

Update Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Update on the Treatment of ANCA-associated Vasculitis

Autoren

Julia U. Holle, Frank Moosig

Institut

Rheumatologie, Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte,
Neumünster, Germany

Schlüsselwörter

ANCA-Assoziierte Vaskulitis, Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyangiitis, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, Rituximab

Key words

ANCA-associated vasculitis, Rituximab, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0958-1958>

Akt Rheumatol 2019; 44: 276–283

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Frank Moosig

Rheumatology

Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte

Kuhberg 5a-7

24534 Neumünster

Tel.: +49/4321/602 230, Fax: +49/4321/6622 329

moosig@rheuma-sh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die aktuellen deutschen und europäischen Therapieempfehlungen zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) sowie ein Update zu seither publizierten wichtigen Therapiestudien. Nach den deutschen und europäischen Empfehlungen erfolgt die Remissionsinduktion bei GPA/MPA mit organbedrohender Erkrankung mit Glucocorticoiden und Cyclophosphamid oder Rituximab, bei nicht organbedrohender Erkrankung mit Glucocorticoiden und Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF). Die kürzlich publizierte MYCYC-Studie unterstützt die Empfehlungen; sie zeigte eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber i. v. Cyclophosphamid bei GPA/MPA-Patienten mit nicht-organbedrohender und organbedrohender Erkrankung auf. Die remissionserhaltende Therapie soll mit niedrig-dosierten Glucocorticoiden sowie

Azathioprin, MTX und Rituximab durchgeführt werden. Rituximab wurde Ende 2018 auf der Basis der MAINRITSAN-Studie als remissionserhaltende Therapie zugelassen und ist damit nun die formal einzige zur Remissionserhaltung zugelassene Therapie. Mehrere Studien zur untersuchten zudem die kurze Anwendung von Glucocorticoiden (z. B. durch additive Therapie mit Avacopan) in der Remissionsinduktion und das komplette Ausschleichen von Glucocorticoiden in der Remissionserhaltung. Die ersten Ergebnisse hierzu sind vielversprechend; Langzeitdaten stehen allerdings aus. Für die sehr viel seltenere EGPA liegen insgesamt deutlich weniger Studiendaten vor. Die Therapie wird jedoch im Wesentlichen nach den gleichen Prinzipien wie bei den anderen AAV durchgeführt. Neuerdings steht, in Deutschland für diese Indikation aber noch nicht zugelassen, eine Biologikatherapie mit dem Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab zur Verfügung.

ABSTRACT

This article provides an overview of current German and European treatment guidelines for ANCA-associated vasculitis (AAV) and an update on major published studies. According to German and European guidelines, patients with organ-threatening GPA/MPA should be treated with glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab. Patients with non-organ-threatening disease should receive glucocorticoids and methotrexate (MTX) or mycophenolate (MMF). The MYCYC study, which has recently been published, supports the use of MMF. This study demonstrated non-inferiority compared with cyclophosphamide in patients with non-organ-threatening and organ-threatening disease. Remission maintenance should be performed with low-dose glucocorticoids and either azathioprine, MTX or rituximab. Rituximab was approved for remission maintenance at the end of 2018. It is the only drug approved for remission maintenance in GPA/MPA. Several studies have investigated the short-term use of glucocorticoids during remission induction in GPA/MPA (i. e. by additive treatment with Avacopan) and the complete tapering of glucocorticoids during remission. The first results are promising, while long-term data are still pending. There is much less evidence from clinical trials concerning the treatment of EGPA. In principle, however, the treatment strategies are comparable to those governing the treatment of other AAVs. A biological treatment option with the IL-5 antibody mepolizumab has recently become available, but this treatment has not yet been approved in Germany.

Remissionsinduktion bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und Mikroskopischer Polyangiitis (MPA)

Remissionsinduktion bei GPA/MPA mit organbedrohender Erkrankung: CYC oder RTX?

Rituximab ist mittlerweile in der Therapie der GPA und MPA vollständig etabliert und wird entsprechend in den Leitlinien empfohlen. So soll nach den aktuellen Empfehlungen bzw. Leitlinien (EULAR/ERA Recommendations und S1-Leitlinie der DGRh) die Remissionsinduktion bei organbedrohender GPA/MPA mit einer Kombination aus Prednisolon und Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) erfolgen [1, 2]. Die RAVE-Studie zeigte eine gleiche Effektivität einer oralen Cyclophosphamidtherapie im Vergleich zu einer intravenösen Rituximab-Therapie ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ RTX im wöchentlichen Abstand) [3]. Die S1-Leitlinie weist darauf hin, dass Follow-Up-Daten bisher keinen Unterschied in der Verträglichkeit von CYC und RTX zeigten [2]. Der Einsatz von RTX wird insbesondere für junge Patienten (zum Erhalt der Fertilität) sowie bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von CYC empfohlen [2]. Weitere Empfehlungen für die präferentielle Anwendung einer der Substanzen wurden bisher nicht gemacht. Subgruppenanalysen der RAVE-Studie konnten ein besseres Ansprechen von RTX im Vergleich zu CYC bei Patienten mit Rezidiv und bei PR3-ANCA positiven Patienten demonstrieren [3, 4]. Eine Posthoc-Analyse der RAVE-Studie identifizierte außerdem einen niedrigen „Granularity-Index“ weißer Blutkörperchen als einen Indikator für das bessere Ansprechen auf CYC im Vergleich zu RTX [5]. Alle diese Subgruppen- bzw. Posthoc-Daten der RAVE-Studie basieren auf einer kleinen Patientenzahl, sodass diese Ergebnisse anhand größerer Studien validiert werden müssen. Die Entscheidung, welche der Substanzen für die Remissionsinduktion bei organbedrohender Erkrankung anzuwenden ist, ist nach dem heutigen Kenntnisstand weiterhin individuell zu treffen.

Eine weitere Studie (RITUXVAS) zeigte, dass die Remissionsraten bei GPA/MPA-Patienten mit schwererer Nierenbeteiligung (mediane GFR 18 ml/min) unter einer Kombination von 2 Infusionen CYC in Kombination mit $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ RTX im Vergleich zu einer konventionellen intravenösen Cyclophosphamidtherapie über 3–6 Monate vergleichbar waren. Diese Studie weist also darauf hin, dass durch die gleichzeitige Anwendung von RTX CYC-Infusionen eingespart werden können. Die Studie war allerdings klein ($n = 44$ Patienten), sodass die Aussagekraft sicherlich beschränkt ist [6].

RTX wurde im Jahr 2013 auf der Basis der RAVE-Studie für die Remissionsinduktion bei schwerer, aktiver GPA und MPA zugelassen. Die für die Remissionsinduktion zugelassene Dosis beträgt $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ im Abstand von je einer Woche. CYC hingegen ist ausschließlich zur Therapie der GPA zugelassen, auch wenn es in der klinischen Praxis auch für die MPA angewendet wird. Unter hochpotenter Immunsuppression mit CYC oder RTX wird eine PJP-Prophylaxe durch die deutsche S1-Leitlinie empfohlen [2]; die EULAR/ERRA recommendations empfehlen diese dezidiert nur unter CYC [1].

MMF als mögliche Alternative zu MTX im frühsystemischen Stadium und zu CYC oder RTX im Stadium der Organbedrohung

Für AAV-Patienten mit aktiver Erkrankung ohne organbedrohende Funktion ist die Remissionsinduktion mit MTX und Glucocorticoiden Standard [1, 2]. Die EULAR/ERA-Guidelines haben im Gegensatz zu den deutschen S1-Leitlinien auch eine Empfehlung für Mycophenolat-Mofetil (MMF) ausgesprochen, das als Alternative zu Methotrexat (MTX) angewendet werden kann. Der Grund für die unterschiedlichen Empfehlungen lag in der zum Zeitpunkt der Publikation bestehenden Evidenz, wonach Daten aus 2 randomisierten kontrollierten Studien für MMF nur für MPA-Patienten und ausschließlich aus Asien vorlagen [7, 8]. Die kürzlich als Vollpublikation erschienene MYCYC-Studie der European Vasculitis Society (EUVAS) zeigt nun eine Nicht-Unterlegenheit von MMF gegenüber intravenöser CYC-Therapie in der Remissionsinduktion von GPA/MPA-Patienten mit aktiver Erkrankung [9]. Über 40% der MYCYC-Patienten hatten eine renale Beteiligung; Patienten mit einer GFR $< 15 \text{ ml/min}$ und akut lebensbedrohliche erkrankte Patienten waren von der Studie ausgeschlossen. Formal wurden damit nicht nur Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung, für welche die EULAR/ERA Recommendations MMF als Alternative zu MTX empfehlen, sondern auch Patienten mit organbedrohender Erkrankung eingeschlossen. Dabei wurde in beiden Armen (MMF und CYC) nach erfolgreicher Remissionsinduktion eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin angeschlossen. Die Patienten in der MMF-gruppe wiesen allerdings eine höhere Rezidivrate unter der in beiden Armen angeschlossenen remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin auf. MMF kann daher eine alternative Therapie in der Remissionsinduktion von Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung und von Patienten mit organbedrohender Erkrankung bis zu einer GFR von minimal 15 ml/min sein. Die Anwendung von MMF könnte insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (keine Anwendung von MTX möglich) und Kontraindikationen/Unverträglichkeit von RTX (z. B. schwere Infektionen und/oder Hypoimmunglobulinämien sowie Leukopenien unter RTX) zum Einsatz kommen. Zur MYCYC-Studie ist kritisch zu bemerken, dass die Patientenzahl klein war ($n = 132$) und eine vorausgehende Studie der EUVAS-Gruppe (IMPROVE) zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA eine Unterlegenheit von MMF gegenüber Azathioprin gezeigt hat [10]. Aufgrund der IMPROVE-Studie wird MMF in der Remissionserhaltung zurzeit übereinstimmend als Mittel der Reserve gesehen (siehe unten). Insgesamt ist die Datenlage zu MMF bei GPA/MPA in der Remissionsinduktion daher mit Vorsicht zu interpretieren ▶ **Tab. 1**.

Indikation für Plasmapherese (PLEX) bei Patienten mit Organversagen und/oder organbedrohender Erkrankung zurückhaltender zu stellen

Für Patienten mit Organversagen (Krea $\geq 5,8 \text{ mg/dl}$ und/oder schwerer alveolärer Hämorrhagie) soll sowohl nach den europäischen als auch nach den deutschen Guidelines bzw. Empfehlungen eine additive Plasmapherese (PLEX) erwogen werden [1, 2]. Diese Empfehlung beruht auf der MEPEX-Studie, nach der Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Krea $\geq 5,8 \text{ mg/dl}$) von einem additiven Plasmaaustausch zusätzlich zu einer oralen CYC-Therapie und Glucocorticoiden bezüglich der Dialyseunabhängigkeit kurzzeitig profitieren [11]. Die Langzeitdaten der MEPEX-Studie (Follow-up 5 Jahre) wiesen allerdings keinen signifikanten Unterschied für die Plas-

maustauschgruppe mehr auf, wobei ein Trend zu einer geringen Rate an Dialysepflicht und Rezidiven in dieser Gruppe weiterhin vorhanden war [12]. Die bisher nur in Abstract-Form publizierte PEXIVAS-Studie zeigt ebenfalls keinen Vorteil für eine additive Plasmaaustauschbehandlung von GPA/MPA-Patienten mit einer organbedrohenden Erkrankung (ohne Organversagen, mit einer alveolären Hämorrhagie und/oder Nierenbeteiligung mit GFR von 50 ml/min) in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Niereninsuffizienz [13]. Zusammenfassend ist damit nunmehr die Indikation für die Anwendung des additiven Plasmaaustausches in der Remissionsinduktion der GPA/MPA zurückhaltender zu stellen.

Glucocorticoiddosierung in der Remissionsinduktion: Können Glucocorticoide eingespart werden?

In jedem Stadium der Erkrankung (nicht-organbedrohend, organbedrohend, mit Organversagen) wird zur Remissionsinduktion eine begleitende Glucocorticoidtherapie empfohlen [1, 2]. Die empfohlene Initialdosis liegt dabei bei 1 mg/kg KG/Tag Prednisolonäquiva-

lent (und maximal 80 mg/Tag) [1, 2], wobei Dosen bis zu 1 g/Tag bei schweren Verläufen initial erwogen werden können. Prednisolon soll dann schrittweise reduziert werden. Der empfohlene Zielbereich nach 3 Monaten beträgt 7,5–10 mg/Tag (EULAR/ERA Recommendations, 1) bzw. $\leq 7,5$ mg/Tag (deutsche S1-Leitlinie, 2).

Die Empfehlungen der EULAR und DGRh folgen mit diesen Empfehlungen nicht den neueren amerikanischen Studien wie der RAVE-Studie, ein vollständiges Absetzen der Glucocorticoide nach 6 Monaten fordert, was vermutlich zu einer niedrigen Rate an kompletten Remission im Vergleich zu den EUVAS-Studien führte [3].

Dennoch verfolgen neue Studien den Ansatz, die initiale Glucocorticoiddosis niedriger zu wählen bzw. die Glucocorticoide schneller zu reduzieren oder Glucocorticoide durch andere Substanzen zu ersetzen: Im Rahmen der PEXIVAS-Studie wurden die Patienten auf 2 Glucocorticoidarme randomisiert (13, bisher nur als Abstract publiziert). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunkts im Arm der Standardglucocorticoidtherapie im Vergleich zur reduzierten Glucocorticoidtherapie (►Tab. 2). Dabei war die Rate der schweren Infektionen im ersten Jahr bei Patienten mit reduzierter Glucocorticoidtherapie signifikant niedriger [13].

Ähnliche Ergebnisse erzielte die amerikanische, unkontrollierte SCOUT-Studie an 20 GPA/MPA-Patienten, die 4×374 mg/m² RTX zur Remissionsinduktion in Kombination mit einem nur 8-wöchigen Prednison-Schema erhielten [14]. Die Remissionsraten waren ähnlich wie in der RAVE-Studie – bei weniger Nebenwirkungen, aber einer höheren Rezidivrate. Anzumerken ist allerdings, dass in diesen Studien die Rate an kompletten Remissionen (ca. 60 % nach 6 Monaten) insgesamt sehr niedrig lag, was – wie bereits erwähnt – möglicherweise auf das schnelle Ausschleichen der Glucocorticoide zurückzuführen ist.

Zusammenfassend deuten insbesondere die Daten der PEXIVAS-Studie darauf hin, dass die Glucocorticoid initial schneller reduziert werden können. Das PEXIVAS-Protokoll scheint hierbei ein praktikabler Ansatz für die klinische Praxis zu sein (►Tab. 2). Ob die Patienten tatsächlich davon profitieren, die Glucocorticoide nach 6 Monaten zu beenden, bleibt zu untersuchen.

Ein neuer therapeutischer Ansatz ist der C5a Rezeptor-Inhibitor Avacopan (CCX 168), der eine effektive Steroideinsparung im Rahmen einer kleinen randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie (CLEAR) an 67 AAV-Patienten erbrachte [15]. In dieser Studie erhielten GPA/MPA-Patienten eine remissionsinduzierende Therapie mit CYC oder RTX und wurden zusätzlich auf drei Arme randomisiert (Placebo + 60 mg Prednison Startdosis vs. Avacopan 2 \times 30 mg/Tag + 20 mg Prednison Startdosis/Tag vs. Avacopan 2 \times 30 mg + kein Prednison). Nach 12 Wochen betrug der Anteil an Patienten mit einer mindestens 50 %-igen Reduktion des BVAS 70 bzw. 86,4 und 81 %. Eine Phase III-Studie mit Avacopan (ADVOCATE) läuft zurzeit [16], Abstract). Auch hier werden GPA/MPA-Patienten eingeschlossen, die mit RTX/CYC remissionsinduziert werden müssen; sie erhalten zusätzlich entweder Placebo + initial 60 mg Prednison/Tag oder Avacopan 2 \times 30 mg/Tag + eine reduzierte GC-Dosis. Die Glucocorticoide sollen über 21 Wochen ausgeschlichen werden. Die primären Endpunkte dieser Studie sind die Remissionsraten nach 26 und 52 Wochen (BVAS = 0 und keine Glucocorticoidmedikation). Ob Avacopan zu einer anhaltenden Remission führt und dabei ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Standardglucocorticoidtherapie bietet, bleibt abzuwarten.

►Tab. 1 Update GPA/MPA kurzgefasst.

Remissionsinduktion	
▪ nicht organbedrohendes Stadium	
Standard	Glucocorticoide plus MTX (oder MMF nach EULAR/ERA)
neu	▪ MYCYC-Studie unterstützt den Einsatz von MMF [9]
▪ organbedrohendes Stadium mit/ohne Organversagen	
Standard	Glucocorticoide plus CYC oder RTX Bei Organversagen zusätzliche Plasmapherese erwägen
neu	▪ MYCYC-Studie unterstützt den Einsatz von MMF (anstelle von CYC) [9] ▪ Vorläufige Daten der PEXIVAS-Studie zeigen keinen Vorteil einer additiven Plasmapherese (im organbedrohenden Stadium ohne Organversagen) [13] ▪ vorläufige Daten der PEXIVAS-Studie zeigen keinen Nachteil eines „reduced dose“-Glucocorticoidprotokolls [13] ▪ Avacopan kann Glucocorticoide bei Patienten einsparen, die eine remissions-induzierende Therapie mit GC plus CYC oder RTX erhalten (CLEAR-Studie) [15]
Remissionserhaltung	
Standard	niedrig-dosierte Glucocorticoide plus AZA oder MTX oder RTX Dauer der remissionserhaltenden Therapie mindestens 24 Monate
neu	▪ RTX ist als (einzige) remissionserhaltende Therapie zugelassen, sollte als first-line Therapie erwogen werden ▪ eine „on-demand“-Therapie anstelle einer „fixed dose“-Therapie mit 500 mg alle 6 Monate i. v. ist möglicherweise ähnlich effektiv (cave: keine Langzeitdaten) ▪ widersprüchliche Daten zur Dauer der remissionserhaltenden Therapie (REMAIN-Studie vs. EUVAS-Auswertung gepoolter Studiendaten) [21; 22]

► **Tab. 2** Standard- und „reduced-dose“ Schema der PEXIVAS-Studie [12].

	Prednison/Prednisolondosis in mg					
	Standard			„reduced-dose“		
Woche	<50 kg	50–75 kg	>75 kg	<50 kg	50–75 kg	>75 kg
	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3–4	40	50	60	20	25	30
5–6	30	40	50	15	20	25
7–8	25	30	40	12,5	15	20
9–10	20	25	30	10	12,5	15
11–12	15	20	25	7,5	10	12,5
13–14	12,5	15	20	6	7,5	10
15–16	10	10	15	5	5	7,5
17–18	10	10	15	5	5	7,5
19–20	7,5	7,5	10	5	5	5
21–22	7,5	7,5	7,5	5	5	5
23–52	5	5	5	5	5	5
>52	Nach lokaler Praxis			Nach lokaler Praxis		

Auch die Anwendung einer kombinierten CYC/RTX-Remissionsinduktion wurde nun in mehreren, allerdings sehr kleinen und unkontrollierten Studien zur Glucocorticoideinsparung untersucht:

Eine unkontrollierte Studie an 66 GPA/MPA-Patienten untersuchte ein Remissionsinduktionsprotokoll mit 2 × 1 g RTX im Abstand von 14 Wochen plus 6 CYC-Infusionen (2x max. 740 mg, dann je 500 mg alle 14 Tage) plus Glucocorticoide [17]. Als remissionserhaltende Therapie erhielten die Patienten AZA oder MMF ab Woche 12. Die Rate an Vollremissionen (BVAS/WG = 0 und keine GC) nach 6 Monaten betrug 94% und war im Vergleich zur EUVAS-Kohorte mit niedrigeren Rate an ESRD, Tod und Rezidiv assoziiert [17]. Eine weitere zweiarmige Studie an insgesamt 49 GPA/MPA-Patienten untersuchte ebenfalls ein kombiniertes RTX-CYC-Regime (2 × 1 g RTX im Abstand von 14 Tagen plus 6 CYC-Infusionen mit 500–750 mg im Abstand von 14 Tagen) und kombinierte dies mit 2 Glucocorticoiddosisprotokollen, die initial 250–1000 mg Prednison über 1 oder 2 Tage sowie eine nachfolgende kurzzeitige GC-Therapie mit Dosen zwischen 30–60 mg über max. 2 weitere Wochen umfassten [18]. Die Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie mit AZA, MMF oder MTX ab Woche 12 und keine Glucocorticoide mehr. Alle Patienten erreichten eine Remission. Die Remissionsrate war vergleichbar zu gepaarten Kontrollen der EUVAS-Kohorte, wobei die kumulative CYC- und GC-dosis niedrigere war und die Patienten signifikant weniger Infekte hatten [18].

Zusammenfassend könnte die Kombinationstherapie aus CYC/RTX ein möglicher Ansatz sein, um Glucocorticoide einzusparen. Daten aus kontrollierten Studien sowie zu Langzeitnebenwirkungen (z. B. im Hinblick auf Myelosuppression und persistierende Hypoimmunglobulinämien) fehlen, sodass eine Anwendung in der

klinischen Praxis zum jetzigen Zeitpunkt zum Erreichen einer Glucocorticoideinsparung nicht empfohlen werden kann. Die Kombination aus CYC und RTX sollte zurzeit refraktären Fällen vorbehalten sein.

Remissionserhaltende Therapie bei GPA/MPA Rituximab als neuer Standard zur remissionserhaltenden Therapie?

Sowohl in der deutschen S1-Leitlinie als auch in die europäischen Richtlinien wird grundsätzlich eine remissionserhaltende Therapie empfohlen [1, 2]. Diese sollte nach Erreichen der Remission, d. h. in der Regel 3–4 Monate nach Beginn der remissionserhaltenden Therapie begonnen werden. Neben der Fortsetzung einer niedrigdosierten Glucocorticoidtherapie werden nach der deutschen S1-Leitlinien MTX und AZA als Medikamente der ersten Wahl empfohlen [2]. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen wird eine remissionserhaltende Therapie mit RTX (500 mg i. v. alle 6 Monate, initiale Gabe 2-malig im Abstand von 14 Tagen) empfohlen. Die EULAR/ERA-Guidelines empfehlen gleichrangig AZA, RTX, MTX und MMF (mit unterschiedlichem Grad der Zustimmung durch die Autoren) [1].

Daten aus einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA (RITAZAREM), in der RTX mit einer Dosis von 1 g alle 4 Monate i. v. gegenüber Azathioprin untersucht wird, stehen aus.

Ende des Jahre 2018 wurde RTX als remissionserhaltende Therapie für GPA/MPA zugelassen, was in beiden Empfehlungen noch nicht berücksichtigt wurde. Damit ist RTX formal die einzige zuge-

lassene Option in der Remissionserhaltung der GPA und MPA. Nach der MAINRITSAN-Studie ist RTX einer remissionserhaltenden Therapie mit AZA überlegen, wobei zu beachten ist, dass die remissionserhaltende Dosis von AZA niedrig gewählt bzw. schnell reduziert wurde [19]. Eine Vergleichsstudie zwischen RTX und MTX existiert nicht. Nach der WEGENT-Studie sind die konventionellen remissionserhaltenden Medikamente AZA und MTX als gleichwertig anzusehen [20], MMF war hingegen einer remissionserhaltenden Therapie mit AZA unterlegen (IMPROVE-Studie, 10). Unter zusammenfassender Bewertung der Datenlage und des Zulassungsstatus ist Rituximab als first-line Therapie nunmehr zu bevorzugen. AZA und MTX sind Alternativen bei Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen unter RTX; MMF stellt nach der Datenlage in der remissionserhaltenden Therapie ein Mittel der Reserve dar.

Wie lange muss eine remissionserhaltende Therapie durchgeführt werden?

Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie ist unklar. Nach deutschen und europäischen Empfehlungen bzw. Guidelines sollte sie mindestens 24 Monate betragen. Ob innerhalb dieser 24 Monate Glucocorticoide ganz beendet werden sollen, bleibt offen. Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine individuelle Abwägung in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko und den Begleiterkrankungen des Patienten.

Die REMAIN-Studie untersuchte die Rezidivraten unter einer Azathioprintherapie für 24 bzw. 48 Monate (nach Diagnosestellung) [21]. Die Rezidivrate war in der Patientengruppe, die Azathioprin nach 24 Monaten beendet, signifikant höher. Auch in der MAINRITSAN-Studie ist nach Beendigung der remissionserhaltenden Therapie sowohl mit AZA als auch RTX ein Anstieg der Rezidive zu verzeichnen; im RTX-Arm kam es zu einem deutlichen Anstieg der Rezidivrate ca. 48 Monate nach Beendigung der Therapie. Diese Daten sprechen für eine Fortführung der remissionserhaltenden Therapie auch über 24 Monate hinaus; demgegenüber steht eine Auswertung gepoolter Langzeitdaten aus den EUVAS-Studien [22]: hier zeigte sich kein Vorteil für die Fortführung von Azathioprin über 18 Monate hinaus in Bezug auf die Verhinderung von Rezidiven. Eine abschließende Empfehlung für die Dauer einer remissionserhaltenden Therapie kann nicht gegeben werden. Wahrscheinlich ist eine Fortführung der remissionserhaltenden Therapie über 24 Monate hinaus sinnvoll. Zum heutigen Zeitpunkt existieren keine prognostischen Parameter, anhand derer die Notwendigkeit und Dauer einer remissionserhaltenden Therapie bei GPA/MPA sicher vorhergesagt werden können.

Möglicherweise kann aber insbesondere bei einer längerfristigen remissionserhaltenden Therapie mit RTX eine Streckung der Dosisintervalle oder eine „on-demand Strategie“ vorgenommen werden, auch um mögliche langfristige Nebenwirkungen wie Hypoimmunglobulinämien und damit eine potentielle Infektgefährdung zu vermeiden, sodass eine niedrigere kumulative Medikamentenexposition während der remissionserhaltenden Therapie erzielt werden kann. In der MAINRITSAN-II-Studie (mit 162 GPA/MPA-Patienten) wurde die fixe Gabe von Rituximab 500 mg i. v. alle 6 Monate im Vergleich zu einer „on demand“-Therapie mit RTX (z. B. bei Anstieg des ANCA, Wiederkehr der B-zellen) als remissionserhaltende Therapie (nach Induktion mit Cyclophosphamid oder RTX oder MTX) untersucht [23]. Nach 28 Monaten war kein signifikan-

ter Unterschied in der Rezidivrate zu verzeichnen, wobei allerdings ein Trend zugunsten der fixen RTX-Gabe alle 6 Monate vorhanden war (17,3 % Rezidive in der „on-demand“ vs. 9,9 % in der fixen RTX-Dosis-Gruppe). Die Immunglobulinspiegel wurden in der MAINRITSAN-Studie (RTX vs. Azathioprin) über 28 Monate verfolgt und waren in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich; auch in der MAINRITSAN-II-Studie gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Immunglobulinspiegel zwischen „on demand“ und fixer Gabe. Dennoch sollte unter Therapie mit RTX leitliniengerecht regelmäßige Spiegelkontrollen erfolgen, da es zu Hypoimmunglobulinämien kommen kann [1, 2]. Langzeitdaten bzw. weitere Studien müssen zeigen, ob in der remissionserhaltenden Therapie die „on demand“-Strategie oder auch eine Streckung der Dosisintervalle bei fixen RTX-Gaben ein sinnvolles und möglicherweise auch langfristiges Konzept (über 24 Monate hinaus) darstellt.

Remissionsinduktion bei EGPA

Remissionsinduktion bei organbedrohender und nicht-organbedrohender Erkrankung

Im Vergleich zu den übrigen AAV ist die Datenlage bei der EGPA deutlich schlechter. Manche Empfehlungen werden daher in Analogie zu den anderen AAV ausgesprochen. Ein weiterer, wesentlicher Unterschied für die Therapie ist, dass sich die üblicherweise stringente Trennung in die Phasen der Remissionsinduktion und den Remissionserhalt bei der EGPA nicht so konsequent einhalten lässt, da die EGPA durch häufigere Rezidive und Phasen von schwelender Aktivität gekennzeichnet ist. Dennoch wird auch bei der EGPA in der Regel zunächst eine intensivere Therapie, die sich wie bei den anderen AAV an Krankheitsaktivität und Ausdehnung ausrichtet, gefolgt von einer Erhaltungstherapie durchgeführt [2].

Bei organbedrohender Erkrankung oder ungünstiger Prognose, wird eine intensive Induktionstherapie durchgeführt. Zur Abschätzung der Prognose wird z.T. der „Five factor Score“ herangezogen (► **Tab. 3**). Mittel der Wahl sind initial hochdosierte GC in Kombination mit CYC als Bolustherapie, wobei sich 6 Boli bewährt haben [24, 25]. Anders als bei den anderen AAV ist der Einsatz von RTX nicht ausreichend durch kontrollierte Studien zu belegen. Größere Fallserien weisen jedoch darauf hin, dass auch RTX wirksam ist, sodass dies eine Alternative bei Kontraindikationen für CYC oder bei Ablehnung durch den Patienten (Kinderwunsch) darstellen kann [26]. Ein Zusatznutzen einer Plasmapherese besteht nicht, sodass diese keine Rolle spielt [27].

Bei nicht organbedrohender Erkrankung kann eine GC-Monotherapie durchgeführt werden, wie die einzig verfügbare Studie hierzu zeigt [28]. Allerdings war dies mit einer hohen Rezidivrate von 35 % im ersten Jahr verbunden. Aus diesem Grund und auch zur Vermeidung von GC-assoziierten unerwünschten Wirkungen hat sich eine zusätzliche Medikation mit einem mittelpotenten Immunsuppressivum, insbesondere AZA oder MTX bewährt. Dies Vorgehen wird durch Daten aus publizierten größeren Kohorten unterstützt [29]. Studien liegen hierzu aber nicht vor, bzw. eine kleinere Studie mit AZA wies keinen Vorteil gegen über eine GC-Monotherapie auf [30].

► **Tab. 3 Update EGPA kurzgefasst.**

Remissionsinduktion	
▪ nicht organbedrohendes Stadium	
Standard	Glucocorticoide plus MTX oder AZA
neu	Off label: Anti-IL-5 (Mepolizumab)
▪ organbedrohendes Stadium mit/ohne Organversagen	
Standard	Glucocorticoide plus CYC
neu	Off label: Mepolizumab bei Patienten mit nicht-lebensbedrohlicher Erkrankung RTX bei Kontraindikation für CYC oder bei Ablehnung von CYC durch den Patienten (Kinderwunsch)
Remissionserhaltung	
Standard	niedrig-dosierte Glucocorticoide bei unzureichender GC-Reduzierbarkeit oder nach Induktion mit CYC/RTX zusätzliche MTX oder AZA
neu	Off-label Mepolizumab Off-label RTX

Remissionsinduktion bei refraktärer Erkrankung

Bei refraktärer Erkrankung unter CYC kommt kurzfristig in erster Linie eine Therapie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in Betracht [31]. Fallserien legen ein mögliches Ansprechen auf RTX nahe [26]. Darüber hinaus könnte auch der Einsatz von Mepolizumab (s.u.) erwogen werden.

Remissionserhaltende Therapie

Sofern keine Organbedrohung vorlag und eine GC-Monotherapie durchgeführt wurde, kann diese in sehr niedriger Dosis (z. B. <5 mg/d), wenn den Begleiterkrankungen nach vertretbar, unter regelmäßigen Kontrollen fortgesetzt werden. Bei bereits zur Induktion eingeleiteter zusätzlicher Immunsuppression mit z. B. MTX oder AZA, sollte diese Medikation auch nach Erreichen einer Remission beibehalten werden [29]. Nach Induktionstherapie mit CYC oder RTX hat sich eine Umstellung auf MTX oder AZA in Analogie zu den anderen AAV bewährt. Dies Vorgehen wird auch aus Daten einer kleineren Studie von Maritati et al. unterstützt [32]. Erst Daten legen auch einen Nutzen regelmäßiger RTX-Infusionen, wie bei den anderen AAV nahe, wobei hierzu noch keine ausreichenden Daten vorliegen. Mepolizumab kommt als Erhaltungstherapie ebenfalls in Betracht (s.u.). Über die notwendige Dauer eines Remissionserhaltes bei EGPA liegen keine sicheren Erkenntnisse vor. Da eine ganz vollständige Symptombefreiheit und eine Beendigung der GC ohnehin sehr viel seltener als bei GPA/MPA erreicht werden, stellt sich die Frage einer Therapiebeendigung oftmals nicht. Der Verlauf ist in der Regel eher durch eine ständige Anpassung der Therapieintensität gekennzeichnet (► **Tab. 4**).

Stellenwert von Mepolizumab

Mit Mepolizumab, einem Antikörper gegen Interleukin-5, wurde erstmals eine Biologikatherapie in einer großen kontrollierten Stu-

► **Tab. 4 Five Factor Score 2009 [33]**

Manifestation	Definition
Alter > 65	–
Herzinsuffizienz	Nach klinischem Befund (z. B. Ödeme), ohne Berücksichtigung von Labor oder technischen Untersuchungen (Echo)
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,69 mg/dl)	Bestimmt als stabiler „peak-level“
Gastrointestinale Beteiligung	Nur schwere Beteiligung wie Darmperforation, Blutung oder Pankreatitis. Zufallsbefunde wie eine Vaskulitis der Gallenblase werden nicht gewertet
Fehlen einer HNO-Beteiligung	Klinische Symptome, bestätigt durch HNO-ärztliche Untersuchung und CT. Befunde bei klinisch asymptomatischen Patienten gehen nicht ein.

5-Jahres-Mortalitätsraten für systemische Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis [GPA], mikroskopische Polyangiitis [MPA], eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis [EGPA]: FFS = 0 Punkte = 9%; FFS = 1 Punkt = 21%; FFS ≥ 2 Punkte = 40%.

die bei EGPA untersucht. Die MIRRA Studie sowie kleinere Pilotstudien zeigten eine Wirksamkeit sowohl zur Remissionsinduktion als auch in der Erhaltungstherapie mit einer Dosierung von 300 mg s.c. 4-wöchentlich [34, 35]. Unter Mepolizumab erreichten signifikant mehr Patienten eine Remission: zu Woche 36 und 48 der Studie waren 32% der mit Mepolizumab behandelten Patienten in Remission im Vergleich zu nur 3% in der Kontrollgruppe. Die Definition der Remission war hier besonders streng gefasst, insofern als dass die maximal zulässige Prednisolondosis 4 mg/d betrug. Auch bezüglich der Rezidivraten und der Möglichkeit zur Reduktion der GC zeigte sich Mepolizumab der Kontrollgruppe signifikant überlegen. 78% der Mepolizumab behandelten Patienten in dieser Studie wiesen einen klinisch bedeutsamen Benefit auf [36]. Diesen Daten nach, scheint der Einsatz von Mepolizumab sinnvoll zum Remissionserhalt, aber auch zur Remissionsinduktion bei nicht lebensbedrohlicher Organbeteiligung. Letztere Situation war als Ausschlusskriterium formuliert, sodass hierzu keine ausreichenden Daten vorliegen. Insbesondere können Patienten mit einem refraktären oder von hochfrequenten Rezidiven gekennzeichneten Verlauf profitieren. Eine Zulassung für Mepolizumab für diese Indikation besteht durch die FDA, bisher jedoch nicht durch die EMA, sodass in Deutschland weiterhin eine off-label-Situation vorliegt. In der Dosierung mit 100 mg s.c. 4-wöchentlich besteht eine Zulassung für das eosinophile Asthma. Sofern die Behandlung eines refraktären eosinophilen Asthmas als wesentlicher Komponente der EGPA im Vordergrund steht, kann die Anwendung von Mepolizumab mit 100 mg 4-wöchentlich als „in-label“ betrachtet werden. Auch von dieser niedrigeren Dosis sind durchaus positive Effekte

auch auf andere Manifestationen zu erwarten. Über einen möglichen Nutzen weiterer Biologika, wie z. B. von Benralizumab, das durch die FDA ebenfalls für das eosinophile Asthma zugelassen ist, kann noch keine Aussage getroffen werden. Hierzu sind Pilotstudien initiiert.

Literatur

- [1] Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594
- [2] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1 guidelines Diagnostics and Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 2017; 76: (Suppl 3) 77–104
- [3] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232
- [4] Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1166–1169
- [5] Nasrallah M, Pouliot Y, Hartmann B et al. Reanalysis of the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis trial identifies granulocyte subsets as a novel early marker of successful treatment. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 262
- [6] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220
- [7] Hu W, Liu C, Xie H et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; Apr 23: 1307–1312
- [8] Han F, Liu G, Zhang X et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 185–192
- [9] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; Mar 78: 399–405
- [10] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388
- [11] Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180–2188
- [12] Walsh M, Casian A, Flossmann O et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84: 397–402
- [13] Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The effects of plasma exchange and reduced-dose glucocorticoids during remission-induction for the treatment of severe ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (59 Suppl), abstract 2788
- [14] Miloslavsky EM, Niles JL, Wallace ZS et al. Reducing glucocorticoid duration in ANCA-associated vasculitis: A pilot trial. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 288–292
- [15] Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2756–2767
- [16] Merkel PA, Jayne D, Schall TJ et al. A randomised phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of Avacopan in patients with new or relapsing Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 70: (59 Suppl); abstract 2738
- [17] McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 899
- [18] Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 373
- [19] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771–1780
- [20] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790–2803
- [21] Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1662–1668
- [22] de Jooode AAE, Sanders JSF, Puéchal X et al. Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 1894–1901
- [23] Charles P, Terrier B, Perrodeau É et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1143–1149
- [24] Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and longterm followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270–281
- [25] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 686–693
- [26] Mohammad AJ, Hot A, Arndt F et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *AnnRheumDis* 2016; 75: 396–401
- [27] Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasmaexchanges, Metaanalysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148: 198–204
- [28] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label studyof seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 586–594
- [29] Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1011–1017
- [30] Puéchal X, Pagnoux C, Baron G et al. Adding Azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2175–2186
- [31] Crickx E, Machelart I, Lazaro E et al. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 702–712
- [32] Maritati F, Alberici F, Oliva E et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS ONE*. 2017; 12: e185880. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185880>

- [33] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011; 90: 19–27
- [34] Moosig F, Gross WL, Herrmann K et al. *Ann Intern Med* 2011; 155: 341–343
- [35] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1921–1932
- [36] Steinfeld J, Bradford ES, Brown J et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; pii: S0091-674932783-0