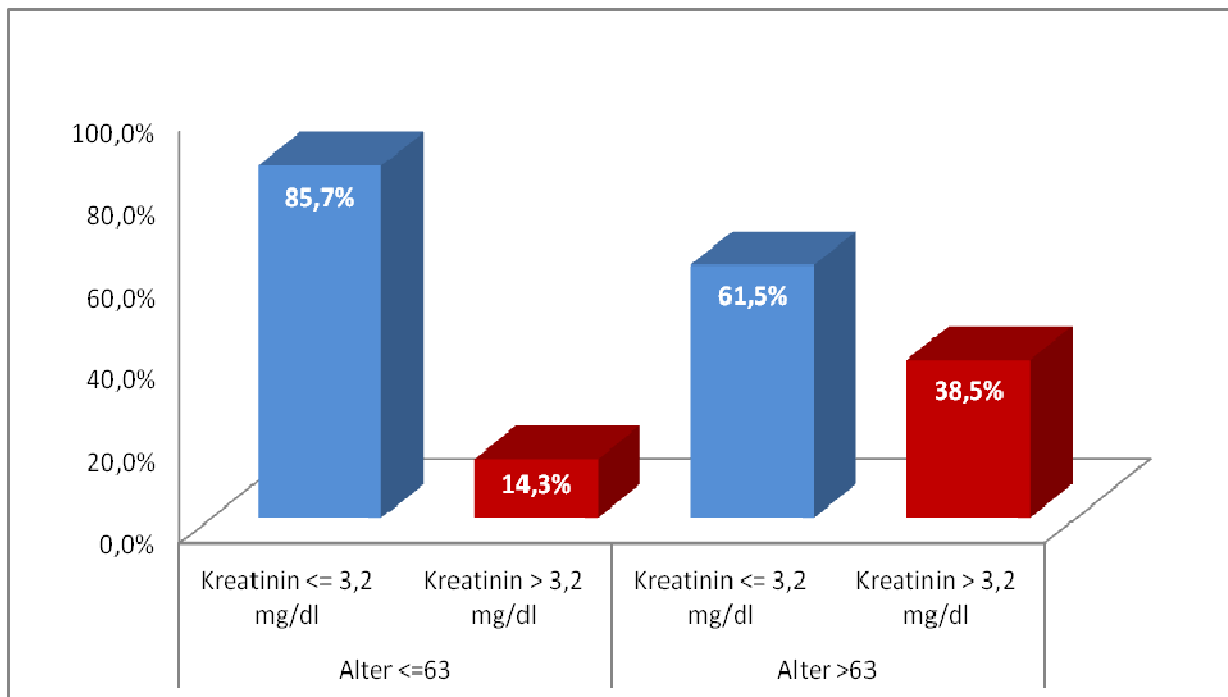


Abbildung 3.6: Prozentuale Verteilung der Kreatininwerte nach der Induktionstherapie in Abhängigkeit der Altersgruppe

3. Ergebnisse

3.3 Komplikationen in Abhängigkeit von Alter und Nierenfunktion

Von großer Bedeutung war in der hier durchgeführten Studie die Untersuchung des Patientenkollektivs nach dem Auftreten von Komplikationen, welche nach verschiedenen Untergruppen definiert wurden. Die Patienten wurden hierfür zunächst erneut in zwei Altersgruppen aufgeteilt. Als leichte Infektionen wurde Solche definiert, die einer ambulanten bzw. nicht länger als einer Woche dauernden stationären Behandlung bedurften. Schwere Infektionen wurden als Solche festgelegt, die dementsprechend länger als eine Woche stationär behandelt werden mussten. Welche einzelnen Krankheitsbilder die einzelnen Gruppen umfassen, wird im Kapitel Infektionen (s.3.6.1) detaillierter erläutert. Außerdem wurden die beiden Patientenkollektive nach der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen wie intensivpflichtigen Erkrankungen, Rezidiven sowie Todesfällen miteinander verglichen. Folgende Abbildung 3.7 soll einen Gesamtüberblick geben.

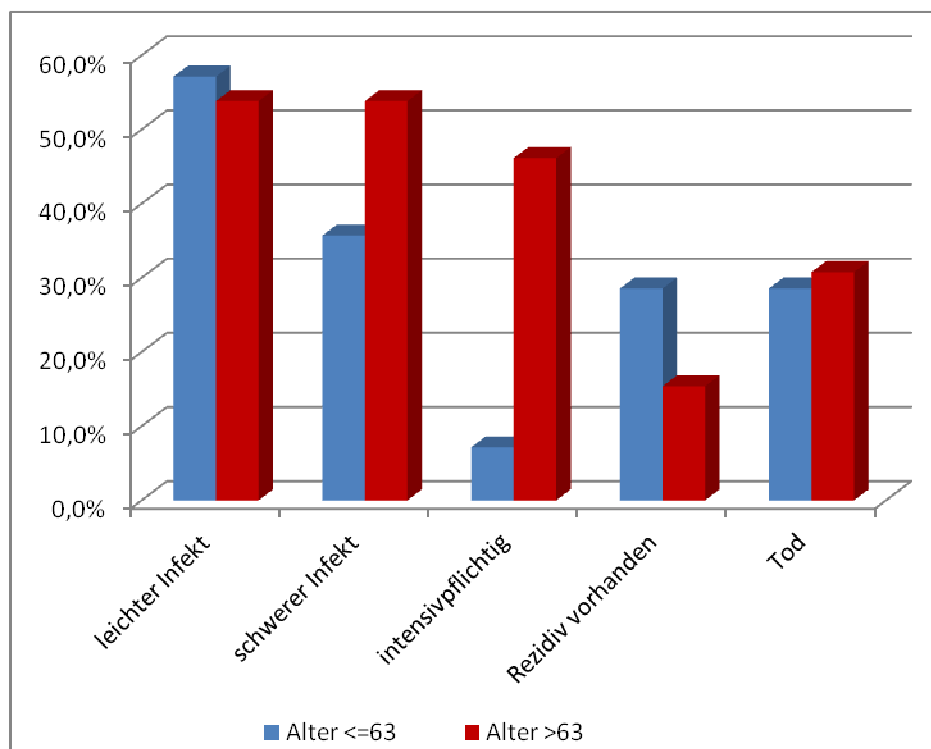


Abbildung 3.7: Häufigkeitsverteilung der Komplikationen in der jeweiligen Gruppe

Es wird deutlich, dass in der Gruppe der > 63 Jährigen die Tendenz schwere und intensivpflichtige Infekte unter der Therapie zu entwickeln, anstieg. Auch die Anzahl der Todesfälle ist mit 30,8% in dieser Altersgruppe höher. Die Abbildung zeigt die Verteilung des

3. Ergebnisse

Vorkommens leichter Infekte in der Gruppe der größer 63 Jährigen und in der Gruppe der \leq 63 Jährigen. Es fällt auf, dass in der Gruppe der unter 63 Jährigen das Vorkommen von leichten Infektionen mit ca. 57% häufiger ist. Beim Betrachten der schweren Infektionen je Altersgruppe wird deutlich, dass im Gegensatz zu den leichten Infektionen in der Gruppe der $>$ 63 Jährigen das Auftreten schwerer Infektionen deutlich überwiegt. Während in der Gruppe der \leq 63 Jährigen schwere Infektionen mit einer Häufigkeit von ca. 36% vorkommen, sind es in der Gruppe der $>$ 63 Jährigen ca. 54%. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten einerseits und der Intensivpflichtigkeit unter der Therapie andererseits, ist auch hier ein deutlicher Unterschied in den beiden Altersgruppen festzuhalten. In der Gruppe der $>$ 63 Jährigen ist ein Auftreten von intensivpflichtigen Infekten mit einer Häufigkeit von ca. 46% zu vermerken. In der Gruppe der \leq 63 Jährigen kommt es nur zu fast 7% zu einem Intensivaufenthalt. Das Auftreten von jeweils 4 Todesfällen in beiden Gruppen hat daher nur eine geringe signifikante Aussagekraft über einen Zusammenhang mit dem Alter der Patienten, wobei festzuhalten ist, dass ca. 30% der Patienten der Gesamtgruppe versterben.

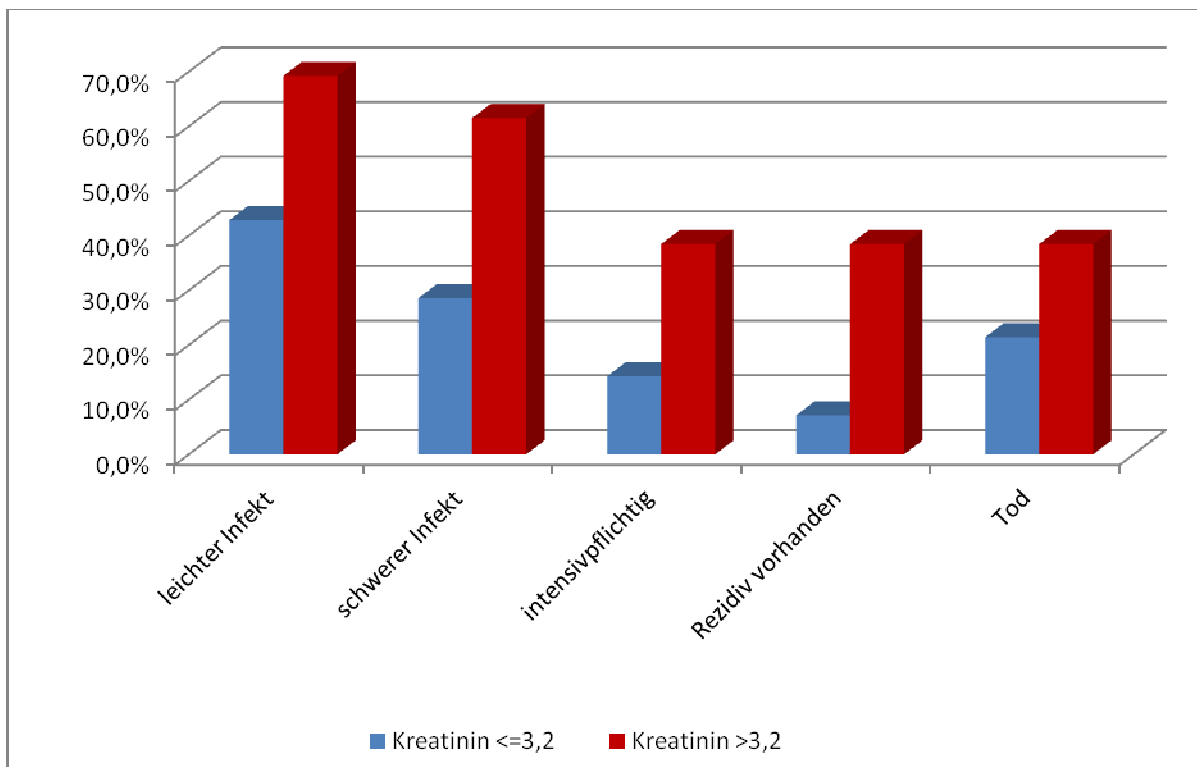


Abbildung 3.8: Komplikationen in Abhängigkeit der Kreatininwerte

Bei dem Auftreten von Komplikationen fand neben dem Alter auch die Nierenfunktion Berücksichtigung. Hierbei wurde das Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang mit den Kreatininwerten verglichen, was in Abbildung 3.8 veranschaulicht wird. Zunächst wird auch hier ein Gesamtbild der Patienten in Abhängigkeit von einzelnen Komplikationen wie

3. Ergebnisse

leichten und schweren Infektionen, Intensivpflichtigkeit sowie das Auftreten von Rezidiven und Todesfällen dargestellt. Die Abbildung lässt das Alter der Patienten unberücksichtigt und konzentriert sich nur auf die Kreatininwerte. Hier wird als Orientierungswert erneut der Median von 3,2 mg/dl gewählt, so dass zwei Gruppen zustande kommen, die über und unter dem Median liegen. Deutlich wird sofort, dass in der Gruppe der Patienten mit einem Kreatininwert über 3,2 mg/dl als Median das Auftreten von Ereignissen häufiger ist. Somit besteht ein relevanter Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und dem Auftreten von Infektionen. Die Patienten, die eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion haben, demnach also die Gruppe mit einem Kreatininwert über 3,2 mg/dl, sind anfälliger für das Auftreten von Infektionen. Die Rezidivhäufigkeit beträgt hier 39%, wobei es in der Gruppe mit einem Kreatininwert unter 3,2 mg/dl nur 7% sind. Auch Intensivpflichtigkeit der Patienten sowie das Auftreten von Todesfällen sind in der Gruppe mit der schlechteren Nierenfunktion häufiger vertreten.

3.4 Therapie und Rezidive

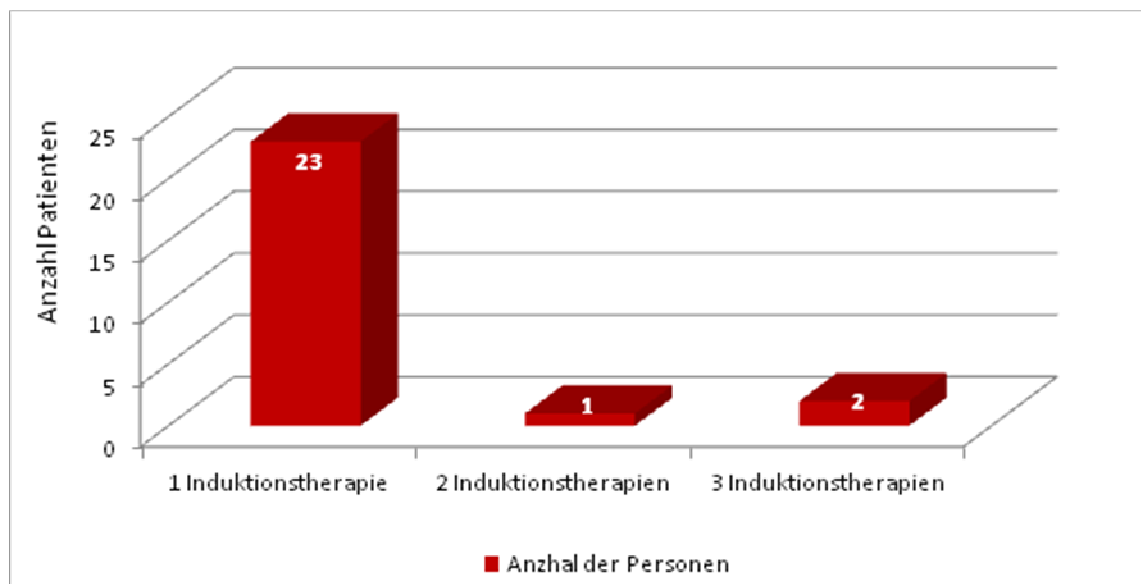


Abbildung 3.9: Verteilung benötigter Induktionstherapien

Das grundsätzliche Therapieprinzip des Morbus Wegener wurde bereits im Kapitel „Therapieformen des Morbus Wegener“ erläutert, deshalb wird hier nicht erneut darauf eingegangen. Die obige Abbildung soll veranschaulichen, wie viele Induktionstherapien bei erneuter Krankheitsaktivität nötig waren. Es wird jedoch deutlich, dass die Mehrzahl der

3. Ergebnisse

Patienten mit nur einer Induktionstherapie in Remission gingen, nämlich 23 von insgesamt 27 Patienten. Ein Patient bekam 2 Induktionstherapien und immerhin 3 Patienten bekamen 3 Induktionstherapien aufgrund einer erneuten Krankheitsaktivität.

Das Auftreten von Rezidiven war dementsprechend nicht so häufig, insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum zu 7 Rezidiven, wobei diese auf 4 Patienten zu verteilen sind. Alle 3 Patienten hatten jeweils 3 Rezidive mit unterschiedlicher Organmanifestation. Auffallend bei allen 3 Patienten war jeweils immer ein Rezidiv, welches sich mit einer nasalen Aktivität bemerkbar machte, z. B. durch Granulomentwicklung. Außerdem kam es zu Rezidiven, die durch Augenbeteiligung, Lungenbeteiligung und als Granulome im Wangenbereich auffällig wurden.

3.5 Orale und intravenöse Cyclophosphamid- Therapie

Bei fast allen der insgesamt 27 Patienten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die verabreichten Medikamente mit entzündungshemmenden und immunsuppressiven Eigenschaften auf. Vor allem hat die durch Cyclophosphamid verursachte Hypoplasie der drei Blutzellreihen sowohl bei der oralen als auch bei der intravenösen Therapie Vorrang. Im Vordergrund steht die Leukopenie, der klinisch größte Aufmerksamkeit in Form von regelmäßigen Blutbildkontrollen unter der Therapie geschenkt wird, aber auch die Anämie und Thrombozytopenie. Durch die Abnahme der Leukozytenzahl kommt es bei den meisten Patienten zur erhöhten Infektanfälligkeit. Ein statistisch aussagefähiger Vergleich zwischen den beiden Therapieformen war aufgrund der starken ungleichmäßigen Verteilung der Therapieformen auf die 27 Patienten nicht möglich, aber eine Beschreibung der Ereignisse in den jeweiligen Gruppen. Von insgesamt 27 Patienten wurden 19 (70%) per oral mit Cyclophosphamid behandelt und nur 8 (30%) Patienten intravenös. Die folgenden Abbildungen zeigen die Gegenüberstellung der beiden Therapieformen, dementsprechend wurden die 27 Patienten auch in zwei Gruppenarme aufgeteilt. Kein Patient erhielt beide Therapien. Der Abbildung 3.10 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der oralen und intravenösen Therapieform in Gegenüberstellung zu entnehmen.

3. Ergebnisse

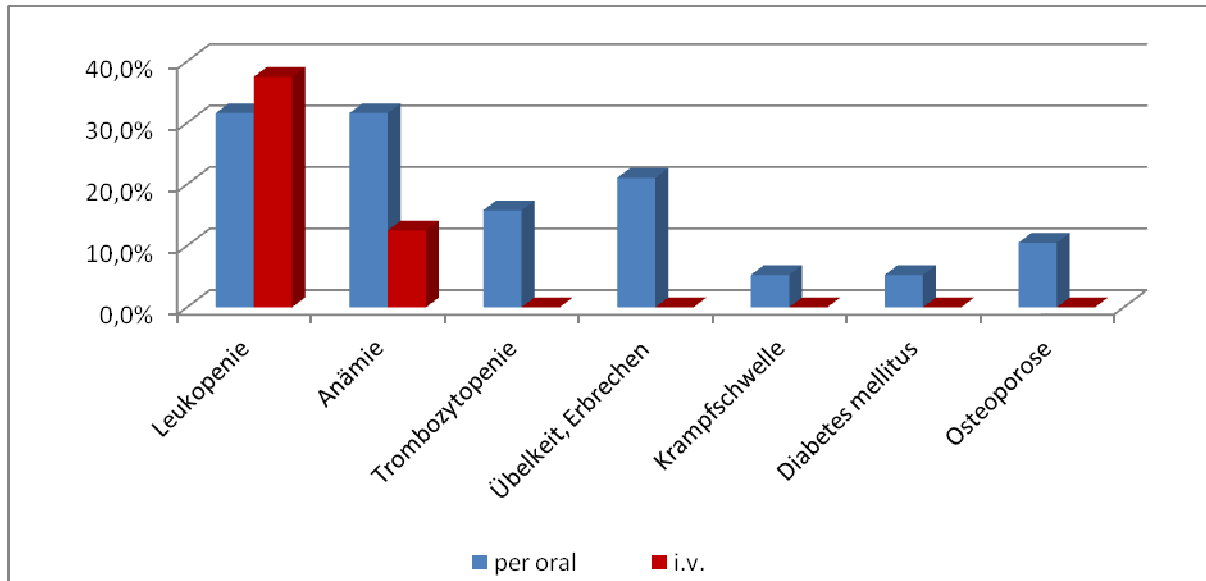


Abbildung 3.10: Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der beiden Therapieformen

Bei einem Vergleich zwischen 8 zu 19 Patienten bleibt das Ergebnis in der statistischen Signifikanz fraglich. Die intravenöse Therapie, die nach den hier verwendeten zahlreichen Literaturangaben mit weniger Nebenwirkungen einhergeht, schneidet im Hinblick auf die Entwicklung einer Leukopenie schlechter ab. 37,5% der intravenös behandelten Patienten entwickelt eine Leukopenie, wobei es bei den oral behandelten Patienten ca. 32% sind. Nebenwirkungen wie Entwicklung eines Diabetes mellitus, Anämie, Thrombozytopenie sowie Übelkeit und Erbrechen treten jedoch gehäuft bei den oral behandelten Patienten auf.

Vergleich der Gruppen	Per oral	i. v.
Anzahl der Personen	19	8
leichte Infekte	57,90%	37,50%
schwere Infekte	42,10%	37,50%
Rezidive	21,10%	12,50%
Intensiv	26,30%	25,00%
Tod	26,30%	37,50%

Tabelle 3.4: Prozentuale Verteilung der Ereignisse

3. Ergebnisse

Die obige Tabelle 3.4 stellt folgende Ereignisse dar, die bei beiden Therapieformen aufgetreten sind. Aufgeführt sind das Auftreten von leichten und schweren Infekten, Rezidiven, intensivmedizinischen Ereignissen und das Auftreten von Todesfällen im Vergleich zwischen der per oralen und der intravenösen Therapieoption.

Es wird deutlich, dass das Auftreten sowohl von leichten Infektionen mit einer Verteilung von ca. 58% sowie auch von schweren Infektionen mit ca. 42% in der Gruppe der per oral behandelten Patienten häufiger vorkommt. Auch die Frequenz der Rezidive sowie der intensivpflichtigen medizinischen Behandlungen ist in der per oral behandelten Gruppe häufiger. Auffällig ist, dass das Auftreten des Todes als Ereignis bei den intravenös behandelten Patienten vermehrt vertreten ist. In 37,5% kam es in der intravenös behandelten Gruppe zum Todesfall und in ca. 26% bei den oral behandelten Patienten.

Daraus wird ersichtlich, dass es eher bei per oral behandelten Patienten zu Komplikationen kommt. Aber auch zu diesem Ergebnis bleibt zu sagen, dass die statistische Aussagefähigkeit bei so einer ungleichmäßigen Gegenüberstellung zu bezweifeln ist. Das Ergebnis liefert lediglich eine Beschreibung über die Situation der Patienten mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis, die an der Universitätsklinik Kiel behandelt wurden.

3.6 Folgen der Medikation

3.6.1 Infektionen

Wie bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der eingesetzten Medikamente oben schon erwähnt wurde, steht an erster Stelle des Cyclophosphamids die Leukopenie, die bei der Mehrzahl der Patienten zu Infektionen führen kann. Die folgende Abbildung 3.11 gibt einen Gesamteindruck über die Art von Infektionen wieder. Dabei wurden die gesamten Infektionen, die während der Behandlungsperiode jemals bei den Patienten aufgetreten sind in 3 Hauptgruppen unterteilt: leichte Infekte, schwere Infekte und intensivpflichtige Infekte. Welche Art von Infekten in welche Kategorie fällt, zeigt die hiernach folgende Abbildung 3.12 deutlicher.

3. Ergebnisse

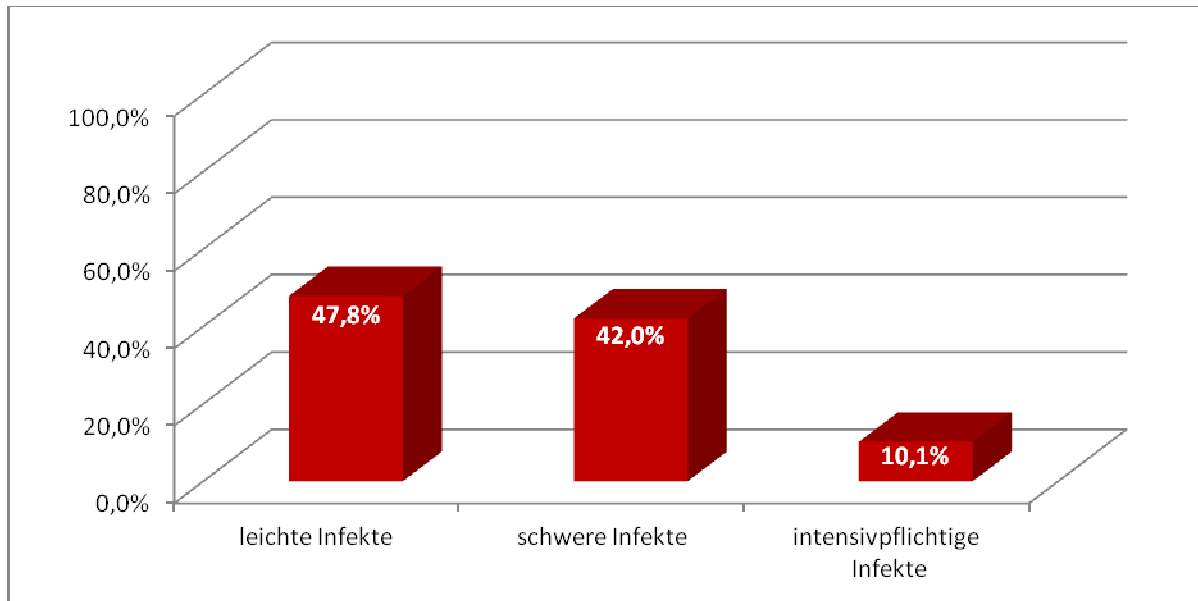


Abbildung 3.11: Prozentuale Aufteilung der einzelnen Infektkategorien

Wie oben schon erwähnt erfolgte die Einteilung in die einzelnen Gruppen nach der Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus. Die Kategorie „leichte Infektionen“ bilden die Patienten, die entweder ambulant oder maximal eine Woche stationär behandelt wurden. In die Kategorie „schwere Infektionen“ fallen die Patienten, die mehr als eine Woche stationär behandelt wurden und die Patienten, die auf Intensivstation behandelt wurden, fallen dementsprechend in die letzte Kategorie.

Die Gruppe „leichte Infektionen“ steht mit ca. 48% an erster Stelle, gefolgt von „schweren Infektionen“ mit ca. 42%. An letzter Stelle stehen die intensivpflichtigen Infektionen mit einer Häufigkeit von ca. 10%.

Abbildung 3.12 zeigt, wie oben schon angekündigt, die einzelnen Kategorien der leichten Infektionen. Die Infektion mit dem Cytomegalie- Virus nimmt mit fast 25% der gesamten leichten Infektionen einen großen Stellenwert ein, gefolgt von anderen Infektionen wie spezifische nasale Infektionen (20%) und Harnwegsinfekten (20%). Die Infektionen, die zusätzlich mit „leicht“ gekennzeichnet sind, sind solche, die in einem schweren Verlauf auch in den anderen beiden Kategorien vorkommen können, der Kategorie entsprechend dann mit einem längeren Krankenhausaufenthalt. Einen im Vergleich kleineren Anteil machen Herpes Simplex- Infektionen und bronchiale Infekte aus (je 15%). Eine Pyelonephritis wurde im Beobachtungszeitraum nur bei einer Patientin beobachtet und macht deshalb nur ca. 5% der leichten Infektionen aus.

3. Ergebnisse

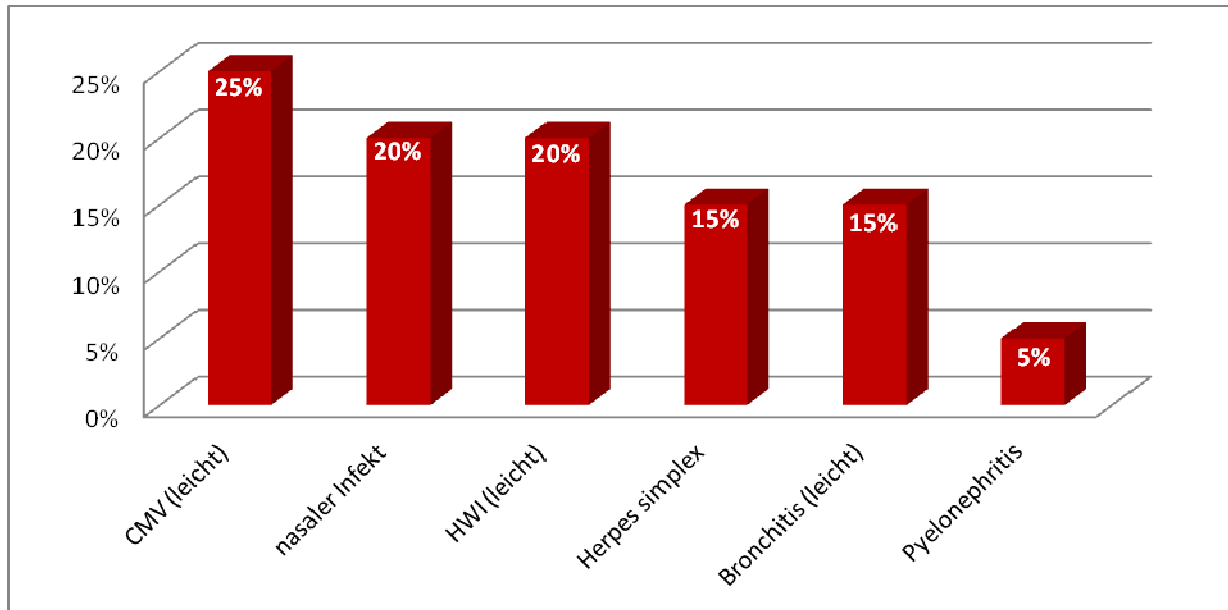


Abbildung 3.12: Prozentuale Verteilung der einzelnen leichten Infektionen

Die schweren Infektionen wurden ebenfalls in einzelne Kategorien unterteilt, wie die folgende Abbildung 3.13 zeigt. Hierbei steht die Pneumonie mit ca. 28% an erster Stelle, gefolgt von der Sepsis mit ca. 15% der gesamten schweren Infektionen. Auch hier ist die CMV Infektion mit einer nicht unerheblichen Häufigkeit von ca. 13% vertreten. Eine Cytomegalie- Virus bedingte Hepatitis ist bei einer Patientin mit rezidivierenden CMV- Infektionen aufgetreten und macht hier 3% der Infektionen aus, sowie auch ein schwerer Fall von Diarrhoe, der auf eine Infektion mit Clostridium difficile zurückzuführen ist (2%). Der Patient erlag dieser schweren Infektion auf der Intensivstation der Uniklinik Kiel.

Außerdem traten auf schwere Bronchitiden, Herpes Zoster Infektionen, schwere Harnwegsinfekte, die unter anderem großzügig und lange mit Antibiotika behandelt werden mussten. Auch kam es zu Parotisabszessen und schweren, d.h. mit Fieber einhergehenden, nasalen Infekten, systemischen Mykosen, MRSA- Infektionen und Erysipelen.

3. Ergebnisse

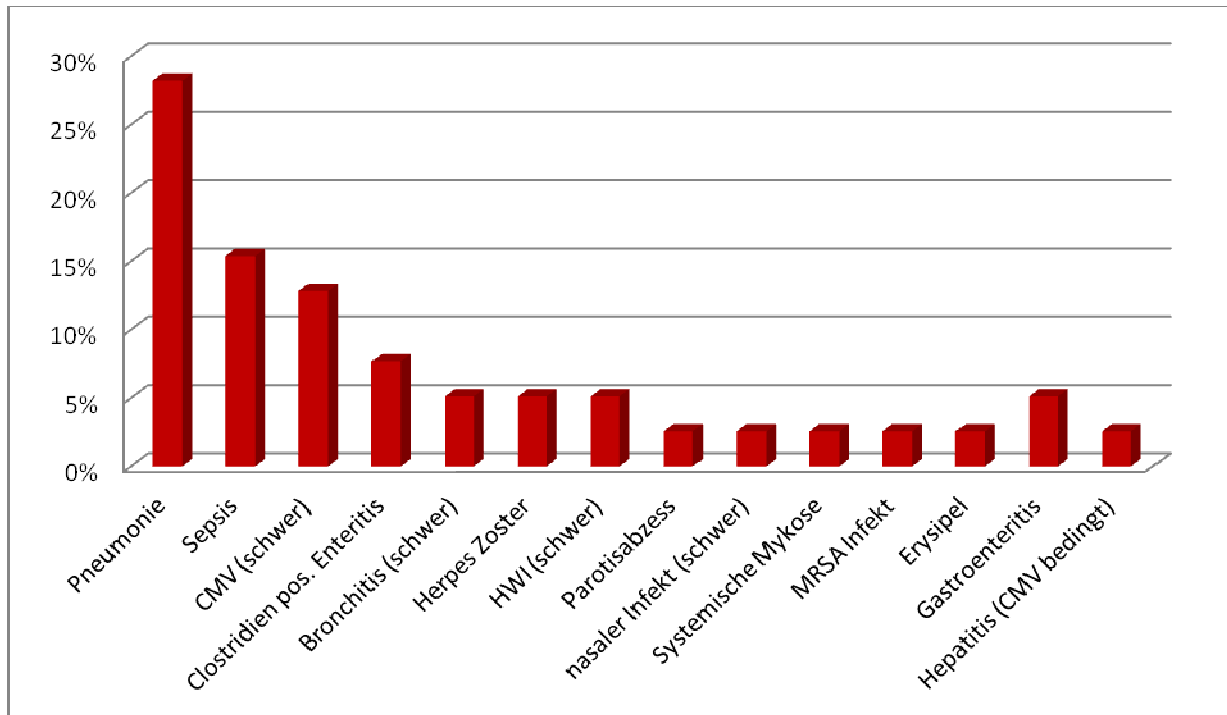


Abbildung 3.13: Prozentuale Verteilung schwerer Infektionen

3.7 Plasmaseparation

3.7.1 Plasmaseparation, Dialyse und Nierenfunktion

In der Arbeit ergab sich ein weiterer interessanter Behandlungsaspekt, die Plasmaseparation, die neben der Dialyse Anwendung fand. 14 von insgesamt 27 Patienten wurden dialysiert (52%) und 11 der 27 Patienten erhielten Plasmaseparationen (41%). 9 der 14 dialysierten Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits dialysepflichtig. 5 Patienten mussten im Verlauf dialysiert werden. 8 der 14 Patienten waren nach der Induktionstherapie nicht mehr dialysepflichtig. Zu den 8 Patienten zählen unter anderem die o. g. 5 intermediär Dialysierten sowie 3 Patienten, die bereits zu Beginn der Therapie dialysiert wurden. 6 der 8 Patienten, die nach Therapie keine Dialyse mehr benötigten, erhielten Plasmaseparationen.

Abbildung 3.14 zeigt die prozentuale Aufteilung der Patienten, die Plasmaseparationen erhielten und der Patienten ohne Plasmaseparation. 11 von 27 Patienten mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis, die in der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Kiel

3. Ergebnisse

behandelt wurden, erhielten wie bereits erwähnt, eine Plasmaseparation, also ca. 41%. 16 Patienten wurden ohne Plasmaseparation behandelt, demnach ca. 59%.

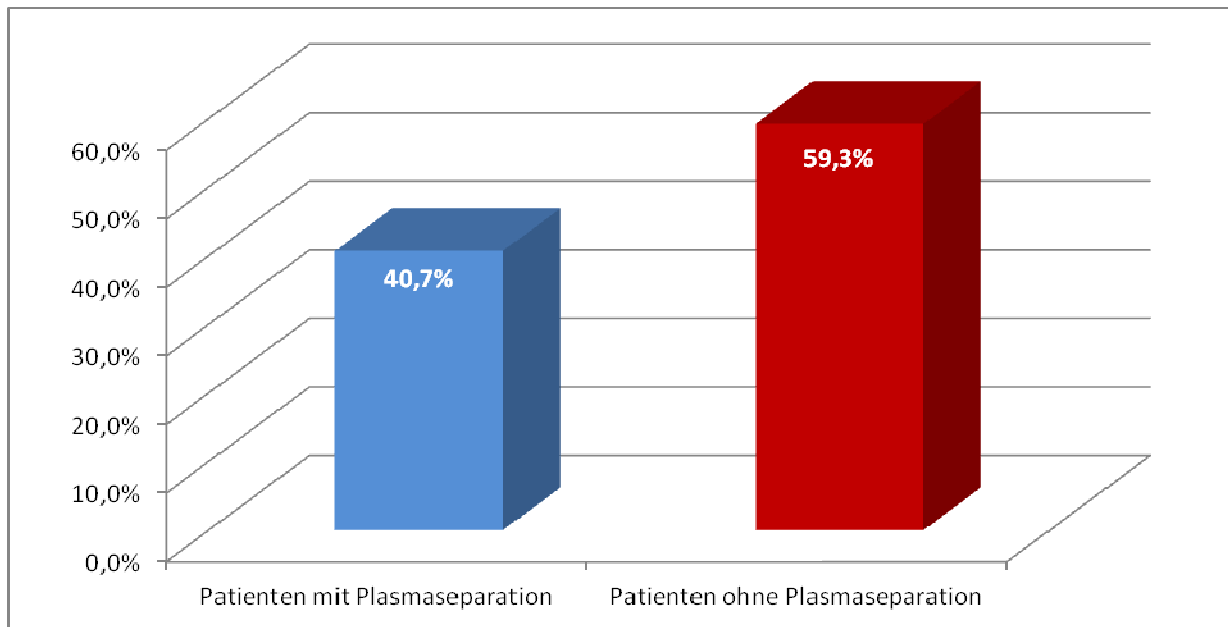


Abbildung 3.14: Aufteilung der Plasmaseparation

Die Abbildung 3.15 zeigt die Verteilung der Kreatininwerte der Patienten, die Plasmaseparationen während ihres Behandlungszeitraums an der Universitätsklinik Kiel erhielten in einem Boxplot. Bei allen Patienten wird der Kreatininwert vor der Plasmaseparation ermittelt und ergibt einen Median von 3,34 mg/dl. Der höchste gemessene Kreatininwert lag bei 7,26 mg/dl und der Niedrigste bei 1,02 mg/dl, was man in dem Boxplot „Kreatinin vor Plasmaseparation“ der dargestellten Spannweite entnehmen kann. Betrachtet man die Kreatininwerte vor der Plasmaseparation, liegen 25% der Werte unter 1,9 mg/dl, was das untere Quartil des Boxplot zeigt. 75% der Werte liegen unter 4,1 mg/dl (oberes Quartil). Unter der Plasmaseparation kommt es zu einer deutlichen Verschiebung der Werte, was man im Vergleich der beiden Plots erkennt. Die Spannweite nimmt ab, der höchste gemessene Kreatininwert liegt nach Plasmaseparation bei 4,06 mg/dl und der Niedrigste bei 0,54 mg/dl. 25% der Werte (unteres Quartil) liegen nach der Therapie mit Plasmaseparation unter 1,4 mg/dl und 75% der Werte unter 2,9 mg/dl (oberes Quartil). Der Median liegt jetzt bei 1,66 mg/dl, was einer deutliche Steigerung der Nierenleistung beschreibt.

3. Ergebnisse

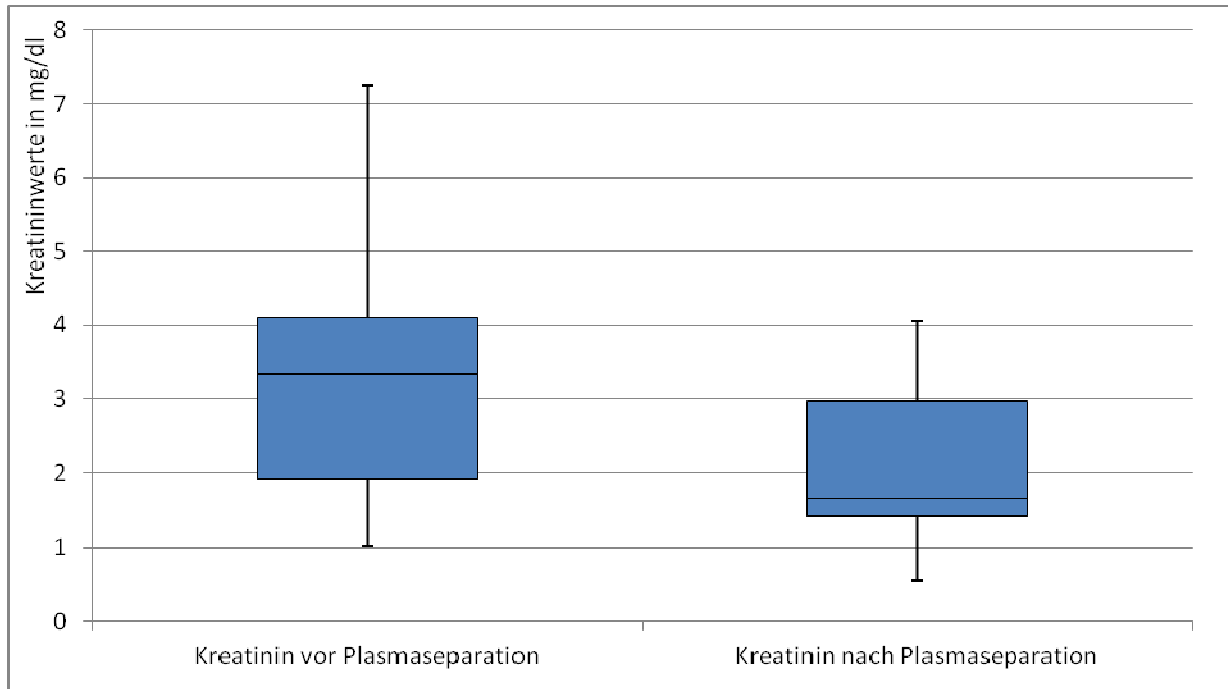


Abbildung 3.15: Boxplot der Verteilung der Kreatininwerte vor und nach Plasmaseparation

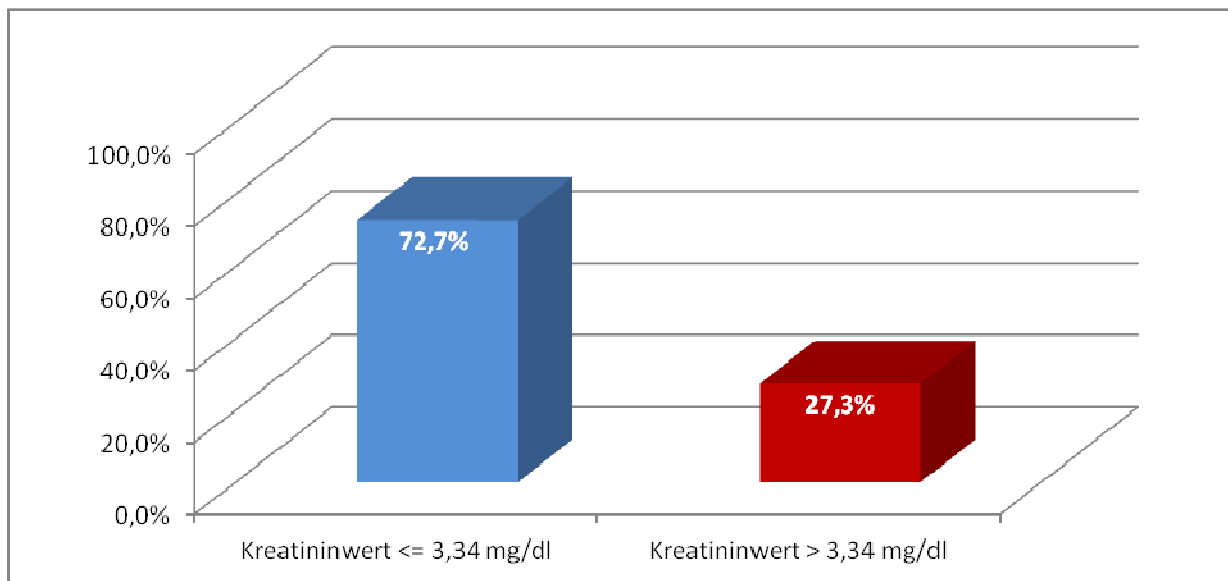


Abbildung 3.16: Veränderung des Medians der Kreatininwerte nach Plasmaseparation

Abbildung 3.16 zeigt die Veränderung des Medians der Kreatininwerte von 3,34 mg/dl in der Gruppe der Patienten nach Plasmaseparation. Laut Definition des Medians lagen vor der Therapie mit der Plasmaseparation 50% der Patienten mit ihren Kreatininwerten unter dem Median von 3,34 mg/dl und 50% darüber. Nach der Durchführung von Plasmaseparation, ist eine überaus deutliche Verschiebung des Medians in der Patientengruppe mit einem

3. Ergebnisse

Kreatininwert < 3,34 mg/dl zu verzeichnen. Es kommt zu einem Zugewinn von ca. 23%, was auch hier erneut für eine Besserung der Nierenfunktion durch die Therapie mit Plasmaseparation spricht.

3.7.2 Plasmaseparation und Komplikationen

Wie in dieser Arbeit schon häufiger dargestellt, soll auch im Kapitel über die Plasmaseparation eine Beobachtung des Vorkommens von relevanten Ereignissen erfolgen, was in Abbildung 3.17 dargestellt wird. Erneut werden die insgesamt 27 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe, die mit Plasmaseparationen behandelt wurde (11 Patienten) und eine Gruppe von Patienten, die keine Plasmaseparation erhielt (16 Patienten). Wie bereits mehrfach in dieser Arbeit erwähnt, wurden die Ereignisse definiert als leichte und schwere Infektionen, intensivpflichtige Erkrankungen, sowie das Auftreten von Rezidiven und Todesfällen. Leichte Infektionen sind als einziges Ereignis häufiger in der Gruppe der Patienten ohne Plasmaseparation mit ca. 56% vertreten. Interessant ist, dass alle anderen Ereignisse in der Gruppe der Patienten, die Plasmaseparationen als Therapieform erhielten, häufiger auftreten. Schwere Infektionen kommen bei ca. 55% der Patienten vor und intensivpflichtige Ereignisse sogar zu ca. 27%, das heißt ca. 10% mehr als in der Gruppe, die keine Plasmaseparation erhielt. Auch kam es zu mehr Rezidiven.

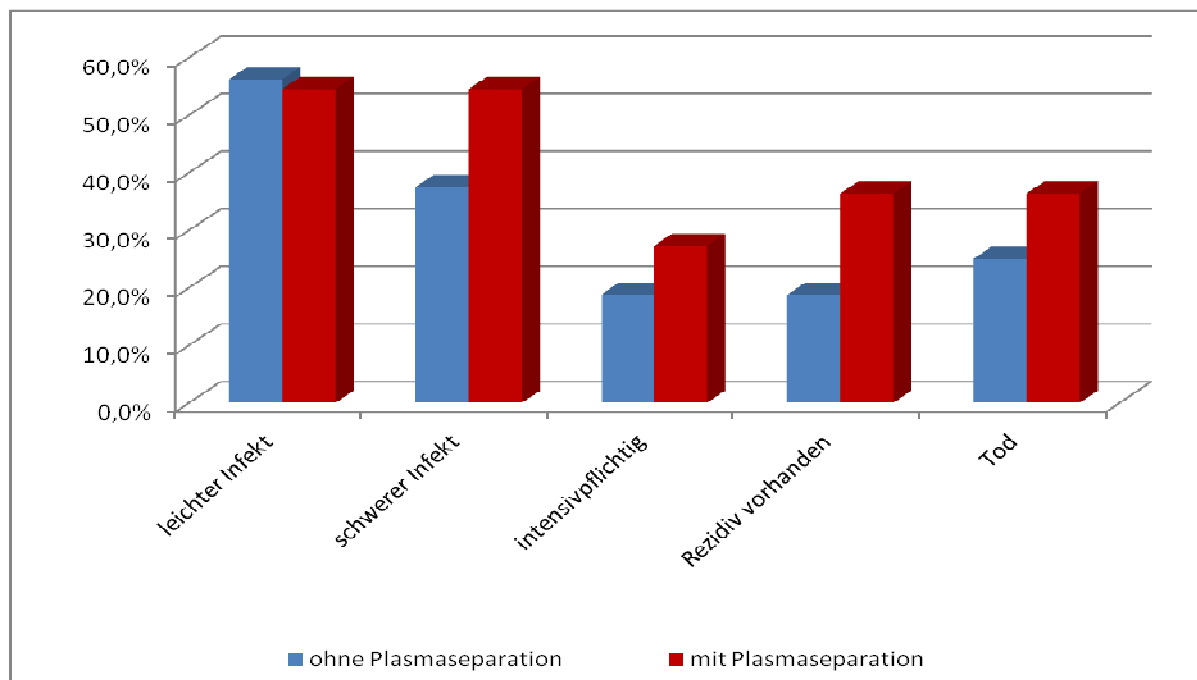


Abbildung 3.17: Komplikationen bei Patienten mit/ohne Plasmaseparation

3. Ergebnisse

3.8 Patientenüberleben

In den folgenden 3 Kapiteln wird das kumulative Überleben nach Kaplan Maier thematisiert. Als Orientierungspunkt dient zunächst die Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten 27 Patienten ohne Berücksichtigung des Alters oder anderer Einflussfaktoren und wird für die Aufstellung von Vergleichen in den folgenden Abbildungen stets dargestellt (blaue Linie). Der längste Beobachtungszeitraum bei der Beschreibung des Patientenüberlebens erstreckt sich über 347 Monate (29 Jahre seit der Erstdiagnose) und der Kürzeste über 2 Monate. Betrachtet man das Gesamtüberleben der Patienten in den folgenden Abbildungen, wird deutlich, dass nach 2 Monaten Behandlungsdauer das erste Ereignis auftritt, das Eintreten eines Todesfalles. Damit sinkt die anfängliche Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% auf 96% bei jetzt nur noch insgesamt 26 Patienten. Nach 30 Monaten kommt es zum Eintreten des fünften Todesfalles als Ereignis, so dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit der Erkrankung einer ANCA- assoziierten Vaskulitis auf ca. 82% sinkt. Nach 347 Monaten kommt es zum letzten achten Todesfall in unserem Untersuchungszeitraum. Das hier vorgestellte Patientenkollektiv hat zu diesem Zeitpunkt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70%. In 6 von 8 Todesfällen ist der Tod primär krankheitsbedingt durch die Schwere der bereits eingetretenen Organschädigung oder durch die Folgen der immunsuppressiven Behandlung eingetreten. Unter anderem kam es in einem Todesfall zu einer schweren CMV- Infektion unter der Behandlung mit Cyclophosphamid. Ferner sind bei einem weiteren verstorbenen Patienten eine schwergradige cerebrale und pulmonale Beteiligung des Morbus Wegener beschrieben. Ein weiterer Patient erlag einer Clostridium difficile- Enteritis. Außerdem kam es zu Fällen von Pneumonien und schweren Septikämien. In 2 von 8 Fällen wird ein Herz- Kreislaufversagen beschrieben.

Abbildung 3.18 zeigt das kumulative Überleben der Patienten > 63 und ≤ 63 im Vergleich zur Gesamtüberlebensdauer. In der Gruppe der Patienten > 63 Jahre kommt es bereits nach 2 Monaten zum ersten Todesfall, welcher unmittelbar mit den Folgen der Erkrankung zusammenhängt. In der Gruppe der ≤ 63 Jährigen kommt es erst nach 12 Monaten zum ersten Todesfall, der ursächlich als Herz- Kreislaufversagen beschrieben wird. Insgesamt sterben in beidem Altersgruppen je 4 Patienten. Nach 51 Monaten kommt es zum 3. Ereignis und die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für die Gruppe der ≤ 63 Jährigen mit einer ANCA-assozierten Vaskulitis zu diesem Zeitpunkt 79%. Nach 347 Behandlungsmonaten kommt es hier zum vierten Ereignis und die Wahrscheinlichkeit des Patientenüberlebens sinkt auf 71%. In der Gruppe der älteren Patienten treten, als relevanter Unterschied zu

3. Ergebnisse

vermerken, die Ereignisse in einer schnelleren Frequenz auf. Hier kommt es schon nach zwei Monaten zum ersten Todesfall und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt sofort auf 92%. Bereits nach 59 Behandlungsmo­naten kommt es in der Gruppe der > 63 Jährigen zum fünften Todesfall als Ereignis während des Beobachtungszeitraumes und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt hier schon sehr früh auf 69%.

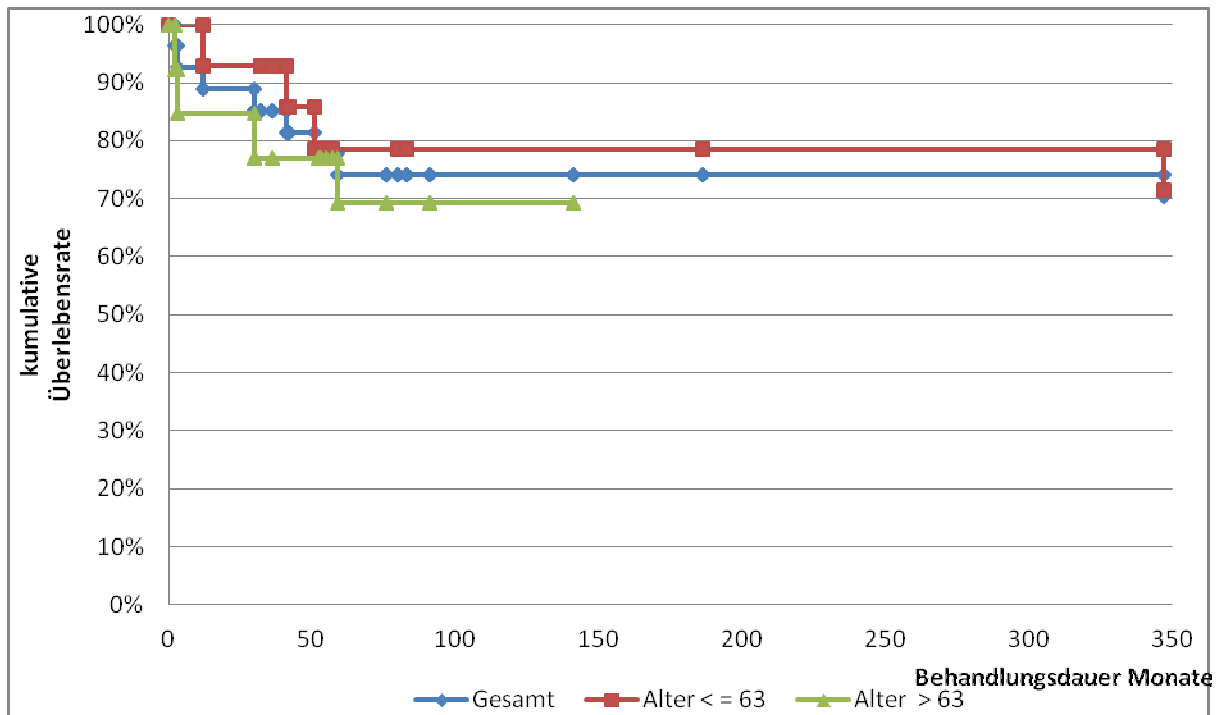


Abbildung 3.18: Kumulatives Überleben der Patienten > 63 und ≤ 63

3.9 Nierenfunktion und Patientenüberleben

Abbildung 3.19 nach Kaplan Maier soll darstellen, welchen Einfluss die Nierenfunktion, gemessen am Kreatinin als Median, auf das kumulative Patientenüberleben im Vergleich zur Gesamtüberlebensdauer hat. Das gesamte Patientenkollektiv wird hier erneut in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe liegt mit ihren Kreatininwerten über dem Median von 3,2 mg/dl, die Andere darunter. In der Gruppe der Patienten, die mit ihren Kreatininwerten unter dem Median von 3,2 mg/dl liegen, kommt es insgesamt zu 3 Ereignissen in Form eines Todesfalles. Zum ersten Ereignis kommt es hier nach 12 Monaten und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt somit auf 93%. Nach 59 Behandlungsmonaten kommt es zum letzten dritten Ereignis und die Wahrscheinlichkeit des kumulativen Überlebens beträgt nach Kaplan Maier 79%. In der Gruppe der Patienten mit einer eingeschränkten

3. Ergebnisse

Nierenfunktion, also all diejenigen, die mit ihren gemessenen Kreatininwerten über den Median von 3,2 mg/dl liegen, kommt es bereits nach 2 Monaten zum ersten Ereignis und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt nach sehr kurzer Zeit auf 92%. Insgesamt kommt es in dieser Gruppe zu 5 Todesfällen in Form von Ereignissen. Nach 51 Monaten tritt das vierte Ereignis ein, die Überlebenswahrscheinlichkeit fällt auf 69%.

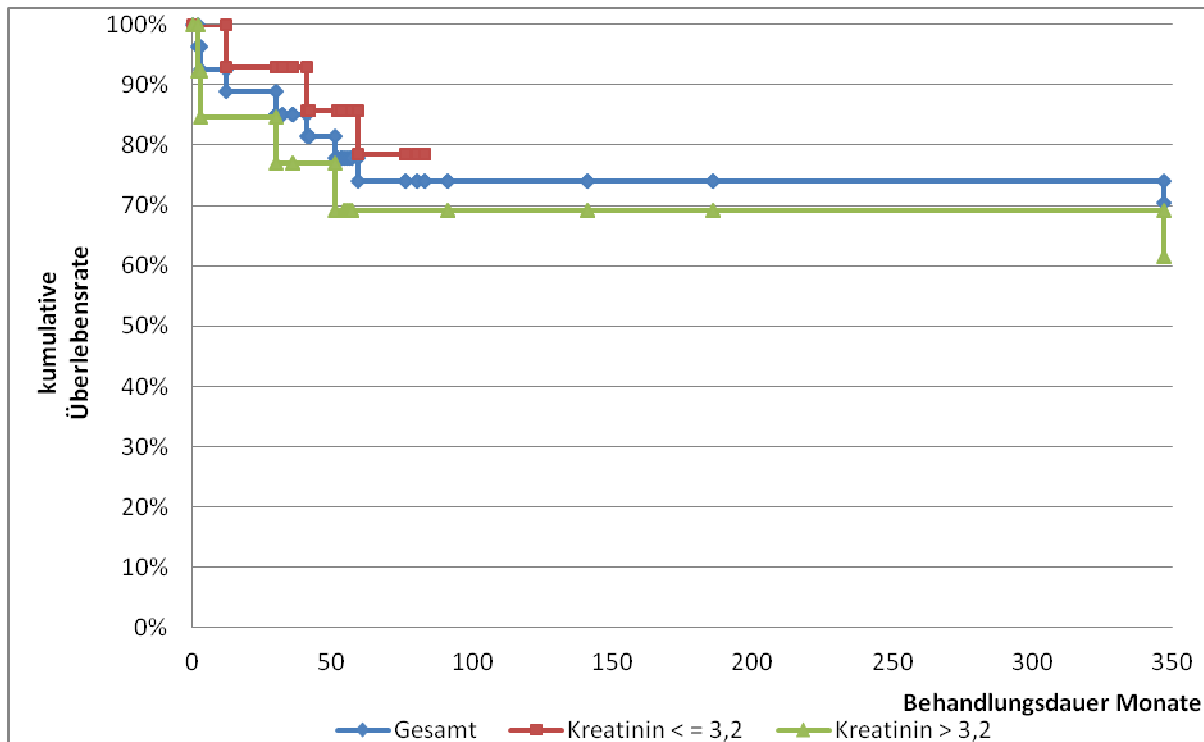


Abbildung 3.19: Kumulatives Überleben bei Patienten mit Kreatininwert < und > 3,2mg/dl

3.10 Plasmaseparation und Patientenüberleben

Abbildung 3.20 zeigt die Veränderung des kumulativen Überlebens nach Kaplan Maier in der Gruppe der insgesamt 27 Patienten, in welcher 11 Patienten Plasmaseparationen erhielten und 16 Patienten keine. Zum ersten Ereignis kommt es in der Gruppe der Patienten ohne Plasmaseparation nach 3 Monaten, so dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von anfänglichen 100% auf ca. 94% sinkt bei nun 15 Patienten. Nach 30 Monaten kommt es erneut zum Todesfall, die Wahrscheinlichkeit des kumulativen Überlebens sinkt auf 88%. Insgesamt kommt es in dieser Gruppe zu 4 Todesfällen. Das letzte Ereignis tritt im 347. Behandlungsmonat auf. Hier beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet nach Kaplan Maier 76%. In der Gruppe der Patienten, die Plasmaseparationen erhielten, kommt

3. Ergebnisse

es zu insgesamt 4 Ereignissen in Form von Todesfällen. In dieser Gruppe kommt es bereits nach 2 Monaten zum ersten Ereignis und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt auf 92%. Im Gegensatz zur Gruppe, die keine Plasmaseparation erhielt, tritt wie bereits schon das erste auch das zweite Ereignis früher auf, nämlich bereits im 12. Behandlungsmonat. Nach 51 Behandlungsmonaten kommt es hier bereits zum letzten vierten Ereignis, so dass die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten, die eine Plasmaseparation erhielten relativ früh auf eine prozentuale Anzahl von 69% fällt. Parallel hierzu lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten ohne Plasmaseparation mit dem dritten Ereignis im 59. Behandlungsmonat noch bei 82%. Erst mit dem sehr spät auftretenden Ereignis im 347. Monat fällt die Wahrscheinlichkeit hier auf 76%.

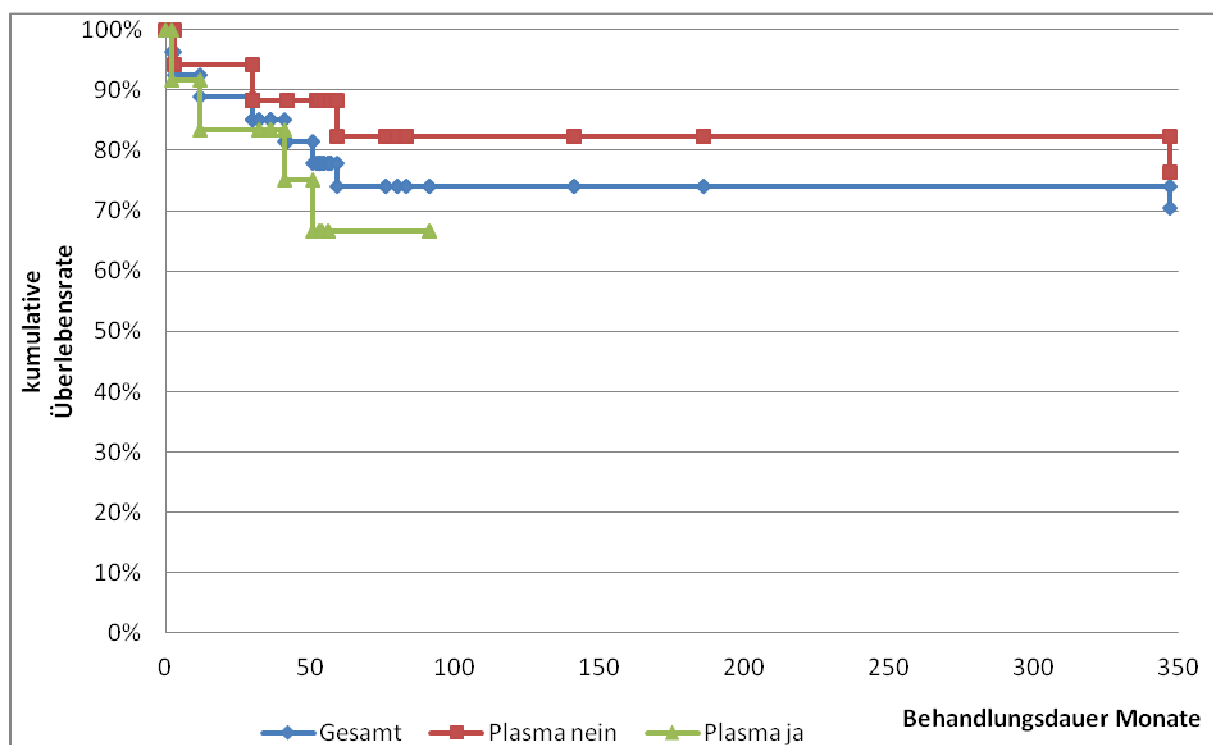


Abbildung 3.20: Überlebensrate Patienten mit und ohne Plasmaseparation

Abschließend lässt sich sagen, dass zwar das Auftreten von Todesfällen, nämlich in beiden Gruppen je 4 Mal, gleich häufig verteilt ist, dass jedoch bei genauerer Betrachtung der Behandlungsmonate, die Plasmaseparation in unserer Studie im Hinblick auf das kumulative Überleben keinen Vorteil bringt. Die Ereignisse treten in der Gruppe der Patienten, die eine Plasmaseparation erhielten sehr viel schneller auf, womit die Wahrscheinlichkeit des kumulativen Überlebens nach Kaplan Maier ebenfalls sehr rasch sinkt.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Die geringe Prävalenz der ANCA- assoziierten Vaskulitiden erschwerte es, für die Studie eine ausreichend große und repräsentative Anzahl von Patienten zu rekrutieren. Deshalb musste der Aufnahmezeitraum von 2006 bis 2009 ausgedehnt werden, um eine ausreichende Patientenzahl (n=27) zu erzielen.

Von insgesamt 27 Patienten handelt es sich bei 20 Patienten unserer Studie um Männer (74%). Herlyn et al. (2008) untersuchten die Inzidenz systemischer Vaskulitiden im Raum Schleswig Holstein im Zeitraum von 1998 bis 2005. Hierbei zeigte sich eine weitgehend gleiche Verteilung primär systemischer Vaskulitiden bei Männern und Frauen, zwar mit leichtem Überwiegen der Frauen, jedoch ohne statistische Signifikanz. ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) überwogen leicht beim männlichen Geschlecht, ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Festzuhalten bleibt in unserer Studie der signifikante Unterschied zwischen der Geschlechterverteilung mit einer deutlichen Überzahl an erkrankten Männern. Für den weiteren Studienverlauf wurden die 27 Patienten dem ermittelten Median entsprechend in zwei Gruppen $>$ und \leq 63 Jahre aufgeteilt. Hierbei ergab sich eine Verteilung mit 13 Patienten $>$ 63 Jahre und 14 Patienten \leq 63 Jahren. Herlyn et al. beschreiben in ihrer Studie, dass innerhalb der AAV die Wegener- Granulomatose (WG) ca. zwei Drittel bis drei Viertel dieser Krankheitsgruppe ausmacht und zwei- bis fünffach häufiger in der Altersgruppe $>$ 50 Jahre vorkommt als bei unter 50- Jährigen. Außerdem geben Herlyn et al. an, dass bei Diagnosestellung das mittlere Alter der Patienten mit Wegener- Granulomatose zwischen 55 und 65 Jahren lag und für die Patienten mit einer Mikroskopischen Polyangitis (MPO) bei 63 bis 74 Jahren. Auch kamen Harper und Savage (2005) in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit MPO älter sind als Patienten mit WG. Auch in unserer Studie waren mehr Patienten an WG (16 von 27 Patienten) erkrankt. Allerdings zeigte sich eine Häufung in der Gruppe der $>$ 63 Jährigen, der älteren Gruppe. Übereinstimmend mit der Literatur waren 8 von insgesamt 11 Patienten mit MPO auch bei uns in der Gruppe der älteren Patienten.

Harper und Savage nahmen in ihrer Studie außerdem Bezug zur Organbeteiligung, nachdem sie ihre Patienten ebenfalls in zwei Altersgruppen ($>$ und \leq 65 Jahre) aufteilten. Sie fanden in beiden Altersgruppen neben der Nierenbeteiligung einen deutlichen Befall der Lungen. Hoffmann et al. (1992) berichten in ihrer Analyse von 158 Patienten ebenfalls eine hohe

4. Diskussion

Beteiligung des oberen und unteren Respirationstraktes (90%). Lungeninfiltrate, Granulome oder beides werden hier in ca.45% der Patienten beschrieben. In unserer Studie kam es neben einer 100% Beteiligung der Nieren auch zu einem vermehrten Befall des oberen und unteren Respirationstraktes in beiden Altersgruppen. Hoffmann et al. beschreiben außerdem bei 67% der Patienten Gelenkbeschwerden, bei 15% der Patienten Augen -und ZNS-Beteiligung, bei 13% einen Befall der Haut und in 6% eine krankheitsbedingte Perikarditis. Ähnlich ist auch bei unserer vergleichsweise geringen Patientenzahl die Verteilung des Organbefalls. Auch in unserer Studie kommt es zu einem deutlichen Befall der Augen und der Gelenke in beiden Altersgruppen.

4.2 Nierenfunktion

In dieser retrospektiven Studie hatten alle 27 Patienten (100%) eine Nierenbeteiligung, d.h. sie hatten mehr oder weniger von der Norm abweichende Nierenretentionsparameter bzw. bereits eingetretene Organschäden mit evtl. Dialysepflichtigkeit. Vor der eingeleiteten Induktionstherapie ermittelten wir den Median der Kreatininwerte aller Patienten, der bei 3,2 mg/dl lag. Harper und Savage (2005) ermittelten in ihrer Studie mit 240 Patienten einen Median der Kreatininwerte der bei 4 mg/dl lag. Sie berichten in ihrer Studie, dass ein Serumkreatinin > 4 mg/dl mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Patienten, die außerdem dialysepflichtig sind, haben ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko. Van Wijngarden et al. (2007) erörterten in Zusammenarbeit mit der „**European Vasculitis Study Group**“ (EUVAS) in ihrer Studie mit 69 Patienten ebenfalls, dass vor allem die Nierenfunktion bei Diagnosestellung eine große Rolle spielt. Patienten, die von Beginn an dialysepflichtig sind und/oder hohe Serumkreatininwerte aufweisen, haben ein großes Risiko, in ein terminales Nierenversagen zu rutschen bzw. zu versterben. Auch andere Studien ergaben, dass die Nierenfunktion insgesamt schlecht bleibt, wenn Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits dialysepflichtig sind (Bindi et al. 1993; Weidner et al. 2004; Booth et al.2003; Andrassy et al.1991; Guillevin und Lhote 1995; McLaughlin et al.1998). Auch in unserer Studie bleibt aufgrund der Ergebnisse zu sagen, dass die o. g. Thesen zu untermauern sind. Dies macht sich anhand der hohen Komplikationsrate (Abschnitt 3.3) in Anhängigkeit vom Alter und der Nierenfunktion unserer Patienten bemerkbar. Infektionen, Erkrankungen, die eine intensivmedizinische Betreuung erfordern und das Auftreten von Rezidiven sind in der Gruppe der Patienten > 63 Jahren signifikant häufiger, ebenso wie in der Gruppe der Patienten mit einem Serumkreatininwert $> 3,2$ mg/dl (gemessen als Median) vor der Induktionstherapie, wie auch von van Wijngarden et al. zuvor

4. Diskussion

detailliert beschrieben wurde. Durch die bereits eingetretene Schwere der Organbeteiligung mit evtl. Parenchymschäden bis hin zum Eintreten einer möglichen RPGN erschwert sich möglicherweise auch ein effizientes Ansprechen auf die Therapie. Meist sind die Patienten in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, haben ggf. weitere Begleiterkrankungen wie z.B. eine KHK, eine COPD und/oder einen arteriellen Hypertonus, um nur eine Wenige zu nennen. Das deutlich schlechtere Outcome der Patienten, die von Beginn an eine schlechtere Nierenfunktion haben und auf eine kontinuierliche Nierenersatztherapie angewiesen sind, könnte man ferner damit erklären, dass diese von Beginn an signifikant schwerer krank sind und eine höhere Krankenhausmortalität aufweisen.

4.3 Alter

Savage und Harper verglichen ferner die Nierenfunktion der Patienten vor und nach Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Alter. Sie verglichen ebenfalls 2 Gruppen jeweils \leq und $>$ 65 Jahren und stellten fest, dass das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz in der Gruppe der älteren Patienten häufiger vertreten ist. Bei Patienten mit einem Serumkreatininwert $>$ 5 mg/dl vor Induktionstherapie, gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Ansprechens auf die Therapie. Auch ältere Patienten wurden in einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten Dialyse- unabhängig. Bei Patienten, die jedoch von Beginn an dialysiert wurden, war das Risiko zu versterben in der Gruppe der älteren Patienten signifikant höher. Auch wurde in unserer Studie die Nierenfunktion der Patienten vor und nach Induktionstherapie in Abhängigkeit vom Alter verglichen. Im Vergleich zu der Studie von Savage und Harper, ist bei uns ein deutlicher Unterschied bezüglich des Ansprechens auf die Induktionstherapie in beiden Altersgruppen zu vermerken. So fällt in der Gruppe der jüngeren Patienten der Kreatininwert gemessen als Median von 1,95 mg/dl vor Therapie auf 1,54 mg/dl nach Therapie. Bei den älteren Patienten, d.h. in der Gruppe der $>$ 63 Jährigen, fällt der Median hingegen von 3,78 mg/dl auf 2,50 mg/dl. Somit profitiert in unserer Studie gerade die Gruppe der älteren Patienten von der Induktionstherapie, gemessen an ihren Kreatininwerten.

4.4 Medikamentöse Therapieoptionen

Wir haben in unserer Untersuchung großes Augenmerk auf die beiden führenden Therapieregime in der Behandlung der AAV gelegt, die orale und intravenöse Applikation

4. Diskussion

von Cyclophosphamid (CYC) im Rahmen der Induktionsphase. 19 von insgesamt 27 Patienten der Studie, d.h. 70% der Patienten, wurden per oral mit CYC behandelt und 8 von 27 Patienten, also 30%, intravenös in Form einer Pulstherapie. Keiner der Patienten erhielt beide Therapieoptionen. Bei allen 27 Patienten wurden während der Behandlung unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet und genau dokumentiert. Auf eine statistische Auswertung wurde in diesem Zusammenhang verzichtet, da wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Patientenzahl auf die beiden Therapieformen keine statistische Signifikanz zu erwarten war. Dennoch war eine Tendenz zu erkennen.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Fragestellung, welche der beiden Therapien mit weniger akuten Nebenwirkungen und möglichen Langzeitfolgen verbunden ist. So wurden unter anderem 1992 erste Ergebnisse einer CYC- Bolustherapie bei der WG veröffentlicht. 13 von 14 Patienten zeigten zwar ein initiales Ansprechen, aber 64% zeigten nach relativ kurzer Zeit ein Rezidiv (Hoffman et al., 1990). Eine andere Studie mit 167 Patienten aus dem Vaskulitzentrum Lübeck/ Bad Bramstedt zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 1999 bis 2002, dass 56% der Patienten gar nicht auf die intravenöse Therapie ansprachen. Bezüglich der Rezidivhäufigkeit zeigten diese prospektiven Studien eine tendenzielle Überlegenheit der oralen Therapieform, was auch Guillevin in seiner Studie beobachtete (Guillevin und Lhote, 1995). Gross und Moosig (2009) berichten in ihrem Vergleich „Cyclophosphamid oral vs. Bolus“ zunächst, dass der Einsatz von CYC in Kombination mit Steroiden zur Remissionsinduktion die Prognose der AAV entscheidend verbessert habe. AAV führt unbehandelt zum Tod, meist als Folge eines Nierenversagens im Endstadium, mit welchem in über 20% der Patienten binnen 5 Monaten zu rechnen ist (Booth et al., 2003). Mit dem ca.1970 eingeführten „Fauci- Schema“, welches die orale Gabe von CYC umfasst, hat man Remissionsraten bis zu 90% binnen 6 Monaten erzielt (Hoffmann et al., 1992) und die 5- Jahres- Überlebensrate lag bei ca. 75% (Jayne et al., 2003; Matteson et al.,1996). Dieses Schema wurde nach Erreichen der Remission mit einer fortlaufenden Gabe von CYC (2 mg/kg/KG/d) und Steroiden gemäß „National Institutes of Health“ (NIH) für ein Jahr weiter fortgeführt, was nach Hoffmann et al. zu erschreckend hohen Raten an therapiebedingter Morbidität und Mortalität führte. Gross und Moosig beschreiben ferner, dass bei Auftreten einer hämorrhagischen Zystitis die Patienten ein 33-fach erhöhtes Blasenkrebsrisiko und ein 2,4-fach erhöhtes allgemeines Malignomrisiko haben. Auch die Quoten eines Rezidivs mit über 50% in 5 Jahren sind weiterhin hoch (Westman et al., 1998; Hoffmann et al., 1992; Fauci et al., 1983). Hamour et al. (2010) beschreiben ebenfalls, dass die Nebenwirkungen von CYC signifikant hoch sind, vor allem die kurzfristigen Folgen für Patienten wie die hämorrhagische Zytitis, Leukopenie und Sepsis, aber auch langfristige Folgen wie Leberkarzinome, lymphoproliferative

4. Diskussion

Erkrankungen, Myelodysplasien und Gonadotoxizität. Unsere Studie fokussierte sich auf die kurzfristigen Folgen der beiden Therapieregime. Auffallend war vor allem die therapiebedingte Hypoplasie der drei Blutzellreihen, vor allem aber die Leukopenie, die meist eine erhöhte Infektneigung zur Folge hatte. Langzeitauswirkungen konnten wir wegen des begrenzten Zeitrahmens nicht erfassen.

In der umfangreichen offenen EUVAS CYCLOPS- Multicenter-Studie (De Groot et al., 2009) handelte es sich um eine Beobachtung von Patienten mit neu diagnostiziertem M. Wegener oder mikroskopischer Polyangitis und Nierenbeteiligung über einen Zeitraum von 18 Monaten, die entweder oral (n= 73) oder intravenös (n= 76) CYC als Induktionstherapie erhielten und dementsprechend in 2 Arme aufgeteilt wurden. Hierbei wurde einem Patientenarm 3x i.v. CYC a 15 mg/kg/KG alle 14 Tage und anschließend 15 mg/kg/KG i.v. alle 21 Tage verabreicht. Der andere Arm erhielt 5 mg/kg/KG/d oral. Patienten > 60 erhielten weniger CYC. Die jeweilige Therapie wurden 3 Monate nach Erreichen der Remission weiter fortgeführt. Nach 3 Monaten wurde das orale CYC auf 1,5 mg/kg/KG/d reduziert. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes, d.h. dem Erreichen einer Remission, in beiden Gruppenarmen gefunden. Auch beschrieben de Groot et al. in der Studie keinen Unterschied bezüglich des Auftretens von Rezidiven. In der Gruppe der intravenös behandelten Patienten starben 5 Patienten und in der oral behandelten Gruppe 9. Der Unterschied wird als nicht signifikant gedeutet. Signifikant dagegen war die Verbesserung der Nierenfunktion gemessen am Anstieg der GFR, der in der intravenös behandelten Gruppe besser war. Auch gab es signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen, die in der CYCLOPS- Studie als „leukopene Episoden“ definiert werden. Hier waren es im intravenös behandelten Studienarm deutlich weniger.

Für unserer Studie muss noch einmal erwähnt werden, dass im Gegensatz zu einer solch großen Patientenkohorte wie in der o.g. CYCLOPS- Studie bei unserer Patientenanzahl von 27 und einem Vergleich zwischen 8 intravenös -und 18 oral behandelten Patienten das Ergebnis in der statistischen Signifikanz fraglich bleibt. De Groot et al. halten in ihrer aktuellen Studie fest, dass, wie auch vorherige randomisierte Studien bereits belegten, eine pulsatile intravenöse Gabe von CYC zwischen 7,5 und 15 mg/kg/KG eine insgesamt weniger toxische Alternative als die orale Therapie ist, dabei aber genauso effektiv hinsichtlich des Erreichens einer Remission. Längerfristig kommt es jedoch unter der intravenösen Bolustherapie zu häufigeren Rezidiven, wobei das Risiko von Leukopenien und Septikämien geringer ist. Ferner fügen sie abschließend hinzu, dass die CYC-Dosis angepasst werden müsse an Gewicht, Alter und die Nierenfunktion der jeweiligen Patienten und dass

4. Diskussion

therapiebegleitende Gaben von MESNA dazu beitragen würden, Blasen-toxizität und Hämorrhagien zu reduzieren.

Die an unserer Studie teilnehmenden 27 Patienten erhielten je nach Aufteilung in die jeweiligen Therapieregime entweder 1-2 mg/kg/KG/d CYC oral oder 500-1000 mg/m² i.v. als Bolus alle 14 bis 21 Tage. Außerdem erhielten alle 27 Patienten wie in der CYCLOPS-Studie begleitend eine hochdosierte Kortikoidtherapie (Prednisolon 1 mg/kg/KG) zur Remissionsinduktion. In unserem Vergleich der beiden Therapieregime ist als ein wichtiges Kriterium zu beobachten, dass in der Gruppe der intravenös behandelten Patienten, die Entwicklung einer Leukopenie häufiger auftritt (37,5%). In der Gruppe der oral behandelten Patientengruppe sind es hier nur 32%. Gerade dieser Punkt erwies sich hingegen in der CYCLOPS-Studie als durchaus relevant bezüglich der statistischen Signifikanz und war positiv zugunsten des intravenösen Therapiearmes. Weitere Nebenwirkungen wie die Entwicklung eines Diabetes mellitus, Anämie, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie haben wir dokumentiert. Sie traten hingegen gehäuft bei den oral behandelten Patienten auf, was wiederum den Ergebnissen der CYCLOPS-Studie nahe kommt. Außerdem beobachteten wir eine Infektneigung der Patienten, die ähnlich wie bei de Groot et al. im oral behandelten Therapiearm deutlich höher lag. Ein anderes Vergleichskriterium war in der CYCLOPS-Studie die Häufigkeit von Todesfällen in beiden Gruppen, was jedoch keinen signifikanten Unterschied ergab. In unserer Studie dagegen verstarben mehr Patienten in der intravenös behandelten Gruppe. In 37,5% kam es in der intravenös behandelten Gruppe zum Todesfall und in ca. 26% in der oral behandelten Patientengruppe. De Groot et al. gaben auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von Rezidiven an. Wir beobachteten dagegen mehr Rezidive in der oral behandelten Patientengruppe. Hier waren es ca. 21% und im intravenös behandelten Patientenarm 12,5%.

Wir können aus unseren Ergebnissen folgern, dass es auch in dieser durchgeführten Studie mit 27 Patienten mit AAV an der Universitätsklinik Kiel zu vermehrten Komplikationen hinsichtlich des Auftretens von Infekten in der Patientengruppe kam, die oral mit CYC behandelt wurde. Es gab in der Studie von de Groot et al. keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und Todesfällen. Hier halten wir in unserem Ergebnis fest, dass zwar mehr Todesfälle in der intravenös behandelten Gruppe zu verzeichnen waren, hingegen jedoch weniger Rezidive auftraten.

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte nach Erreichen einer Remission aufgrund der o.g. möglichen Langzeitauswirkungen der CYC-Therapie diese beendet und mit einer alternativen immunsuppressiven Therapie begonnen werden (de Groot et al., 1996). Die nötige Dauer einer solchen Dauer sei nach wie vor umstritten und daher nicht bekannt

4. Diskussion

(Gross und Moosig, 2009). Gemäß EULAR („European League against Rheumatism“) werden 18 Monate empfohlen, die Britische Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt 24 Monate (Lapraik et al., 2007). Hier bewährten sich nach Jayne et al. (2003) im Verlauf Azathioprin (1-2 mg/kg/KG/d), Leflunomid (20-30 mg/d), Mycophenolat Mofetil (MMF), Ciclosporin A oder Methotrexat (MTX) (15-25 mg/Woche) sowie weiterhin die Gabe von niedrigdosierten Glukokortikoiden (Prednisolon <7,5 mg/d). Die nötige Dauer einer solchen Erhaltungstherapie ist nach wie vor umstritten (Gross und Moosig, 2009). Gemäß EULAR („European League against Rheumatism“) werden 18 Monate empfohlen, die Britische Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt 24 Monate (Lapraik et al., 2007). Die originalen Leitlinien gemäß NIH empfehlen die Weitergabe von CYC für 12 Monate nach Erreichen einer Remission mit jedoch in über 50% der Fälle einhergehenden Rezidiven (Hoffman et al., 1992). In der umfangreichen randomisierten EUVAS CYCZAREM- Studie (Jayne et al., 2003) wurden 155 Patienten über 18 Monate beobachtet. Sie erhielten zunächst eine einheitliche Induktionstherapie mit oralem CYC und Steroiden für 3 bis 6 Monate und wurden dann nach Erreichen der Remission mit entweder Azathioprin (2 mg/kg/KG/d) oder CYC (1,5 mg/kg/KG/d) behandelt und hierfür in 2 Gruppenarme aufgeteilt. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines Rezidivs gewählt, es fand sich kein signifikanter Unterschied. Auch gab es keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich des Nebenwirkungsprofils. Aktuell läuft die große EUVAS REMAIN-Studie, die ggf. Klarheit über die Frage der Dauer der Remissionsbehandlung bringen soll. Hierin wird die Gabe von Azathioprin und Steroiden für 2 und 4 Jahre miteinander verglichen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass momentan immer noch Azathioprin in der Remissionsbehandlung die gängigste Wahl ist.

Vergleichend erhielten 11 von 27 Patienten in unserer Studie Azathioprin (1-2 mg/kg/KG/d) nach Erreichen einer Remission. 5 Patienten erhielten primär Methotrexat, wobei 2 dieser 5 Patienten im Verlauf bei Unverträglichkeit auf Azathioprin umgestellt werden mussten. 2 Patienten erhielten Mycophenolat Mofetil, auch hier wurde einer dieser Patienten bei Auftreten eines Rezidivs nach 6 Monaten auf Azathioprin umgestellt. Der andere Patient wurde nach Entwicklung schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen ebenfalls auf Azathioprin umgestellt. Hierunter blieben beide in Folge rezidivfrei. Zusammenfassend kann man sagen, dass auch in unserer Studie tendenziell mehr Patienten primär mit Azathioprin behandelt wurden oder im Verlauf hierauf umgestellt wurden, wenn o. g. Präparate sich nicht bewährten. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die EUVAS IMPROVE- Studie. Sie verglich Mycophenolat Mofetil (2 g/d) mit Azathioprin (2 mg/kg/KG/d) bei in Remission befindlichen Patienten. Hier zeigte sich MMF Azathioprin deutlich unterlegen (Hiemstra et al., 2009), so dass es nicht als mögliche Alternative zu Azathioprin angesehen werden konnte. Zwar wurden in unserer Studie nur 2 Patienten mit Mycophenolat Mofetil behandelt, dennoch trat

4. Diskussion

bei einem Patienten nach 6 Monaten ein Rezidiv auf und beim anderen Patienten zeigten sich schwere gastrointestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit und Erbrechen. Bei beiden bewährte es sich demnach nicht.

Zur Entwicklung von Rezidiven und deren Behandlung ist nach aktuellen Kenntnissen zu sagen, dass bei 50% der Patienten mit AAV in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren mindestens ein Rezidiv auftreten wird (Westman et al., 1998). Neben bereits oben erwähnten Medikamenten wie Azathioprin und MTX wird auch Leflunomid in der Rezidivbehandlung angewandt. Im Vergleich zu MTX zeigte es sich genauso effektiv, jedoch verbunden mit einer höheren Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen (Metzler et al., 2007). In unserer Studie wurde kein Leflunomid verabreicht. Ferner werden in der Rezidivbehandlung Biologika diskutiert. Hierzu zählt unter anderem der Einsatz von Etanercept bei AAV. Stone et al. (2001) untersuchten in ihrer Pilotstudie 20 Patienten mit Wegener-Granulomatose, davon 14 Patienten mit therapierefraktärem Verlauf, die auf Etanercept (25 mg 2x/Woche) additiv zu CYC und MTX eingestellt wurden. Es zeigte sich kein zusätzlicher Effekt und es wurde eine Häufung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie ein Anstieg solider Organumore beobachtet. In unserer Studie von 27 Patienten erhielt ein Patient Etanercept nach Auftreten des ersten Rezidivs in Remission unter oraler CYC-Therapie. Hierunter kam es zum zweiten Rezidiv und es wurde schließlich auf Azathioprin umgestellt. Weitere Etanercept- Behandlungen gab es nicht. Weitere klinische Studien von Booth et al. (2002 und 2004), Bartolucci et al. (2002) und Lamprecht et al. (2002) untersuchten die Wirksamkeit von Infliximab. Bis auf Bartolucci et al. kombinierten alle Infliximab mit der Standardtherapie. Infliximab erwies sich in der Studie von Bartolucci et al. als effektiv, aber in der größeren Studie von Booth et al. kam es zu schwerwiegenden Infektionen und zwei Todesfällen. Von unseren 27 Patienten erhielt ein Patient nach Auftreten eines Rezidivs Infliximab. Wir haben darunter während der Studiendauer von 3 Jahren keine unerwünschten Nebenwirkungen gesehen. Auch blieb der Patient in dieser Zeit rezidivfrei. Weitere interessante Aspekte bietet die aktuelle Studienlage in der Behandlung AAV mit Rituximab, wozu bereits mehrere Studien abgeschlossen sind. Studien von Aries et al. (2006), Omdal et al. (2005) Keogh et al. (2006) zeigten in 83% der Patienten (n=53) eine komplette und bei 3 Patienten eine partielle Remission. Bei den Patienten, die erfolgreich auf Rituximab ansprachen, kam es bei 14 Patienten zu einem Rezidiv in 9-21 Monaten. Die erneute Therapie mit Rituximab führte dann aber zur wiederholten Remission.

Die aktuellsten Studien bezüglich der Behandlung AAV mit Rituximab sind die US-amerikanische multizentrische doppelblinde RAVE- Studie (John et al., 2010) und die EUVAS RITUXVAS- Studie (Jones et al., 2009). In diesen Studien geht es jedoch primär um die Induktionstherapie bei neu diagnostizierter AAV mit Nierenbeteiligung und weniger um

4. Diskussion

die Remissionsbehandlung. Jones et al. verglichen in RITUXVAS Rituximab mit der i.v. Puls-CYC- Therapie bei 44 Patienten, die im Verhältnis 3:1 randomisiert wurden in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Somit erhielten 33 Patienten im Rituximab-Arm Rituximab ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$) und i.v. CYC ($2 \times 15 \text{ mg/kg/KG}$) zugleich. 11 Patienten im CYC-Arm erhielten i.v. CYC ($6-10 \times 15 \text{ mg/kg/KG}$). Beide Studienarme erhielten außerdem Steroide nach dem Standardschema. Hier ergaben sich im Ergebnis bereits vergleichbare Remissionsraten und Nebenwirkungsspektren, so dass die Rituximab- basierte Induktionstherapie sich ebenso als wirksame Behandlungsoption beweisen konnte. In die RAVE- Studie wurden 197 Patienten aufgenommen. Auch hier erhielt ein Patientenarm Rituximab ($375 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ für 4 Wochen) und der andere Arm oral CYC (2 mg/kg/KG/d), ergänzt wurden beide Therapien mit Steroiden in schrittweise Reduktion. John et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Rituximab der oralen CYC- Therapie hinsichtlich der Remissionsinduktion nicht unterlegen ist und sogar langfristig zu weniger Rezidiven führt. Jone et al. fassten zusammen, dass eine Therapiefortführung mit initial $2 \times 1\text{g}$ Rituximab, gefolgt von $1 \times 1\text{g}$ alle sechs Monate, über zwei Jahre eine effektive und sichere Strategie zur Rückfallprävention bei AAV-Patienten sein kann. Reinhold-Keller (2011) bemerkte ebenso, dass Rituximab der CYC-Standardtherapie in der Remissionsinduktion bei AAV-Patienten nach sechs bzw. 12 Monaten nicht unterlegen ist, sich aber die Hoffnungen auf eine geringere Nebenwirkungsrate von Rituximab im Vergleich zu CYC nicht erfüllt hat. Hierzu zählt vor allem die hohe Anzahl von diagnostizierten Malignomen in der kurzen Zeit der RAVE- Studie, die weiterer genauer Beobachtung bedarf.

In unserer Studie mit 27 Patienten erhielt kein Patient in dem Beobachtungszeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2009 Rituximab als Induktionstherapie. Unsere Induktionstherapie bestand lediglich in den beiden Therapieregimen, der oralen bzw. der intravenösen CYC- Therapie. Rituximab erhielten 2 Patienten nach Auftreten eines Rezidivs. Ein Patient musste nach erneutem Auftretens eines weiteren Rezidivs auf MTX umgestellt werden. In dem folgenden Beobachtungszeitraum kam es bei dem anderen mit Rituximab behandelten Patienten zu keinem Rezidiv.

4.5 Folgen der Medikation

Auch in dieser Studie kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen durch die immunsuppressive Medikation. Hamour et al. (2010) berichten, dass nebst weiterer laufender Forschung nach effektiven Medikamenten wie Azathioprin, Methotrexat und Rituximab (s. o.) in der Behandlung der AAV die Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor

4. Diskussion

begrenzt sind, hier vor allem durch Infektionen und toxische Kumulativdosierungen. Hoffman et al. (1992) beschrieben in ihrer Analyse von 158 Patienten mit Morbus Wegener bereits in 39% der Patienten kritische Infektionen, die einer stationären Behandlung mit Antibiotikatherapie bedurften. Hierzu zählten sie vor allem Pneumonien, die auf *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und Pilzen wie *Aspergillus fumigatus* und *Candida albicans* zurückzuführen waren. Auch schlossen kritische Fälle schwere Hautinfektionen ein (26%) sowie Septikämien (9%). In der Studie von Harper und Savage (2004) wird zusammenfassend berichtet, dass Septikämien und Leukopenien, die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen seien. Bei 20 von insgesamt 240 Patienten kam es zu Malignomen, 8 hiervon beschränkten sich auf die Haut. 3 Patienten entwickelten ein Leberkarzinom. 25% der Patienten entwickelten einen steroid-induzierten Diabetes mellitus. De Groot et al. (2009) diskutierten in der großen CYCLOPS-Studie 228 Fälle unerwünschter Nebenwirkungen bei 114 Patienten. Sie berichten, dass bei 85 Patienten 178 Episoden leichter Infektionen aufgetreten seien und bei 29 Patienten kam es in 50 Fällen zu schweren ernsthaften Infekten. Zu den schweren Infekten zählen de Groot et al. vor allem Pneumonien durch *P. jiroveci*, zwei Fälle von schweren *E.coli*-Septikämien, eine Darmperforation bei Divertikulitis sowie Infekte bedingt durch Herpes Zoster.

In unserer Studie mit insgesamt 27 Patienten teilten wir ähnlich wie bei Hoffman et al. (1992) das Auftreten von Infektionen in leichte, schwere und intensivpflichtige Infekte ein. Leichte Infekte waren solche, die entweder ambulant oder maximal eine Woche stationär behandelt werden mussten. Diese kamen in unserer Studie mit ca. 48% am häufigsten vor. Ernsthaftige Infektionen, die einer intensivmedizinischen Überwachung bedurften nur in ca. 10%. Auffallend ist in den o. g. Studien von z. B. Hoffman et al. und De Groot et al. vor allem die Häufung an Pneumonie- Fällen, gefolgt von Septikämien. Sie gehen auf leichte Infektionen kaum ein, da diese meist im ambulanten Rahmen durch Hausärzte behandelt würden (Hoffman et al., 1992). Bei unseren 27 Patienten kam es in der Kategorie der leichten Infektionen am häufigsten zu Infektionen mit dem Cytomegalie- Virus (25%), zu Infekten des oberen HNO- Traktes (20%) sowie gehäuft zu Harnwegsinfekten (20%). Übereinstimmend mit den zitierten Studien kam es auch in unserer Studie in der Kategorie der schweren Infektionen vor allem zu Pneumonien (28%) an führender Stelle sowie zu Septikämien (15%). Hier gilt es, die Patienten vor Beginn der medikamentösen Therapie konsequent aufzuklären, wofür gezielte Patientenschulungen angeboten werden, um die Compliance zu erhöhen (www.rheuma-liga.de) und um Patienten auf mögliche beginnende Leitsymptome aufmerksam zu machen. Ferner erhielten die Patienten, die nach Erstdiagnose an der Universitätsklinik Kiel behandelt wurden, unter anderem regelmäßig Inhalationen mit

4. Diskussion

Pentamidin zur Prophylaxe von Pneumonien, bedingt durch *Pneumocystis-carinii* oder antivirale Therapien gegen eine möglich Cytomegalie-Virus bedingte Pneumonie.

4.6 Plasmaseparation und Komplikationen

In unserer Studie fand neben der Dialyse auch die Plasmaseparation als ein wichtiger und in der aktuellen Literatur rege diskutierter Therapieansatz Anwendung. Zusammenfassend erhielten von den insgesamt 27 Patienten 14 Patienten eine Dialyse. 9 der 14 Patienten waren bereits bei Diagnosestellung und bei Therapiebeginn bereits dialysepflichtig. 5 wurden es im weiteren Verlauf. Bei 11 Patienten wurden Plasmaseparationen durchgeführt (41%). 8 von 14 Patienten waren nach Induktionstherapie nicht mehr dialysepflichtig und wiederum 6 dieser 8 Patienten erhielten begleitend eine Plasmaseparation.

Die Plasmaseparation wurde erstmals 1970 für die Eliminierung pathologischer Antikörper bei Myasthenia gravis eingesetzt (Lockwood et al., 1976) und die erzielten Erfolge führten 1982 zur Anwendung bei pauci- immuner Glomerulonephritis (RPGN). Guillevin et al. beschrieben in 2 randomisierten kontrollierten Studien von 1992 und 1995 die Ergebnisse der Plasmaseparation in der Anwendung bei AAV. In der Studie von 1992 erhielten Patienten hauptsächlich eine Regelmedikation mit oraler oder intravenöser Gabe von Glukokortikoiden und ggf. ergänzend Plasmaseparation. In der zweiten Studie von 1995 erhielten Patienten pulsatil CYC ergänzend zu Steroiden und ggf. Plasmaseparation. Fazit beider Studien war, dass eine zusätzliche Therapie mit Plasmaseparation zu keiner signifikanten Verbesserung der Erkrankung oder des Patientenüberlebens führte. Auch die Studie von Cole et al. (1992) führte zu keinem relevanten Ergebnis. Pusey et al. (1991) kamen in ihrer Studie am Hammersmith Hospital mit 19 Patienten, die dialysepflichtig waren, zu dem Ergebnis, dass 10 von 11 Patienten, die Plasmaseparation erhielten, keine Dialyse mehr benötigten. In ihrer Kontrollgruppe waren es hingegen nur 3 von 8 Patienten. Die aktuellere EUVAS MEPEX-Studie (van Wijngaarden et al., 2007) schloss 69 dialysepflichtige Patienten mit AAV und einer RPGN ein und teilte diese in zwei Studienarme. Ein Studienarm umfasste 34 Patienten, die intravenös Methylprednisolon erhielten. Der andere Studienarm umfasste 35 Patienten, welche mit Plasmaseparation behandelt wurden. Beide Studienarme erhielten jeweils auch die Standardtherapie mit CYC und Steroiden nach dem FAUCI- Schema. Ergebnis dieser Studie war, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens gab. Auch konnte nicht geklärt werden, ob Patienten mit weniger Begleiterkrankungen wie z. B. einer KHK etc. von einer Plasmaseparation profitieren könnten. Casian und Jayne (2011) fassen zusammen, dass weiterhin unklar sei, bei welchem Grad einer Nierenschädigung der

4. Diskussion

Einsatz von Plasmaseparationen sinnvoll ist. Auch blieb offen, in welchen Abständen und mit welcher Begleitmedikation therapiert werden muss. Diese Punkte sollen durch die aktuell laufende EUVAS PEXIVAS- Studie geklärt werden, die ca. 500 Patienten einschließt und von der erste Ergebnisse ca. 2017 erwartet werden.

Festzuhalten bleibt bei den insgesamt 27 Patienten mit AAV, die am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel, behandelt worden sind, dass 6 von 8 Patienten, die dialysepflichtig waren und Plasmaseparation erhielten, nach Abschließen der Induktionstherapie und Erreichen einer Remission keine Dialyse mehr benötigten. 4 dieser Patienten erhielten begleitend die orale Standardtherapie nach FAUCI und 2 erhielten Azathioprin. Indiziert war die Plasmaseparation in unserer Studie bei Patienten mit einer schwergradigen renalen Beteiligung in Form einer RPGN und einem Serumkreatinin von > 5 mg/dl oder bei Patienten mit einem Serumkreatinin < 5 mg/dl und einem weiteren Organbefall, z. B. einer relevanten Lungenbeteiligung mit v. a. alveoläre Hämorrhagie. Nach unseren erzielten Ergebnissen kam es zu einer deutlichen Änderung des Median, bezogen auf das Serumkreatinin. Dieser lag vor der Plasmaseparation bei 3,34 mg/dl und sank nach Anwendung auf 1,66 mg/dl, womit ein deutlicher Erfolg hinsichtlich der Senkung des Serumkreatinins zu vermerken ist. Eine intravenöse Methylprednisolon Gabe wie in der EUVAS MEPEX- Studie ist bei keinem der 11 Patienten, die Plasmaseparationen erhielten, durchgeführt worden. Darin könnte jedoch hinsichtlich des Therapieerfolgs ein zusätzlicher Aspekt bestehen, der offen bleibt und ggf. zu diskutieren wäre. Bezüglich des wichtigen Diskussionspunktes Patientenüberleben bleibt zusammenfassend zu sagen, dass keine der o. g. Studien eine signifikante Verbesserung durch die Plasmaseparation feststellen konnte. Wir verglichen in Punkt 3.10 dieser Arbeit das Patientenüberleben in der Gruppe mit und ohne Plasmaseparation. Bereits nach 2 Monaten kam es in der Gruppe der Patienten mit Plasmaseparation zum ersten Todesfall, so dass die Überlebenschance nach Kaplan Maier von 100% auf 94% sinkt. In beiden Gruppen kam es zu 4 Todesfällen im gesamten Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Wir halten jedoch fest, dass trotz gleicher Frequenz an Todesfällen, sich diese in der Gruppe mit Plasmaseparation deutlich schneller ereigneten und sich insgesamt wie auch in den zahlreichen Studien zuvor kein Vorteil bezüglich des Patientenüberlebens darstellt.

Hinsichtlich der Komplikationen sowie unerwünschten Nebenwirkungen der Plasmaseparation beschreibt das Weltplasmaseparations- Register 2007 diese bei 5,7% der Patienten. Zuvor hielt die „Canadian Apheresis Group“ 2003 in einer Analyse von 91000 Plasmaseparationen fest, dass es in 0,4% der Fälle zu schwersten Nebenwirkungen und 3 Todesfällen kam. Casian und Jayne (2011) fassen zusammen, dass zu den häufigsten ernstesten Nebenwirkungen unter anderem anaphylaktische Reaktionen, Hämorrhagien und

4. Diskussion

transfusionsbedingtes Lungenversagen zählen. Diese sind häufiger unter der Plasmaseparation gegen Frischplasmen als gegen Albumin zu verzeichnen. Häufige leichte Begleiterscheinungen sind vor allem Elektrolytentgleisungen, hier allen voran die Hypokalzämie. Alle 27 Patienten unserer Studie erhielten Plasmaseparationen gegen Albumin. Wir beobachteten hingegen keine der oben aufgeführten Nebenwirkungen, sondern fanden auch hier erneut das Auftreten leichter, schwerer und intensivpflichtiger Infektionen sowie das Auftreten von Rezidiven sowie Todesfällen. Wir verglichen erneut zwei Gruppen von Patienten, jeweils mit und ohne Plasmaseparation. Außer dem Auftreten von als „leicht“ definierten Infekten, kam es in der Patientengruppe, die mit Plasmaseparation behandelt wurde, in allen anderen Punkten zu deutlich mehr Ereignissen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass häufige Sequenzen von Plasmaseparationen bei gleichzeitiger Immunsuppressionstherapie eine signifikante Minderung des IgG-Anteils um bis zu 80% bewirken, was die Infektanfälligkeit steigert (Dittrich et al., 2007). Aber auch angeborene IgG-Substanzklassendefekte können durch das Verfahren in ihrer Symptomatik verstärkt werden. Hier kommt im Anschluss die intravenöse Infusion von Immunglobulinen (IVIg für i.v. Immunglobulin) zur Anwendung, bei der polyklonale, polyvalente IgG-Fractionen verwendet werden (hauptsächlich IgG 160kD). Die Infektanfälligkeit wird hierdurch reduziert und durch zelluläre und humorale Zell- Zell- Interaktionen, Zellwachstum, Zellreifung, Migration von Immunzellen sowie durch den Ersatz humoraler Komponenten des Immunsystems positiv beeinflusst. Auch kommt es zur Neutralisierung autoreaktiver Antikörper und inflammatorischen Komplementbestandteilen (Buchwald, 2002). Man kann bezüglich der Plasmaseparation in unserer Studie zusammenfassen, dass außer der Verbesserung der Nierenleistung, gemessen am Serumkreatinin als Median und dem „Wegkommen“ von der Dialyse, keine weiteren nennenswerten Vorteile hinsichtlich der Anwendung der Plasmaseparation zu verzeichnen sind. Bezüglich der wichtigen Punkte dieser Studie wie Patientenüberleben, Rezidivhäufigkeit und Auftreten von Komplikationen unter der Therapie haben die Patienten, die mit Plasmaseparation behandelt worden sind, ein deutlich schlechteres Outcome. Hier bleibt erneut die Signifikanz in Anbetracht der geringen Patientenzahl fraglich, dennoch ist eine Tendenz ersichtlich. Offen bleibt jedoch das Ergebnis der umfangreichen EUVAS PEXIVAS Studie, die erst 2017 erste Ergebnisse liefern wird und daher abzuwarten ist.

4. Diskussion

4.7 Patientenüberleben

Ein weiterer interessanter Endpunkt unserer Studie war die Ermittlung des Patientenüberlebens, welche nach dem Kaplan Maier-Prinzip erfolgte. Hierfür wurde als Orientierungspunkt zunächst die Überlebenswahrscheinlichkeit aller 27 Patienten ermittelt. Insgesamt kam es zu 8 Todesfällen im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. 5 der Todesfälle waren primär therapiebedingt. Diese Patienten entwickelten schwere Leukopenien, die zu Septikämien, schweren Infekten und hier vor allem zu schwer therapierbaren Pneumonien führten. Ein Patient entwickelte unter Cyclophosphamid z.B. eine schwere Agranulozytose und erlag den Folgen, ein Weiterer eine ernste CMV- Infektion. Ein Todesfall war primär krankheitsbedingt, hier starb der Patient aufgrund einer fortgeschrittenen cerebralen und pulmonalen Beteiligung des Morbus Wegener. Bei 2 der Todesfälle wurde ein Herz- Kreislaufversagen dokumentiert. In Anlehnung an die Studie von Harper und Savage (2004) mit 240 Patienten, untersuchten wir ebenfalls das Kumulative Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter. Hierfür teilten wir die 27 Patienten ihrem Alter entsprechend in 2 Studienarme, \leq und $>$ 63 Jahre. Bei Harper und Savage lag die Altergrenze bei 65 Jahren. Sie hielten in ihrer Studie zusammenfassend fest, dass das Alter der Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflusst und es in der Gruppe der $>$ 65 Jährigen zu signifikant höheren Frequenzen an Todesfällen kommt. Diese sind am häufigsten auf therapiebedingte Septikämien, Malignome und erneute Krankheitsaktivität im Sinne eines Rezidivs zurückzuführen. Harper und Savage betonten, dass es hinsichtlich des Zeitfensters für das Erreichen einer Remission oder eines Rezidivs keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen gab. Signifikante Unterschiede gab es dagegen in der Häufigkeit der Infektionen, die bei den älteren Patienten wesentlich häufiger vorkamen. In unserer Studie mit insgesamt 8 Todesfällen verteilten sich jeweils 4 Ereignisse auf beide Gruppenarme. Vergleichsweise kommt es in der Gruppe der Patienten $>$ 63 Jahre jedoch bereits nach 2 Monaten zum ersten Todesfall, der auch unmittelbar auf die Erkrankung zurückzuführen ist und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Maier sinkt bereits nach sehr kurzer Zeit auf 92%. Der Patient entwickelte eine schwere Leukopenie und darunter eine schwere Sepsis, dessen Folgen er erlag. In der Gruppe der jüngeren Patienten kam es in unserem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren erst nach 12 Monaten zum ersten Ereignis. In der Gruppe der älteren Patienten treten zusammenfassend die Ereignisse in einer schnelleren Frequenz auf. Bereits nach 59 Behandlungsmonaten kommt es in der Gruppe der $>$ 63 Jährigen zum fünften Todesfall während des Beobachtungszeitraumes und die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt hier schon sehr früh auf 69%. Daher sind vergleichend zu der umfangreichen Studie von Harper und Savage mit

4. Diskussion

einem größeren Patientenkollektiv (n=240) deutliche Parallelen zu ziehen. Es ist auch in unserer Studie mit einer geringen Patientenanzahl (n=27) somit die Tendenz zu erkennen, dass die Gruppe der Älteren ein schlechteres Outcome hinsichtlich des Aspektes Patientenüberleben zeigt. Es bleibt weiterhin zu erwähnen, dass 10 von 27 Patienten in der Gruppe der älteren Patienten auch eine kardiovaskuläre Komorbidität aufweisen und nur 6 in der Gruppe der Jüngeren, was sicherlich auch berücksichtigt werden sollte. Diese gehen aus der Studie von Harper und Savage im Detail nicht hervor. Gelman und Taylor (1984) gaben in ihren Untersuchungen an, dass das Alter keine signifikante Auswirkung auf das kumulative Überleben habe, wenn die Dosis des Cyclophosphamid dementsprechend eingestellt wird. Studien von Tirelli et al. (1998) und Rowe et al. (1995) belegen, dass ein höheres Alter auch eine erhöhte Anfälligkeit für das Entwickeln einer Myelodepression nach sich zieht. Das Risiko für das Entwickeln einer Neutropenie und dem Eintritt des Todes infolge einer hierdurch bedingten Sepsis ist laut Tirelli et al. mit steigendem Alter höher, vor allem bei Patienten > 70 Jahre.

4.8 Nierenfunktion und Patientenüberleben

Harper und Savage (2004) untersuchten in ihrer Studie mit 240 Patienten ferner das Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Hierfür wurde der Median des Serumkreatinins ermittelt, welcher bei 4 mg/dl lag und die Patienten wurden ihren Nierenretentionsparametern entsprechend in 2 Arme aufgeteilt, je > und < 4 mg/dl. Auch wir untersuchten den Einfluss der Nierenfunktion auf das kumulative Patientenüberleben und teilten unsere Patienten in 2 Studienarme. Wir ermittelten einen Median der Serumkreatininwerte von 3,2 mg/dl. Harper und Savage kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten, vor allem mit zusätzlich deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ein signifikant schlechteres Outcome haben. Eine eingeschränkte Nierenfunktion isoliert betrachtet, erhöhe zwar das Risiko einer Leukopenie, im Gesamtergebnis dagegen wirke sie sich nicht signifikant schlechter auf das Patientenüberleben aus. Wir kommen in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass in der Gruppe der Patienten mit einer schlechteren Nierenfunktion, d. h. einem Serumkreatinin > 3,2 mg/dl (Median) es zu 5 von insgesamt 8 Todesfällen kommt. Nach 2 Monaten kommt zum ersten Ereignis und die kumulative Überlebenschance sinkt nach sehr kurzer Zeit auf 92%. Insgesamt kommt es in dieser Gruppe zu 5 Todesfällen in Form von Ereignissen. Nach 51 Monaten tritt das vierte Ereignis ein, die Überlebenschance fällt auf 69%. In der Gruppe der Patienten, die mit ihren Serumkreatininwerten unter dem

4. Diskussion

Median liegen, kommt es erst nach 12 Monaten zum ersten Todesfall. Nach insgesamt 3 Todesfällen beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 59 Behandlungsmonaten dieser Gruppe vergleichsweise noch 79%. Eine statistische Signifikanz kann, wie bereits mehrfach erwähnt, bei einer geringen Patientenanzahl nicht erwartet werden, tendenziell wirkt sich jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion in unserer Studie ungünstig auf das kumulative Patientenüberleben aus. Auch hier muss das Alter der Patienten sowie mögliche Begleiterkrankungen und deren Schwere in Erwägung gezogen werden. Folglich sind Patienten mit bereits jahrelanger Erkrankung, dementsprechend reduziertem Allgemeinzustand sowie eingeschränkter Nierenfunktion und ggf. bereits längerer Dialysepflichtigkeit anfälliger für Komplikationen. Bei diesem Patientenkontext wird die Anfälligkeit für therapiebedingte Nebenwirkungen wie z.B. die Infektanfälligkeit tendenziell hoch sein. Hier gilt es wie bereits zuvor diskutiert, die Compliance des Patienten durch gezielte Schulungen zu bewahren und rechtzeitig medikamentöse Prophylaxen zu verordnen.

4.9 Zukünftige Therapieansätze

Hamour et al. (2011) beschreiben, dass sich die aktuelle Behandlung der AAV weiterhin in zwei Phasen einteilen lässt. Eine Phase umfasst die initiale Immunsuppression für einen schnellen und effektiven Remissionseintritt (Induktionstherapie) und die Andere beinhaltet eine gut durchdachte Fortführung der Therapie zum Vermeiden von Rezidiven (Erhaltungstherapie). Nach sorgfältiger selektiver Recherche der aktuellen Studienlage können wir zunächst festhalten, dass seit dem Einführen der Steroid- und CYC- Therapie 1970, sich die Prognose für die Patienten mit AAV deutlich verbessert hat und durch diverse randomisierte Multicenter- Studien auch weiter optimiert wurde. Dennoch ist die Standard-Medikation hinsichtlich der Langzeit- Nebenwirkungen sowie der Toxizität, vor allem bedingt durch das Cyclophosphamid, unbefriedigend. Vor allem Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit ggf. Dialysepflichtigkeit werden häufig intravenös in Form der in dieser Studie mehrfach beschriebenen CYC- Puls-Therapie behandelt. Gerade in solchen Fällen ist nach Hamour et al. die behandlungsbedingte Morbidität und Mortalität deutlich erhöht. Die Ergebnisse der EUVAS CYCLOPS- Studie belegen, dass eine intravenöse pulsatile Gabe von CYC zwischen 7,5 mg und 15 mg/kg/KG/Puls insgesamt eine deutlich geringere kumulative Dosis ist und hinsichtlich des Endpunktes der Remission genauso effektiv ist wie die tägliche orale Gabe von CYC. Gerade diese täglichen Gaben sind nach wie vor umstritten, da sie hauptsächlich

4. Diskussion

die meisten Risiken bezüglich der Toxizität bergen. Leider führt die Puls- Therapie laut aktueller Studienlage jedoch wie zuvor erwähnt zu mehr Rezidiven, hat aber ein geringeres Risiko für Leukopenien. Die CYCLOPS- Studie betonte, dass die Dosis von CYC dem Gewicht, dem Alter und der Nierenfunktion des Einzelnen angepasst werden müsse und dass eine begleitende Prophylaxe mit MESNA das Risiko eines Harnblasenschadens deutlich minimiere. Auch unsere 27 Patienten erhielten prophylaktisch MESNA, jedoch ist hier erneut zu erwähnen, dass die Langzeitauswirkungen der immunsuppressiven Therapie nicht erfasst werden konnten. Auch zeigt unser Ergebnis der Gegenüberstellung beider Therapieregime Vor- und Nachteile in beiden Gruppen. Auch wäre für uns eine Optimierung der einzelnen CYC und Steroid- Dosen hinsichtlich Alter und Nierenfunktion noch weiter wünschenswert.

So bleibt auch der Erfolg der Plasmaseparation in unserer Studie offen. Hamour et al. fassen hier zusammen, dass sie als Ergänzung zur Standard- Induktionstherapie vor allem bei Patienten mit ernsthafter Nierenbeteiligung erfolgversprechend ist. Hier wird wie bereits erwähnt das Ergebnis der großen EUVAS PEXIVAS- Studie erwartet, womit jedoch erst 2017 zu rechnen ist.

Ferner bleiben auch Methotrexat (MTX) sowie Mycophenolat Mofetil (MMF) als mögliche Optionen für eine Induktion zu diskutieren. Die EUVAS NORAM- Studie belegte, dass MTX durchaus als weniger toxische Alternative zu CYC in Frage kommt, jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert ist. In unserer Studie wurde die Induktion primär immer mit einem der beiden Therapieregime durchgeführt, d.h. entweder CYC oral oder i.v.. 5 Patienten erhielten MTX und 2 erhielten MMF, jedoch immer erst nach Unverträglichkeit des Standards.

Ein weiterer Diskussionspunkt ergibt sich in der Therapie der AAV hinsichtlich des Umgangs mit Biologika. Hier ergibt sich gemäß Studienlage unter anderem der Aspekt der TNF-Blockade z. B. mit Infliximab oder Eternecept, die erfolglos blieben und das Risiko einer aktiven Lungentuberkulose erhöhten. Eine weitere Option bieten in dieser Gruppe CD20-Antikörper wie Rituximab, dessen Erfolg hier bereits erwähnt wurde. Weitere CD20-Antikörper wie Ocrelizumab sind bereits in Erprobung (Genovese et al., 2008) und zeigten signifikante Erfolge in der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Petri et al. (2008) und Krumbholz et al. (2005) beschrieben in ihren Studien die erfolgreiche Anwendung von Belimumab, einem humanen monoklonalen Antikörper, der das B- Lymphozyten- Stimulator Protein (BLyS) hemmt und dadurch die Anzahl abnormer B- Zellen reduziert bei Patienten mit systemischen Lupus Erythematoses. Sie fanden in den Seren der Patienten mit AAV ähnliche Einheiten von B-Lymphozyten- Stimulator- Proteinen, so dass auch hier ein Erfolg

4. Diskussion

denkbar wäre und noch zu erproben bleibt. Wie die oben aufgeführten Wirkstoffe gehören auch Abatacept (T-Lymphozyten- Blockade), Tocilizumab (Interleukin-6- Blocker), Atacicept (B-Lymphozyten-Blockade) und beispielsweise Eculizumab (C5a- Blockade) zu der Gruppe der Biologika mit unterschiedlichen Angriffspunkten und sind bereits weit fortgeschritten hinsichtlich ihres möglichen Wirkungsprofils. Auch in der Therapie der AAV werden sie diskutiert und zählen ebenso zu zukünftigen Behandlungsoptionen (Nestorov et al., 2008; Huugen et al., 2007; Rothenberg et al., 2008; Kawashiri et al., 2010).

5. Zusammenfassung

5 Zusammenfassung

In dieser Studie handelt es sich um die retrospektive Auswertung von Untersuchungen an 27 Patienten mit ANCA- assoziierter Vaskulitis (AAV), die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel in der Nephrologischen Klinik behandelt und mittels Vorscreening aus den Krankenakten ermittelt wurden. ANCA sind antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies), die gegen Enzyme in primären Granula der Granulozyten und Lysosomen der Monozyten gerichtet sind. Unter den ANCA-positiven Vaskulitiden ist die WG mit einer Inzidenz von 0,5-0,8/100.000 Einwohner/Jahr die häufigste Form. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild um eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Die Krankheit befällt vor allem den oberen und unteren Respirationstrakt und die Nieren in Form einer fokalen nekrotisierenden Glomerulonephritis, die ohne Behandlung zu 80% tödlich verläuft.

Trotz wesentlicher Fortschritte in der Diagnostik und Therapie haben Patienten mit einer AAV weiterhin eine relativ schlechte Prognose. Mortalität und Morbidität sind hierbei zum einen durch die Aktivität der Krankheit, zum anderen aber wesentlich auch durch Nebenwirkungen der Therapie bedingt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die klinischen Verläufe von Patienten mit führender renaler Beteiligung näher analysiert und dargestellt. Zu diesem Zweck wurden die Krankenakten von Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis, die in der Zeit von Dezember 2006 bis Dezember 2009 in der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus- Kiel betreut wurden, systematisch ausgewertet. Neben biografischen Merkmalen wurden vor allem klinische Parameter sowie die eingesetzten Therapien erfasst. Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Methoden analysiert und dargestellt. Durch den Vergleich mit publizierten Ergebnissen aus der Literatur wurden eigene Behandlungsergebnisse kritisch überprüft, so dass diese Einfluss auf das zukünftige Patientenmanagement haben könnten.

Ein wesentlicher Aspekt dieser Studie war der Vergleich der beiden Haupttherapie- Regime, d.h. der Vergleich zwischen der oralen und intravenösen Cyclophosphamid- Therapie. Unsere Untersuchungen ergaben, dass die Infektneigung mit teilweise ernsten intensivmedizinischen Behandlungen auf dem Boden einer iatrogenen Leukopenie unter der oralen Therapie wesentlich höher ist. Auch die Frequenz der Rezidive ist in der per oral behandelten Gruppe höher. Als wesentlichen Vorteil der intravenösen Therapie zeigt unsere Studie das geringere Auftreten von Rezidiven. Unter den ernsten Infektionen stand die Pneumonie bezüglich der Häufigkeit in unserer Studie an erster Stelle, gefolgt von schweren

5. Zusammenfassung

Septikämien und Infektionen mit dem Cytomegalie- Virus. Ferner wurden die Nierenfunktion der Patienten sowie das Alter hinsichtlich der Auswertung unserer Ergebnisse berücksichtigt. Alle 27 Patienten hatten von Beginn an eine renale Beteiligung, d.h. sie hatten vor allem erhöhte Kreatininwerte (Median 3,2 mg/dl) und/oder bereits eingetretene Organschäden mit evtl. Dialysepflichtigkeit. In unserer Studie zeigten Patienten mit einem Kreatininwert über dem Median liegend, eine deutlich höhere Komplikationsrate. In dieser Gruppe kam es zu deutlich mehr Rezidiven, Infekten sowie Todesfällen. Hinsichtlich ihres Alters wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt (Median 63 Jahre). Hier bleibt festzuhalten, dass in der Gruppe der älteren Patienten die Tendenz schwere und intensivpflichtige Infekte zu entwickeln höher ist, aber gerade diese Gruppe der Patienten von der Induktionstherapie deutlich profitiert, was sich im Vergleich der Kreatininwerte beider Gruppen vor und nach Therapie widerspiegelt. Die Plasmaseparation stellt eine weitere potentielle Therapieoption dar und wurde auch in dieser Studie angewandt. Hier belegen unsere Ergebnisse, dass es neben der Verbesserung der Nierenleistung der Patienten zu keinen weiteren nennenswerten Vorteilen kam. Hinsichtlich wichtiger Endpunkte dieser Studie wie Patientenüberleben, Rezidivhäufigkeit und Komplikationen ergab die Plasmaseparation keine Vorteile.

Verglichen mit der aktueller Literatur und Studienlage können einige Parallelen gezogen werden, wie z.B. die hohe Infektionsrate bei Patienten, die oral mit Cylophosphamid behandelt werden. Auch haben die Patienten, die dialysepflichtig sind ähnlich wie in anderen Studien ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko und ihre Nierenfunktion bleibt insgesamt schlecht, wenn sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits dialysepflichtig waren. Durch die bereits eingetretene Schwere der Organbeteiligung mit evtl. Parenchymschäden bis hin zum Eintreten einer möglichen RPGN erschwert sich möglicherweise auch ein effizientes Ansprechen auf die Therapie und insgesamt das Outcome für diese Zielgruppe. An dieser Stelle ist erneut die Notwendigkeit einer effizienten Patientenaufklärung und -schulung zu betonen sowie Maßnahmen hinsichtlich Infektprophylaxen durchzuführen.

Bezüglich der Induktionstherapie bleibt zukünftig interessant, ob nicht auch aus der Gruppe der Biologika Rituximab als alternative Therapie in Frage käme, da bereits erfolgreiche Daten hierzu vorliegen. Auch werden hier MTX sowie Mycophenolat Mofetil diskutiert, wobei gerade bezüglich MTX die Nierenfunktion des Patienten die Anwendungsmöglichkeiten einschränkt. Neben der Induktionstherapie bleibt auch die Behandlung der Remission ein wichtiger Punkt in der Behandlung der AAV. Hier ist nach aktueller Literatur Azathioprin Mittel der Wahl und fand auch in unserer Studie tendenziell mehr Anwendung als z.B. Mycophenolat Mofetil oder MTX, wobei sowohl zur Remissions- als auch zur Rezidivbehandlung noch zukünftige Studien abzuwarten bleiben. Hier bleibt für unsere

5. Zusammenfassung

Studie ebenfalls die Behandlung mit Biologika wie z.B. mit Eternercept offen und zukünftig interessant.

Zusammenfassend bestätigen unsere Untersuchungen, dass die intravenöse Cyclophosphamid Therapie eine wichtige Option in der Therapie der AAV darstellt und sie mittels detaillierter Dosisanpassung vor allem an Alter, Nierenfunktion und Begleiterkrankungen zu signifikanten Erfolgen führen kann. Einen neuen und festzuhaltenden Ausblick bieten wie oben bereits erwähnt Biologika, hier vor allem das Rituximab. Sie fanden auch bereits bei unseren Patienten Anwendung, jedoch nur im Verlauf bei Auftreten von Rezidiven oder Unverträglichkeit der Standardtherapie. Hier bleibt offen und abzuwarten, ob sie nicht auch eine Alternative hinsichtlich der Induktionstherapie darstellen sowie auch in der Remissionsbehandlung und in der Behandlung von Rezidiven. Die große Auswahl an neueren Biologika z.B. Ocrelizumab, Belimumab, Tocilizumab oder Abatacept gibt Hoffnung auf mögliche Erfolge, vor allem in der Behandlung bisheriger therapierefraktärer Verläufe.

6. Literaturverzeichnis

6 Literaturverzeichnis

Anderson J.M., Jamieson D.G., Jefferson J.M., Non-healing granuloma and the nervous system. *QJ Med* 44: 309-323 (1975)

Andrassy K.J., Koderisch J., Rasmussen N., Ritz E.: Therapie der Wegener'schen Granulomatose und verwandter Vaskulitiden. *Dtsch med Wschr* 114: 27- 29 (1989)

Andrassy K., Erb A., Koderisch J., Waldherr R., Ritz E.: Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 35: 139- 147 (1991)

Aries P.M., Lamprecht P., Gross W.L., Rituximab in refractory Wegener's granulomatosis favorable or not? *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1; 173(7): 815a-826 (2006)

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guileevin L. Efficacy of the anti- TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 41(10): 1126-32 (2002)

Bindi P., Gilson B., Aymard B., Brillet G, Birembaut P, Joly D: Extracapillary and necrotizing glomerulonephritis without immunoglobulin deposits: Clinical presentation, prognostic factors an response to treatment. A propos of 42 cases. *Nephrologie* 14: 95-100 (1993)

Booth AD, Jefferson HJ, Aylifee W, Andrews PA, Jayne DR. Safety and efficacy of TNF-alpha blockade in relapse and vasculitis. *Ann Rheum Dis*.; 61(6): 559 (2002)

Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pisey CD, Jayne D.R. Outcome of ANCA- associated renal vasculitis: A 5 year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 41: 776-784 (2003)

Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in antineutrophil cytoplasmic antibody- associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 15(3): 717-21 (2004)

6. Literaturverzeichnis

Bullen, CL., Liesegang, T.J., Mc Donsid T.J., De Reme R.A, Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology* 90: 297-290 (1983)

Bühl A., Zöfel P., SPSS 11 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, Addison- Wesley 277-281 (2002)

Casian A., Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg–Strauss syndrome and renal limited vasculitis, *Curr Opin Rheumatol.*23 (1): 1217 (2011)

Chalk C.H., Homburger H. A., Dyck P.J., Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies in vasculitis peripheral neuropathie. *Neurology* 43: 1826-1827 (1993)

Charles, L.A., Falk, R.J., Terell, R.S., Jenette, J.C.: Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leuk Biol* 50: 403-407 (1991)

Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, Clark W, Morrin P, Posen G, Bernstein K, Dyck R, and the Canadian Apheresis Study Group, A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 20: 261-9 (1992)

De Groot, K., Schnabel, A., Gross, W.L., ANCA- assoziierte Vaskulitiden (Wegener-Granulomatose, Churg- Strass- Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) 2.Diagnostisches Procedere. *Z Rheumatologie*, 54: 291-302 (1995)

De Groot K, Reinhold- Keller E., Tatsis et al., Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalizes Wegner's granulomatosis. Methothrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 39: 2052-2061 (1996)

De Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European vasculitis study group)The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 16(10): 2018-27 (2001)

Kirsten de Groot, Lorraine Harper, David R.W. Jayne, Luis Felipe Flores Suarez, Gina Gregorini, Wolfgang L. Gross, Rashid Luqmani, Charles D. Pusey, Niels Rasmussen, Renato A. Sinico, Vladimir Tesar, Philippe Vanhille, Kerstin Westman, Caroline O.S. Savage. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic

6. Literaturverzeichnis

antibody- associated vasculitis: A randomized trial and for the EUVAS (European Vasculitis Study Group). *Ann Intern Med* May 19, 150: 670-680 (2009)

Dittrich E, Schmaldienst S, Derfler K., Plasmaaustausch und Immunadsorption *Wiener klinische Wochenschrift Education* 2: 39-54 (2007)

Falk, R.J.: ANCA- associated renal disease. *Kidney Int* 38: 998-1010 (1990)

Falk R.J., Hoffman G.S., Controversies in small vessel vasculitis – comparing the rheumatology and nephrology views. *Curr Opin Rheumatol* 19: 1-9 (2007)

Fauci, A. S., Wolff, S. M., Johnson, J.S.: Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener`s granulomatosis. *N Engl J Med* 285: 1493-1496 (1971)

Fauci, A.S., Katz, P., Haynes, B. F., Wolff, S. M.: Cyclophosphamide therapy of severe necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 301 (5): 235-238 (1979)

Fauci, A.S., Haynes, B.F., Katz, P., Wolff, S.M.: Wegener`s granulomatosis. Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98: 76-85 (1983)

Fauci, A. S., Wolff, S.M.: Wegener`s granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 52: 535-61 (1973)

Fienberg R: The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener`s) granulomatosis. *Human Path*, 12 (5): 458-467 (1981)

Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4- year, single center experience. *Am J Kidney Dis.* 39: 42-47 (2002)

Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamid, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in woman more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicitx by doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol*;2: 1404-13 (1984)

Gross, W.L.: Wegener`sche Granulomatose: immunologische Aspekte zur Diagnostik, Genese und Therapie. *Immun Infekt*, 15: 15-25 (1987)

6. Literaturverzeichnis

Gross W. L., New concepts in Wegener's granulomatosis. In: The vasculitides- science and practice ,edited by Ansell B.M., Bacon P.A., Lie J.T., Yazici H., Chapman and Hall Medical, London- Glasgow- Weinheim- New York- Tokyo-Melbourne. Madras: 145-170 (1996)

Gross, W. L., Systemic necrotizing vasculitis. Clin Rheum 11 (2): 259-284 (1997)

Gross, W.L., Csernok, E., Schmitt, W. H.: Antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies: immunobiological aspects. Klin Wochenschr 69: 558-566 (1991)

Gross, W. L.,Csernok,E., Flesch, B. K.:`Classic` antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (cANCA), `Wegener's autoantigen` and their immunopathogenetic role in Wegener's Granulomatosis. J Autoimmun 6: 171-184 (1993a)

Gross, W. L., Hausschild, S., Schmitt, W.H.: Immundiagnostische und immunpathogenetische Bedeutung von Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörpern. Dtsch med Woschr 118: 191-99 (1993b)

Gross, W. L., Csernok, E.: Immundiagnostic and pathophysiologic aspects of neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. Curr Opin Rheumatol 7: 11-19 (1995)

Gross W.L., Moosig F, Holle J.U., Mössner J., Autoimmunvaskulitiden Standards und Leitlinien nach EULAR und EUVAS, Internist 50: 298-309 (2009)

Gross, W. L., Schmitt, W. H., Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA). Internist 36, S. 282 - 290 (1995)

Glöckner, W., Sieberth, H., Dienst, C., Kindler, J.: Plasmaseparation über Hohlfasermembranen zur Entfernung von Immunkomplexen bei der Wegener'schen Granulomatose. Verh Dtsch Ges Inn Med 86: 216- 219 (1980)

Godman G.C., Churg J., Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature.Arch Pathol Lab Med 58: 533-553 (1954)

Goldschmeding, R., Cohen Tervaert, J.W., van der Schoot, C. E., van der Veen, C., Kallenberg, C.G.M., von der Borne, A. E. G. K.: ANCA, anti- myeloperoxidase and anti-elastase: three members of a novel class of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes. Acta Pathol Micobiol Immunol Scand 97: 48-49 (1989)

6. Literaturverzeichnis

Gordon, M., Luqmani, R. A., Adu, D., et al.: Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 86: 779- 789 (1993)

Guillevin L, Lhote F, Jarousse B, Le THD, Bussel A, Leon A, Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa an Churg-Strauss syndrome. A prospective randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 35: 208-215 (1992)

Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarousse B, Genereau T, Leon A, Lack of superiority of corticosteroids plus pulse cyclophosphamid and plasma exchanges to corticosteroids plus pulse cyclophosphamid alone in the treatment of polyarteritis nodosa an Churg- Strauss syndrome patients with poor prognostic factors. A prospective randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 38: 1638-4 (1995)

Guillevin L, Lhote F: Treatment of polyarteritis nodosa: a microscopic polyangitis: Help or no help? *Am J Kidney Dis* 20: 270-275 (1995)

Hamour S, Salama AD, Pusey CD, Management of ANCA- associated vasculitis. Current trends and future prospects, *Therapeutics and Clinical Risk Mangement*, 6: 253-264 (2010)

L.Harper and C.O. Savage, ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century - a disease of older patients, *Rheumatology*; 44: 495-501 (2005)

Haubitz, M.: Glomerulonephritis im Rahmen von primären systemischen Vaskulitiden. *Internist* 36, Seiten (1995)

Hawke S.H., Davies L., Pamphlett R., Guo Y.P., Pollard J.D., McLeod J.G., Vasculitic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 114: 2175-2190 (1991)

Haworth S.J, C.O.S Savage, D Carr, J.M.B Hughes, A.J Rees, Pulmonary hemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J*, 290: 1775-1778 (1985)

Heilman, R. L., Offord, K.P., Holley, K. E., Velosa, J. A.: Analysis of risk factors for patient and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 9: 98- 107 (1987)

6. Literaturverzeichnis

Herlyn K., Hellmich B., Gross WL., Reinhold-Keller E., Stabile Inzidenz systemischer Vaskulitiden in Schleswig-Holstein, Dtsch Arztebl. DOI: 10. 3238/arztebl. 105(19): 355-61 (2008)

Hettenkofer H.J., Droste U., Frenssen E., Hammer M., Kellner H., Miehle W., Miehle R.K., Rheumatologie Diagnostik-Klinik-Therapie, Thieme, Ort S. 139-142 (2003)

Hiemstra TH, Walsh MW, Schmitt WH, Jayne D. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance therapy in ANCA- associated vasculitis (IMPROVE). 1-4-th Nov American Society of Nephrology, SA- FC 331A (2009)

Hoffman GS, Leavitt RY, Fleischer TA et al. Treatment of Wegeners Granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. Am J med 89:403-410 (1990)

Hoffmann G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., Hallahan C.W., Lebovics R. S., Travis W.D., Rotten M., Fauci A.S., Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. Ann Intern Med 116: 488-498 (1992)

Hu CH., O'Loughlin S., Winkelmann RK., Cutaneous manifestations of Wegener's granulomatosis. Arch Dermatol, 113: 175-182 (1977)

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 349: 36-44 (2003)

Jayne D., 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 18: 2180-2188 (2007)

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D.,

6. Literaturverzeichnis

Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., and Ulrich Specks, M.D. for the RAVE-ITN Research Group Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis *N Engl J Med* 2010; 363: 221-232 July 1 (2010)

Jones R, Tervaert JW, Hauser T et al., Randomized trial of rituximab vs. cyclophosphamid for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS. Proceedengs of the 14th international Vasculitis and ANCA workshop. 6-9 Jun, Lund, Sweden (2009)

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P. for the European Vasculitis Study Group Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220 July 15 (2010)

[Keane et al., 2001]

Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile- Levens E, Kasznica j, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha- neutralizing agent. *N Engl J Med* Oct 11; 345(15): 1098-104 (2011)

Keogh KA, Yitterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegeners´s granulomatosis: report of a prospective, open- label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*.173(2): 180-7. (2006)

Kleophas, W., Diabetes und Dialyse, Praxiskompndium, Thieme (2000)

Kuhlmann, U., Walb, D., Böhler, J., Luft, F.C., Pathophysiologie- Klinik- Nierenersatzverfahren, Thieme Verlag,5. Auflage:104 ff. (2008)

P. Lamprecht, J. Voswinkel, T. Lilienthal, B. Nolle 1 , M. Heller 2 , W. L. Gross and A. Gause, Effectiveness of TNF α blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis, Department of Rheumatology, University of Lübeck and Rheumaklinik Bad Bramstedt, Lübeck, Department of Ophthalmology and Department of Diagnostic Radiology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Germany, *Rheumatology* 41 (11): 1303-1307. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1303 (2002)

6. Literaturverzeichnis

Langford CA, Talar-Williams C, Baron KS et al., A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis, *Arthr. Rheum* 42: 2666 (1999)

Lapraik C, Watts R, Bacon P et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 46: 1615-1616 (2007)

Laufer S., Gay S., Brune K., *Rheumatische Erkrankungen und Entzündungen, Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie*, Thieme: 78-81 (2002)

Leavitt, R. Y., Fauci, A.S., Bloch, D. A., Michel, B. A., Hunder, G. G., Arend, W. A., Calbrese, L. H., Fries, J. F., Lie, J.T., Lightfoot, R.W., Masi, A.T., McShane, D. J., Mills, J. A., Srevens, M. A., Wallace, S.L., Zvaifler, N. J: The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33: 1101-1107 (1990)

Leden, H. von , Schiff, M.; Antimetabolite therapy in lethal midline granuloma. *Arch Otolaryng* (Chicago) 80: 460- 468 (1964)

Lesavre,P.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies antigen specificity. *Am J Kidn Dis* 2: 159-163 (1991)

Lie J.T.: Nomenclature and classification of vasculitis: Plus ça change, plus c' est la même chose. *Arthritis Rheum* 37 (2): 181-186 (1994)

Littlejohn, G.O., Ryan, P.J., Holdsworth, S.R.: Wegener's granulomatosis: clinical features and outcome in seventeen patients. *Aust N Z J Med* 15: 241-245 (1985)

Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA. et al. Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1:711-715 (1976)

Mayet, W.J., Csernok, E., Symkowiak, C., Gross, W.L., Meyer zum Büschenfelde. K.H.: Human endothelial cells express proteinase 3, the target antigen of an anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Blood* 82: 1221-1229 (1993)

McDonald, T.J., De Remeé, R.A.: Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis. *Adv Exp Med Biol* 336: 309-313 (1993)

6. Literaturverzeichnis

Mc Laughlin K, Jerimiah P, Fox JG, Mactier RA, Simpson K, Boulton-Jones JM: Has the prognosis for patients with pauci-immun necrotizing glomerulonephritis improved? *Nephrol Dial Transplant* 13: 1696-1701 (1998)

Merril, M.D.: Roentgen therapy in Wegener's granulomatosis. *Amer J Roentgenol* 85: 96-98

Moosig F., Holle J.U., Gross W.L., Autoimmunvaskulitiden, Standards und Leitlinien nach EULAR und EUVAS, *Internist* 50: 298-209 (2009)

Nölle, B., Specks, U., Lüdermann, J., Rohrbach, M.S., De Remeé, R.A., Gross, W. L.: Anticytoplasmatic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 111: 28-40 (1989)

Norton, W.L., Suki, W., Strunk, S.: Combined Corticosteroid and Azathioprine therapy. *Ann Intern Med* 121: 554-560 (1968)

Novack, S. N., Pearson, C.M.: Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 28: 938-942 (1971)

Omdal R, Wildhagen K, Hansen T, Gunnarson R, Kristoffersen G. Anti- CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol*. May-Jun; 34(3): 229-32 (2005)

Papiris S.A., Manoussakis M.N, Drosos A.A , Kontogiannis D, Constantopoulos S.H., Moutsopoulos H.M.: Imaging of thoracic Wegener's granulomatosis: the computed tomographic appearance. *Am J Med*, 93: 529- 536 (1992)

Puri, H., Campbell, R. A.: Cyclophosphamide and malignancy. *Lancet* 1: 1306 (1977)

Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM, Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 40: 757-63 (1991)

Reinhold- Keller E, Tatsis E, Gross W.L., ANCA- assoziierte Vaskulitiden (Wegenersche Granulomatose, Curg- Strauss- Syndrom, Mikroskopische Polyangiitis) Therapeutisches Procedere. *Z Rheumatol*, 54: 303-309 (1995)

6. Literaturverzeichnis

Reinhold- Keller E., Beuge N., Latza U. et al., An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis, *Arthr Rheum* 43:1021 (2000)

Reinhold- Keller E, Warnatz K.,Z, Cyclophosphamid oral vs. Bolus bei Wegener-Granulomatose und anderen ANCA- Assoziierten Vaskulitiden Pro und Contra *Z Rheumatol* 68:345-348 (2009)

Reinhold-Keller E, Herlyn K., Interdisciplinary management of vasculitis patients: internist/rheumatologist.*ZRheumatol*60(4):208-18(2001)

Robertson, C.R., Mc Callum R.M.: Changing concepts in pathophysiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 6: 3-10 (1994)

Rowe JM, Anderson JW, Mazza JJ et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative oncology Group (E1490).*Blood* 86: 457-62, (1995)

Sachs L., *Angewandte Statistik- Anwendung statistischer Methoden*, Springer: 329- 335 (2002)

Savage CO, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ, ABC of arterial and vascular disease: vasculitis. *Bmj*, May 13; 320 (7245): 1325-8 (2000)

Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* Sep;15 (5): 280-94(2004)

Schölmerich,Stefan E G Burdach,Klaus Mann,Wolff H Schmiegel,Werner Seeger,Wolfgang Stremmel,Norbert Suttorp,L Sacha Weilemann,Walter, *Medizinische Therapie*: 182 (2007/2008)

Stone J, Uhlfelder M, Hellmann D, Bedocs N-M, Crook S, Hoffman G.: Etanercept Combined with Conventional Therapy for Wegeners Granulomatosis (WG): Results Of A Six-Month Trial To Evaluate Safety. *Arthritis Rheum* 44(5):1149-1154 (2001)

6. Literaturverzeichnis

Synder, L. S., Heigh, R.I., Anderson, M. L.: Cyclophosphamide- induced hepatotoxicity in a patient with Wegener´s granulomatosis. Mayo Clin Proc 68: 1203- 1204 (1993)

Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M et al., CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade nonHodgkin´s lymphoma: results of a randomized study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 16: 27-34 (1998)

Van Wijngarden, Robert A.F. de Lind, Herbert A. Hauer, Ron Wolterbeek, David R.W. Jayne, Gill Gaskin, Niel Rasmussen, Laure- Helen Noel, Franco Ferrario, Rüdiger Waldherr, Jan A. Bruijn, Ingeborg M. Bajema, E. Christian Hagen for the European Vasculitis Study Group (EUVAS): Chance of Renal Recovery for Dialysis- Dependent ANCA- associated Glomerulonephritis, J Am Soc Nephrol 18: 2189-2197 (2007)

Van der Woude F.J., Rasmussen N, Lobatto S, Wiil A, Permin H, van Es L.A, van der Giessen M, van der Hern G.K, The T.H., Autoantibodies against neutrophils and monocytes.: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener´s granulomatosis. Lancet, I: 425-429 (1985)

Villiger P.M, Seitz M.: Rheumatologie in Kürze, Klinisches Basiswissen für die Praxis.Thieme 2. Auflage: 107-111 (2005)

<http://www.viomecum.ch/print.cfm?uuid=FCC61C78948A4A37B10C8AA34367A784&ShowFullText=>

Walker und Hasler, Stellenwert von gegen TNF- alpha und CD20 gerichteten Biologika in der Therapie der Vaskulitis und des systemischen Lupus erythematodes THERAPEUTISCHE UMSCHAU, BAND 65; VERLAG HANS HUBER AG ,HEFT 5: 303-310 (2008)

Wegener F. Über generalisierte, septische Erkrankungen. Verh Dtsch Pathol Ges. 29:202-10 (1936)

Wegener F., Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitr Path Anat, 102: 36-38 (1939)

6. Literaturverzeichnis

Weidner S., Geuss S., Hafezi- Racht S, Wonka A, Rupprecht HD: ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19:1403-1411, (2004)

Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Rantsam J, Wieslander J, Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 9,(5): 842-852 (1998)

Wollenhaupt J., *Rheumatologie, Taschenatlas spezial*, Thieme: 100-107 (2003)

Yoshida, M., Nagasawa, T.: Autoantibodies to myeloperoxidase and proteinase 3 in vasculitic syndrome stimulate neutrophils damage human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 93, Suppl. 1 (1993)

7. Anhang

7 Anhang

7.1 Patientendaten

fld Nr.	Alter 01/2010 bzw. bei Tod	Alter bei Erstdiagnose	Sex	Zeitpunkt Erstdiagnose	Behandlungsdauer in Monaten	Medikation und Dosierungsansatz	Plasma-separation	Infekte leicht	Infekte schwer	Rezidiv	Intensiv 0=nein 1=ja	Tod 0=nein 1=ja	Kreatinin vor Therapie	Kreatinin nach Therapie	Dauer der Therapie	Therapieform	Durchschnittliche Kreatininwerte	Niereninsuffizienz Stadium	Dialyse ED	Dialyse aktuell
1	87	74	W	4/98 M.Wegener bei RPGN	141	CP 50mg 1/Tag für 3 Monate DecH 20mg 2/Tag 2,5 Monate, Pausierung	0	3	2	3	0	0	3,78 mg/dl	3,20 mg/dl	6 Monat(e)	oral	3,50 mg/dl	4	ja	ja
2	69	64	W	09/05 C-ANCA assoziierte Vaskulitis mit RPGN	52	9/05 CP 150 mg/tag u DecH 80mg/ tag 10/0 CP 100 mg/tag	0	2	0	0	0	0	2,40 mg/dl	2,20 mg/dl	1 Monat(e)	oral	2,22 mg/dl	3	nein	nein
3	83	83	M	9/05 Pauci-immune Immunkomplexnephritis bei p-ANCA-pos. Polyangitis	2	CP 50mg 2/tag und DecH 60mg 1/tag für 6 Mon. Immurek	1	0	3	0	1	1	5,60 mg/dl	3,60 mg/dl	6 Monat(e)	oral	4,60 mg/dl	4	ja	tod
4	79	77	M	7/04 C-ANCA assoziierte Vaskulitis mit RPGN	30	7/04 CP 150mg 1/tag und DecH 100mg 1/tag für 6 Monate	0	2	6	0	1	1	7,01 mg/dl	3,88 mg/dl	2 Monat(e)	oral	5,21 mg/dl	Akutes Nierenversagen	ja	tod
5	74	69	M	8/05 RPGN bei ANCA positiver Vaskulitis	53	8/05 DecH 50mg und CP 150mg je 1/tag Immurek	1	1	3	0	1	0	3,20 mg/dl	2,50 mg/dl	1 Monat(e)	oral	2,85 mg/dl	4	ja	ja
6	74	65	M	6/02 Morbus Wegner	91	DecH 50mg u. CP 150mg je 1/tag CP 150mg 1x1 für 3 Mon. MMF	1	7	0	1	0	0	3,78 mg/dl	3,43 mg/dl	4 Monat(e)	oral	3,50 mg/dl	3	ja	nein
7	51	48	M	1/03 M.Wegener	41	2/03 Gabe eines Steroidbolus und CP nach Fauci 6/03 Steroidreduktion	1	3	1	3	0	1	1,02 mg/dl	0,90 mg/dl	4 Monat(e)	i.v.	0,98 mg/dl	0	nein	tod
8	52	51	M	4/04 M.Wegener	12	Zunächst Stoßtherapie mit DecH und CP i.v DecH 40 mg 1/tag und CP 100mg/tag nach Fauci. 6/04 Immurekoder CellCept nach 6 Monaten	1	1	2	0	1	1	1,42 mg/dl	0,54 mg/dl	6 Monat(e)	i.v.	0,84 mg/dl	Akutes Nierenversagen	ja	nein
9	73	68	M	4/01 M.Wegener mit RPGN	59	4/01 Initiale Gabe von DecH CP STOßTHERAPIE mit CP über ein Jahr seit ED	0	0	0	0	0	1	2,26 mg/dl	2,17 mg/dl	3 Monat(e)	i.v.	2,06 mg/dl	3	ja	nein
10	81	75	M	4/05 P-ANCA positive Polyangitis	57	4/05 4-6 Wochen mit Steroiden und CP. DecH 60 mg 1/ tag -> 40 mg/d CP 100 mg 1-0-0 6/05 Immurek 100 mg/tag, CP abgesetzt. 8/05 DecH 15 mg 1-0-0	0	2	5	0	1	0	5,00 mg/dl	3,82 mg/dl	2 Monat(e)	oral	3,20 mg/dl	4	ja	ja
11	64	57	W	5/03 Morbus Wegener mit RPGN	80	5/03 Dec 100mg/tag und CP 75 mg /tag DecH 60mg -> 5mg/Tag CP für 6 Mon CellCept	0	3	1	0	0	0	1,90 mg/dl	1,18 mg/dl	2 Monat(e)	oral	1,50 mg/dl	4	ja	ja
12	84	79	W	6/05 p-ANCA positive Vaskulitis mit /RPGN	55	6/05 CP 150 mg, dann 100mg/d. 8/05 DecH 35 mg, Umstellung von CP auf Immurek 100 mg/tag	0	1	0	0	0	0	3,21 mg/dl	1,89 mg/dl	2 Monat(e)	oral	2,55 mg/dl	3	nein	nein
13	74	67	M	9/03 Morbus Wegener	76	ED 9/03 i.v.Stoßtherapie mit DecH 250 mg perorale Dauertherapie mit CP 125 mg/Tag nach Fauci	0	0	0	0	0	0	1,11 mg/dl	1,09 mg/dl	2 Monat(e)	oral	1,10 mg/dl	1	nein	nein
14	45	39	M	2/05 M. Wegener	57	ED 2/05 syst. Therapie mit 250mg DecH /Tag -> 75mg/tag CP zunächst 2mg/kg KG	0	0	0	0	0	0	1,49 mg/dl	1,29 mg/dl	2 Monat(e)	i.v.	1,39 mg/dl	1	nein	nein

7. Anhang

fld Nr.	Alter 01/2010 bzw. bei Tod	Alter bei Erstdiagnose	Sex	Zeitpunkt Erstdiagnose	Behandlungsdauer in Monaten	Medikation und Dosierungsansatz	Plasma-separation	Infekte leicht	Infekte schwer	Rezidiv	Intensiv 0=nein 1=ja	Tod 0=nein 1=ja	Kreatinin vor Therapie	Kreatinin nach Therapie	Dauer der Therapie	Therapieform	Durchschnittliche Kreatininwerte	Niereninsuffizienz Stadium	Dialyse ED	Dialyse aktuell
15	55	49	M	8/05 ANCA (MPO-) -positive Vaskulitis	53	8/05 Dec H 75mg ->5mg/d	0	0	0	0	0	0	2,44 mg/dl	1,79 mg/dl	2 Monat(e)	oral	2,12 mg/dl	3	nein	
16	61	55	W	5/05 RPGN bei ANCA positiver Vaskulitis	56	ED 5/05 CP 150 mg/tag und DecH 50 mg/tag CP-Therapie 75 mg/tag	1	1	1	0	0	0	4,43 mg/dl	1,54 mg/dl	1 Monat(e)	oral	3,37 mg/dl	3	nein	nein
17	64	58	M	07/2005 C-ANCA-positive Vasculitis mit RPGN	54	7/05 Therapie mit CP u. DecH nach Fauci 10/05 DecH -Reduktion auf 60 mg ->30 mg	1	0	0	0	0	0	3,50 mg/dl	1,27 mg/dl	3 Monat(e)	oral	2,39 mg/dl	Akutes Nierenversagen	nein	nein
18	69	69	M	1/06 MPO, RPGN mit Halbmondbildung	3	1/06 Dec H 75 mg für 6 Wochen 2/06 Dec H 50 mg/tag	0	0	2	0	1	1	6,30 mg/dl	2,26 mg/dl	1 Monat(e)	oral	4,28 mg/dl	4	nein	nein
19	66	63	M	9/04 RPGN bei C-ANCA positiver Vaskulitis	51	ED 9/04 DecH 80 mg u. CP 150 mg 2 Monate Uromitexan 1*400mg /Tag u. Pentacarinat-Inhalation	1	2	0	1	0	1	3,34 mg/dl	4,06 mg/dl	6 Monat(e)	oral	4,00 mg/dl	3	nein	nein
20	67	38	M	1978 M. Wegener	347	ED 1/78 Monotherapie mit DecH (4/78-5/78), 5/78-9/78 Immurek und DecH DecH und CP	0	3	0	1	0	1	9,17 mg/dl	3,50 mg/dl	3 Monat(e)	oral	4,35 mg/dl	4	nein	nein
21	68	60	W	2/03 c-ANCA positive Vaskulitis	83	3/03 DecH 50 mg und CP 75 mg 5 Monate MMF 8/03 bis 1/05	0	0	0	0	0	0	1,90 mg/dl	1,75 mg/dl	3 Monat(e)	oral	1,88 mg/dl	3	nein	nein
22	67	62	W	7/06 Morbus Wegener	42	Methylprednisolon Stoßtherapie orale CP- Therapie	0	1	0	0	0	0	1,80 mg/dl	1,20 mg/dl	1 Monat(e)	i.v.	1,50 mg/dl	Akutes Nierenversagen	nein	nein
23	67	63	M	pANCA- Vaskulitis ED 01/07	36		1	0	0	0	0	0	2,00 mg/dl	1,53 mg/dl	3 Monat(e)	oral	2,20 mg/dl	4	nein	nein
24	54	50	M	ED 5/07 p-ANCA assoziierte Pauci- Immune - GN	32	DecH 50mg, Endoxan Stoß 1,5 g i.v	1	0	0	0	0	0	1,82 mg/dl	1,66 mg/dl	1 Monat(e)	i.v.	1,74 mg/dl	3	nein	nein
25	82	79	M	07.07.2007 C-ANCA assoziierte Pauci- Immune - GN	30	DecH 50mg und CP 150mg je 1/tag Immurek	0	0	0	0	0	0	2,96 mg/dl	4,80 mg/dl	1 Monat(e)	i.v.	3,88 mg/dl	4	ja	ja
26	73	57	M	ED 7/94 Morbus Wegener	186	CP 150 mg/tag u. DecH 80mg/ tag CP 100 mg/tag	0	1	1	2	0	0	5,00 mg/dl	2,40 mg/dl	2 Monat(e)	oral	3,26 mg/dl	2	nein	nein
27	81	77	M	1/07 p- ANCA- positive Vaskulitis	36	Gabe eines Steroidbolus und CP nach Fauci Steroidreduktion	1	0	2	0	1	0	7,26 mg/dl	1,87 mg/dl	4 Monat(e)	i.v.	4,57 mg/dl	4	ja	ja

8. Danksagung

8 Danksagung

An dieser Stelle danke ich insbesondere dem Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Kiel, *Herrn Prof. Dr.med. U. Kunzendorf*, sowie meinem Doktorvater, *Herrn Prof. Dr. med. T. Valerius* für die freundliche Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und Beratung sowie die Unterstützung bei der Gestaltung und Auswertung dieser Arbeit.

Ausgesprochen dankbar bin ich meinen Eltern *Hüseyin* und *Mürside Gürer* und meinem Bruder *Yusuf-Kaan Gürer* für ihr uneingeschränktes Vertrauen in mich, ihre jahrelange unermüdliche Unterstützung während meiner gesamten Weiterbildungszeit, für ihre stets optimistischen Aufmunterungen, für ihre Geduld und ihren Rückhalt in den schwierigsten Phasen meines Lebens.

Und mein ganz besonderer Dank gebührt meinem Ehemann *Zeki Gümüs*, der immer ein offenes Ohr für meine Bedenken hatte, es schaffte, diese mit seinem unendlichen Optimismus aus dem Weg zu räumen und mir mit seiner Geduld und liebevollem Rückhalt stets zur Seite stand.

9. Lebenslauf

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Hanife Berna Gümüs

Geburtsname: Gürer

Geburtsdatum: 04.06.1981

Geburtsort: Flensburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

1988-1992: Realschule Hebbelschule, Flensburg

1994-2001: Gymnasium Auguste-Viktoria-Schule, Flensburg

Abschluss 2001: allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2001-10/2002: Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

10/2002-12/2008: Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

08/2004: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

12/2008: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Abschluss: Approbation als Ärztin (12/2008)

9. Lebenslauf

Dissertation

Seit 12/2006:

Dissertation in der Klinik für Innere Medizin IV: Nieren und Hochdruckkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. U. Kunzendorf) des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel unter der Leitung von Prof. Dr. T. Valerius; Thema: „Untersuchung von Patienten mit ANCA-assoziierte Vaskulitis“

Berufliche Tätigkeit

Seit 04/2009:

Assistenzärztin im Bereich Psychiatrie und Psychotherapie im Heinrich- Sengelmann-Krankenhaus in Bargfeld- Stegen.