

Nierenbeteiligung bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Renal Involvement in ANCA-associated vasculitis

Autoren

Andreas Kronbichler¹, Martin Windpessl²

Institute

- 1 Internal Medicine IV (Nephrology and Hypertension), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria
- 2 Abteilung für Innere Medizin IV (Bereich Nephrologie), Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Austria

Schlüsselwörter

Vaskulitis, ANCA, Rituximab, Cyclophosphamid, Niere, Prognose

Key words

Vasculitis, ANCA, rituximab, cyclophosphamide, kidney, prognosis

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1022-3240>

Online-Publikation: 26.11.2019

Akt Rheumatol 2020; 45: 141–149

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Andreas Kronbichler
Internal Medicine IV (Nephrology and Hypertension)
Medical University Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Austria
Tel.: +0043 512 504 81338, Fax: +0043 512 504 24072
andreas.kronbichler@i-med.ac.at

ZUSAMMENFASSUNG

ANCA-assoziierte Vaskulitiden sind seltene Kleingefäßvaskulitiden, wobei die jährliche Inzidenz in etwa bei 20 pro 1 000 000 Einwohner liegt. Eine Nierenbeteiligung kommt bei über 50% der betroffenen Patienten vor und geht mit Morbidität und Mortalität einher. Ein Screening auf Nierenbeteiligung sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und periodisch im Verlauf stattfinden. Eine Nierenbiopsie hat nicht nur einen diagnostischen Nutzen, sondern ist essentiell zur Prognoseabschätzung. Verschiedene histologische Kriterien sind in den letzten Jahren entwickelt worden, welche in den klinischen Alltag Einzug finden werden. Neben glomerulären Veränderungen scheinen für die Langzeitprognose auch tubulointerstitielle Veränderungen

von Interesse zu sein. Die Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis, sowohl in der Induktions- als auch in Erhaltungstherapie, wurde durch Rituximab verändert. Strategien zur Glucocorticoidreduktion bzw. -elimination wurden entwickelt, welche die Nebenwirkungen von Steroiden minimieren sollen. Da eine eingeschränkte Nierenfunktion das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis deutlich erhöht, muss auf eine adäquate Kontrolle dieser Faktoren geachtet werden. Zudem haben Patienten während aktiver Phasen der Erkrankung ein hohes thromboembolisches Risiko und bei dementsprechenden Beschwerden sollte frühzeitig ein Screening stattfinden. Zusammengefasst hat das zunehmende wissenschaftliche Interesse auf dem Gebiet der Vaskulitiden dazu geführt, dass die Diagnostik und Therapie über das letzte Jahrzehnt deutlich optimiert wurde. Weitere Studien werden in der Zukunft „maßgeschneiderte“ therapeutische Behandlungen erlauben.

ABSTRACT

ANCA-associated vasculitides are rare small vessel vasculitides. The annual incidence in Europe is approximately 20 per million inhabitants. Renal involvement is observed in over 50% of patients and is linked with increased morbidity and mortality. Screening for renal involvement is recommended during initial investigation and should be performed periodically afterwards. A kidney biopsy has a diagnostic purpose, but is also helpful to predict prognosis. Different histologic criteria have been developed during the past years, which have been already incorporated in scoring kidney specimens. Despite glomerular changes tubulointerstitial changes are of interest to predict long-term renal function. Therapeutically, rituximab changed the landscape in both the induction and the maintenance phase. Strategies to minimize or eliminate steroids will find their way into clinical routine to reduce the detrimental side effects of steroids. Impaired renal function increases the cardiovascular risk of patients with ANCA-associated vasculitis, thus control of cardiovascular risk factors seems essential in this context. During phases of active disease patients are hypercoagulable and prone to thromboembolic events. Patients at risk and with symptoms should undergo prompt screening. Taken together, this review summarizes the progress in diagnostic and therapeutic approaches during the last decade. We are facing a bright future with a likely implemented “tailored and personalized” medicine in ANCA-associated vasculitis.

Einleitung

Unter dem Sammelbegriff Vaskulitis versteht man eine heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen, denen eine Entzündung der Blutgefäße zugrunde liegt. Nach der 2012 revidierten Nomenklatur der „Chapel Hill Consensus Conference“ erfolgt die Einteilung in Abhängigkeit vom Gefäßkaliber in Großgefäßvaskulitiden (Takayasu Arteritis und Riesenzellerteritis), Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße (Polyarteritis nodosa und Kawasaki-Syndrom), sowie die Kleingefäßvaskulitiden, welche wiederum in Immunkomplex-mediierte Vaskulitiden (kryoglobulinämische Vaskulitis, IgA Vaskulitis und die hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis) und die Anti-Neutrophile cytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden unterteilt werden. Einen Spezialfall unter den Vaskulitiden stellt die anti-GBM Erkrankung (früher Goodpasture Syndrom) dar, die v. a. kleinste Gefäße betrifft [1]. Im folgenden Artikel wird der Fokus auf die ANCA-assoziierten Vaskulitiden gelegt.

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Geo-Epidemiologie und Inzidenz der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

ANCA-assoziierte Vaskulitiden umfassen 3 verschiedene Erkrankungen, die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener'sche Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA), und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss Syndrom). Die jährliche Inzidenz dieser Erkrankungen liegt bei 20 pro Million Einwohner. Während GPA und MPA in Europa ähnlich häufig vorkommen, ist die EGPA deutlich seltener [2].

Als klassische Systemerkrankungen können ANCA-assoziierte Vaskulitiden prinzipiell alle Organe betreffen, zu einer Nierenbeteiligung kommt es bei GPA und MPA im Verlauf in über 50 % der Fälle (50–80 % bei GPA und 90–100 % bei MPA) [3] und diese Organmanifestation zeichnet für einen wesentlichen Teil der krankheitsbezogenen Morbidität und Mortalität verantwortlich. Da bei EGPA eine Involvement der Nieren nur selten vorkommt, beschränkt sich die weitere Darstellung auf die GPA und MPA.

Wie diagnostiziere ich eine Nierenbeteiligung und wie gut ist das Screening im klinischen Alltag?

Für die Diagnostik der Nierenbeteiligung ist einerseits die Komplettierung des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) nützlich, andererseits ist in den meisten Fällen eine Nierenbiopsie sinnvoll. Der BVAS beinhaltet mehrere renale „items“ und eine aktive Erkrankung wird definiert als neu aufgetretener Hypertonus (assoziiert mit einer generellen Aktivität der Erkrankung), Proteinurie > 1+ (Harnstatus), Hämaturie mit ≥ 10 dysmorphen Erythrozyten/Akanthozyten pro high power field (mikroskopisch), sowie eine Erhöhung des Serum-Kreatinins (graduell, über 1,41 mg/dL oder 125 $\mu\text{mol/L}$), bzw. eine Erhöhung des Serum-Kreatinins > 30 % / Reduktion der Kreatinin Clearance > 25 %. Diesbezüglich sind in der Einschätzung der Nierenfunktion Vorbefunde notwendig, um die Verschlechterung der Nierenfunktion einer aktiven renalen Vaskulitis zuzuordnen. Eine aktive Glomerulonephritis ohne Vorliegen einer mikroskopischen glomerulären Hämaturie ist praktisch ausgeschlossen und bei einem Kreatinin-Anstieg ohne Vorhandensein

einer Hämaturie sollten andere Ursachen in Betracht gezogen werden (z. B. medikamentös-induziertes Nierenversagen, postrenale Ursachen, usw.).

Eine Studie aus den Niederlanden untersuchte das Screening auf Nierenbeteiligung von 109 Patienten. Ein komplettes Screening wurde bei 83 % (90 Patienten) innerhalb von 2 Wochen vor oder nach Diagnosestellung durchgeführt, wobei bei den 19 Individuen ohne komplettes Screening die Proteinurie bei allen, das Harnsediment bei 12 und das Serum-Kreatinin bei einem Patienten fehlten. Patienten mit inkomplettem Screening hatten eine bessere Nierenfunktion sowie einen niedrigeren Krankheitsaktivitätsscore (BVAS) [4]. Ein Screening auf Nierenbeteiligung sollte bei Erst-diagnose und periodisch im Intervall erfolgen (► Tab. 1).

Brauchen wir eine Nierenbiopsie?

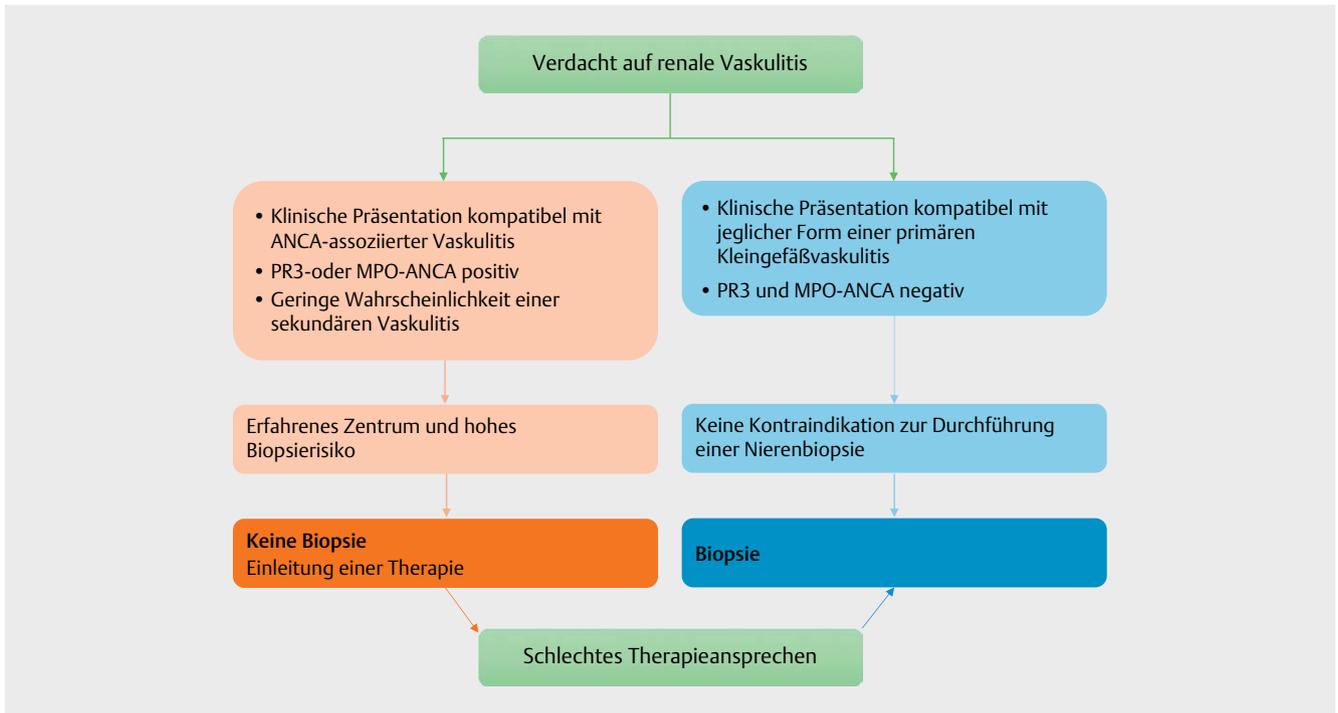
Bei Patienten mit einer systemischen Vaskulitis (inkl. Nierenbeteiligung) findet sich bei einem Großteil eine positive Serologie mit ANCA-Positivität, welche je nach Fluoreszenzmuster in c (cytoplasmatische)-ANCA und p (perinukleäre)-ANCA unterschieden werden. Eine weiterführende Testung zur Unterscheidung zwischen Proteinase 3 (PR3)-ANCA sowie Myeloperoxidase (MPO)-ANCA Positivität mittels Immunoassay wird empfohlen [5]. Ein höherer MPO- und PR3-ANCA Titer ist assoziiert mit einer klinischen Diagnose einer Vaskulitis, da ANCA auch bei anderen Entitäten (u. a. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Lupus Nephritis, Infektionen) positiv sein kann [6]. Ist klinisch das Vorliegen einer Vaskulitis sehr wahrscheinlich, kann in Zentren mit großer Expertise und bei negativer Nutzen-/Risiko-Konstellation auf eine Nierenbiopsie verzichtet werden (► Abb. 1). Wenn eine Nierenbiopsie zur Diagnosestellung durchgeführt wird, sollte eine glomeruläre Hämaturie (Akanthozyten oder dysmorphe Erythrozyten im Sediment) vorliegen. Manifestationen ohne Nachweis einer Hämaturie sind eine Rarität (z. B. interstitielle Nephritis) [7] und sind ohne extrarenale Manifestation eventuell hinweisend auf eine andere Autoimmunerkrankung (z. B. IgG4-related disease) [8]. Sonstige Ursachen einer positiven ANCA-Serologie (bspw. Endokarditis oder bestimmte Medikamente) sollten stets im Hinterkopf behalten werden. Neben der unmittelbaren diagnostischen Wertigkeit einer Biopsie besitzt diese aber auch einen prognostischen Stellenwert.

Histopathologie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Die histopathologischen Klassifikationen der letzten Jahre sollten v. a. eine renale Prognoseabschätzung erlauben. Die Berden Klas-

► Tab. 1 Die Nierenfunktion sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Rahmen der Verlaufskontrollen periodisch untersucht werden.

Parameter	Zu untersuchende Variablen
Proteinurie	Albumin, Protein (24-Stunden Sammelharn oder als Albumin zu Kreatinin- oder Protein zu Kreatinin-Ratio)
Harnsediment	Erythrozyten (Akanthozyten, dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder)
Nierenfunktion	Serum-Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD oder CKD-EPI)



► **Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus zur Durchführung einer Nierenbiopsie bei Patienten mit Vaskulitis. (Quelle: Jayne D. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1454–1456) [rerif].

► **Tab. 2** Die Berden Klassifikation der Histopathologie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Eine Einteilung erfolgt anhand von glomerulären Veränderungen.

Histopathologie Klasse	Charakteristika
Fokal	≥ 50 % normale Glomerula
Halbmondförmig	≥ 50 % Glomerula mit zellulären Halbmonden
Gemischt	< 50 % normale, < 50 % halbmondförmige, < 50 % global sklerotische Glomerula
Sklerotisch	≥ 50 % global sklerotische Glomerula

sifikation hat eine Graduierung in verschiedene Klassen vorgeschlagen, die sich an glomerulären Läsionen orientiert (► **Tab. 2**). Der zusätzliche Nutzen von tubulointerstitiellen Parametern wurde im Rahmen der initialen Studie mit 100 Nierenbiopsien getestet, wobei diese den Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nicht genauer vorhersagen konnten und lediglich die Komplexität der Einteilung erhöhten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Nierenfunktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie die jeweilige Klasse mit der GFR nach 1 Jahr sowie 5 Jahren korrelieren. Zudem zeigten Patienten mit einer „fokalen Klasse“ (d. h. ≥ 50 % normale Glomerula) die beste Langzeitprognose hinsichtlich Dialysefreiheit, gefolgt von der „halbmondförmigen Klasse“ (d. h. ≥ 50 % Halbmonde der Glomerula), der „gemischten Klasse“ (< 50 % normal, < 50 % halbmondförmig und < 50 % sklerotisch) und der „sklerotischen Klasse“ (d. h. ≥ 50 % global-sklerotische Glomerula) [9].

► **Tab. 3** Der Chronicity Score wurde für ein standardisiertes Scoring von Nierenbiopsien entwickelt.

Kompartiment	Punkte			
	0	1	2	3
Glomerulosklerose	< 10 %	10-25 %	26-50 %	> 50 %
Interstitielle Fibrose	< 10 %	10-25 %	26-50 %	> 50 %
Tubulusatrophie	< 10 %	10-25 %	26-50 %	> 50 %
Arteriosklerose	Intimadicke < Mediadicke	Intimadicke ≥ Mediadicke		

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien zeigen, dass neben sklerotischen Veränderungen der Glomerula auch tubulointerstitielle Veränderungen einen prognostischen Wert aufweisen. So konnte in einer Studie, welche ebenfalls 100 Biopsien untersuchte, eine Assoziation von interstitieller Fibrose, Tubulusatrophie sowie intraepithelialen Infiltraten mit der Nierenfunktion nach 12 Monaten nachgewiesen werden [10]. Eine höhere Anzahl von Patienten in der „sklerotischen“ Klasse hat eine höhergradige interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie. Eine multizentrische Studie zeigte, dass Patienten mit Myeloperoxidase (MPO)-ANCA in der Nierenbiopsie mehr chronischen Schaden aufweisen, als Patienten mit Proteinase 3 (PR3)-ANCA und dies assoziiert war mit Dialysepflicht und höhergradiger Niereninsuffizienz [11]. Ein standardisierter Zugang für die Analyse von chronischen Veränderungen („chronicity score“ (CS), ► **Tab. 3**) wurde rezent untersucht. Patienten mit einem

► **Tab. 4** Der „ANCA Renal Risk Score“ ist ein Score, der das Risiko der Dialysepflicht anhand von klinischen sowie histologischen Parametern vorhersagen soll.

Risikofaktor	Punkte
Prozentsatz normaler Glomerula	
N0 (> 25%)	0
N1 (10%-25%)	4
N2 (< 10%)	6
Tubulusatrophie + interstitielle Fibrose	
T0 (≤ 25%)	0
T1 (> 25%)	2
Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose (GFR)	
G0 (> 15 ml/min)	0
G1 (≤ 15 ml/min)	3

► **Tab. 5** Die Krankheitskategorien laut der Europäischen Vaskulitis Gesellschaft (EUVAS).

Kategorie	Definition
Lokalisiert	Eine Seite betroffen, obere Respirationstrakt
Früh-systemisch	Ohne Zeichen eines drohenden Organversagens
Generalisiert	Erkrankung mit Gefahr des Organversagens (renal oder andere Organe), Kreatinin < 500 µmol/l
Schwer	Organversagen (renal oder anderes überlebenswichtiges Organ), Kreatinin > 500 µmol/l
Refraktär	Progressive Erkrankung trotz Therapie mit Steroiden und Cyclophosphamid

niedrigen Score hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit (minimal-moderat, entsprechend 0–4 Punkten), dass sich die Nierenfunktion nach 12 Monate erholt; dies wurde in einer unabhängigen Kohorte bestätigt. Im Gegensatz zur Berden Klassifikation sind im CS tubulointerstitielle Veränderungen prädominant [12, 13]. Eine Validierung durch andere Arbeitsgruppen ist noch ausständig.

Eine Risikoprädiktion für Dialysepflicht wurde in einer rezenten multizentrischen Studie mit einer Identifikations- und Validierungskohorte untersucht. Es wurden 3 signifikante Variablen identifiziert, die das Risiko vorhersagen: GFR zum Zeitpunkt der Diagnose, Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose sowie die Anzahl der normalen Glomerula (► **Tab. 4**). Patienten mit einem niedrigen Risiko (0 Punkte) wiesen nach 3 Jahren ein 100% renales Überleben auf, während Patienten mit mittlerem Risiko (2–7 Punkte) eine Wahrscheinlichkeit von knapp über 80% hatten und das renale Überleben bei Patienten mit hohem Risiko (8–11 Punkte) nur bei etwa 30% liegt [14, 15].

Neben verschiedenen Scores der Risikoprädiktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wird immer wieder der Stellenwert einer Protokollbiopsie diskutiert. Eine monozentrische Studie zeigte, dass

bei einer Rebiopsie nach 12 Monaten die Anzahl normaler Glomerula in etwa konstant bleibt, akute Läsionen (u. a. zelluläre Halbmonde) abnehmen und deutlich mehr chronische Schädigung vorliegt (u. a. Glomerulosklerose). Während diese histologischen Veränderungen auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion hindeuten, kam es im selben Zeitraum jedoch zu einer Zunahme der GFR von 21 auf 46 ml/min [16].

In der letzten Dekade haben von Seiten der Histopathologie deutliche Fortschritte stattgefunden. Eine gute Pathologie erscheint essentiell, um eine Prognoseabschätzung zu gewährleisten. Dies ist v. a. bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder mit verzögertem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie wesentlich. Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Histopathologie sind zu erwarten.

Therapeutische Aspekte

Das Ziel der eingeleiteten Therapie ist das Erreichen einer Remission, welche die Symptome kontrolliert und bestenfalls verbessert sowie eine Stabilisierung der Nierenfunktion gewährleistet. Eine Remission wird definiert als Abwesenheit einer Krankheitsaktivität, definiert als ein BVAS von 0 [17]. Eine renale Remission wird definiert als Abwesenheit einer glomerulären Hämaturie [18]. Im Wesentlichen unterscheidet man 2 verschiedene Phasen der Therapie, die sogenannte Induktionstherapie und die Erhaltungstherapie, welche die Remission aufrechterhalten sollte. Zuletzt ist auch der Begriff „Langzeitremission ohne Therapie“ in den Fokus gerückt [18], da eine langfristige Verschreibung von Immunsuppressiva in vielen Fällen nicht notwendig erscheint und das Risiko für unerwünschte Komplikationen erhöht.

Die Erkrankungen werden anhand von Vorschlägen verschiedener Fachgesellschaften kategorisiert. In Europa wird grundsätzlich die Einteilung der Europäischen Vaskulitis Gesellschaft (EUVAS) verwendet (► **Tab. 5**). Für die Therapie einer Nierenbeteiligung im Rahmen einer ANCA-assoziierten Vaskulitis sind v. a. das generalisierte und schwere Krankheitsstadium von Relevanz und werden im folgenden Abschnitt behandelt.

In den aktuellen Empfehlungen der europäischen rheumatologischen und nephrologischen Gesellschaften (EULAR/ERA-EDTA) wird als erstes Statement die Behandlung von Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis in Zentren mit Expertise oder in Kollaboration mit einem derartigen Zentrum empfohlen [19].

Induktionstherapie – die Rituximab-Erfolgsgeschichte

Die Induktion der Remission sollte einerseits den Krankheitsprozess aufhalten („Remissionsinduktion“), andererseits ein möglichst geringes Nebenwirkungsspektrum aufweisen. Cyclophosphamidbasierte Induktionsstrategien waren jahrzehntelang Standardtherapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis, wobei ursprünglich eine orale Therapie (Zieldosis 2 mg/kg Körpergewicht) erfolgte, welche über Monate bis Jahre fortgesetzt wurde („Fauci-Schema“) [20]. Die daraus resultierenden hohen kumulativen Cyclophosphamid-Dosen haben Auswirkungen auf die Fertilität (dosisabhängige Reduktion des anti-Müller Hormons) [21], ein erhöhtes Risiko für Malignome [22], höhere Rate von Neutropenien [23] und v. a. im Kombination mit einer Steroidtherapie ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko [22, 24]. Schlussfolgernd ergibt sich die Notwen-

digkeit, die kumulative Cyclophosphamid-Dosis bei gleichbleibender Effektivität der Behandlung zu reduzieren.

Die CYCLOPS-Studie rekrutierte 149 Patienten mit generalisierter Erkrankung (► **Tab. 5**), wobei 76 i. v. Cyclophosphamid erhielten (15 mg/kg Körpergewicht, Maximum 1,2 g; adaptiert nach Alter, Nierenfunktion und Leukozytennadir, die ersten 3 Pulse im 2-wöchentlichen Abstand, dann 3 wöchentlich, bis zur Remission und dann weitere 3 Monate) und 73 Patienten p.o. Cyclophosphamid erhielten (2 mg/kg Körpergewicht, ebenso adaptiert). Die Studie fand keinen Unterschied hinsichtlich Zeit zur Remission bzw. auch Anzahl der Patienten, welche eine Remission erreichten. Die kumulative Cyclophosphamid Dosis betrug 8,2 g (i. v. Gruppe) bzw. 15,9 g (p.o. Gruppe) und die Leukopenie-Rate konnte in der i. v. Gruppe signifikant reduziert werden [25]. Eine retrospektive Langzeitbeobachtung der CYCLOPS-Studie (4,3 Jahre im Mittel) zeigte zwar eine erhöhte Rezidivrate von Patienten im i. v. Arm, allerdings fand sich weder eine erhöhte Mortalität noch Morbidität. PR3-ANCA positive Patienten hatten in beiden Armen mehr Rezidive als die mit MPO-ANCA Positivität [26].

Im Jahr 2001 belegte ein Fallbericht eines Patienten mit rezidivierender GPA erstmals die Wirksamkeit von Rituximab, eines chimeren monoklonalen Antikörpers gegen CD20, als Induktionstherapie [27]; weitere retrospektive Studien bestätigten in der Folge die Effektivität dieser Substanz. Eine Studie aus England inkludierte 65 refraktäre Patienten, definiert als Therapieversagen oder Rezidiv trotz Standardtherapie oder Kontraindikation gegenüber Standardtherapie, welche mit Rituximab (zumeist 2 x 1 g oder 4 x 375 mg/m²) behandelt wurden. Die Remissionsrate nach Rituximab lag bei 98 % (komplette Remission 75 %), wobei ein Patient kein Therapieansprechen hatte.

In der Folge untersuchten 2 randomisiert kontrollierte Studien die Wirksamkeit von Rituximab gegenüber einer Cyclophosphamid-basierten Induktionstherapie. Die nordamerikanische „Rituximab vs. Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis“ (RAVE)-Studie randomisierte 197 Patienten. 99 erhielten Rituximab (4 x 375 mg/m²), 98 Cyclophosphamid (2 mg/kg Körpergewicht p.o., adjustiert für Nierenfunktionseinschränkung, bei Remission zwischen 3 und 6 Monaten Wechsel auf Azathioprin 2 mg/kg Körpergewicht). Der primäre Endpunkt wurde definiert als BVAS/WG von 0 sowie ein erfolgreicher Steroid-Taper nach 6 Monaten. Verglichen zur Kontrollgruppe erreichten mehr Patienten in der Rituximab Gruppe den primären Endpunkt (64 vs. 53 %), das prädefinierte Studienziel (Nichtunterlegenheit) wurde daher erreicht. Rituximab war bei rezidivierenden Patienten (51 sowie 50 Patienten) überlegen gegenüber der Kontrollgruppe (67 vs. 42 % erreichten den primären Endpunkt). In beiden Gruppen konnte eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet werden [28]. Obwohl Patienten in der Rituximab Gruppe keine Erhaltungstherapie erhielten und Azathioprin im Kontrollarm bis zum Studienende nach 18 Monaten fortgesetzt wurde, war die Anzahl der Studienteilnehmer in kompletter Remission nach 12 sowie 18 Monaten in beiden Gruppen ähnlich (47 vs. 38 % und 39 vs. 33 % im Rituximab- gegenüber dem Kontrollarm). Patienten mit PR3-ANCA Vasculitis zeigten in beiden Armen ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko [29]. Eine Subanalyse untersuchte Patienten mit Nierenbeteiligung, wobei weder ein Unterschied in der Anzahl kompletter Remissionen noch des Rezidivrisikos beobachtet wurde [30]. In einer weiterführenden

Analyse das Therapieansprechen in Abhängigkeit vom ANCA-Serotyps zeigten Patienten mit PR3-ANCA Vasculitis ein signifikant besseres Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Rituximab. Dieser Unterschied ergab sich hauptsächlich durch die rezidivierenden Patienten, welche über den gesamten Studienzeitpunkt einen Benefit einer Rituximab Therapie zeigten [31].

Eine kleinere Studie, die „Rituximab vs. Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis“ (RITUXVAS) rekrutierte 44 Patienten, wobei 33 Rituximab (4 x 375 mg/m²) und 2 i. v. Boli Cyclophosphamid (15 mg/kg) zum Zeitpunkt der 1. und 3. Rituximab Gabe erhielten und 11 Cyclophosphamid (i. v., für 3-6 Monate), gefolgt von Azathioprin als Erhaltungstherapie. Die Studie untersuchte die Anzahl an Patienten mit anhaltender Remission (BVAS von 0 für zumindest 6 Monate) und schwerer Nebenwirkungen. Beide Endpunkte wurden im ähnlichen Ausmaß von beiden Therapieregimen erreicht und die Nierenfunktion stabilisierte sich in beiden Therapiarmen in ähnlichem Ausmaß [32].

Beide Zulassungsstudien zeigten eine ähnliche Anzahl an schweren Nebenwirkungen in beiden Armen und diese Zahl ist deutlich höher als bei anderen Autoimmunerkrankungen, für welche Rituximab in der Therapie eingesetzt wird [33].

Können wir Corticosteroide in der Induktionstherapie reduzieren oder eliminieren?

Corticosteroide sind fixer Bestandteil der Induktionstherapie, sie weisen allerdings ein erhebliches Toxizitätsprofil auf. Neben den bekannten ungünstigen Effekten auf Glucose- und Lipidstoffwechsel tragen sie auch wesentlich zum Infektionsrisiko im ersten Jahr der Behandlung bei [24, 34]. In der Prä-Rituximab Ära war eine prolongierte Steroidtherapie vergesellschaftet mit einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos [35]. Die RAVE Studie konnte zeigen, dass eine kurze Steroidexposition durchaus beachtliche Remissionsraten erzielt [28, 29]. Eine Strategie, die multizentrisch in Großbritannien angewandt wurde, beinhaltet 2 x 1 g Rituximab und 6 Gaben Cyclophosphamid (verschiedene Dosierungen, zumeist 500 mg i. v., analog zum Euro-Lupus Nephritis Trial Protokoll) und maximal 2 Wochen Steroide. Damit konnte die kumulative Steroiddosis auf ca. 1 g reduziert werden, wobei eine Remissionsrate von 98 % nach 12 Monaten erreicht werden konnte [36]. In der RAVE Studie erhielten Patienten im Rituximab Arm 3,6 g Steroid (kumulativ) [28]. Derartige Strategien sind folglich nicht nur effizient in der Induktion der Remission, sondern auch in der Elimination von Steroiden. Eine entsprechende prospektive Studie wird aktuell konzipiert.

Eine Substanz, die eine vollständige Steroidelimination in der Induktionstherapie ermöglichen könnte, ist Avacopan®. Avacopan® ist ein „small molecule“ und Inhibitor des humanen C5a Rezeptors. Im MPO-ANCA Mausmodell führte dieser Wirkstoff zu einer dosisabhängigen Reduktion von „Halbmonden“ sowie zu einer signifikanten Reduktion der Hämaturie, Proteinurie und auch der Leukozyturie [37]. Eine Phase 2 Studie mit einer Fallzahl von ca. 20 Patienten pro Gruppe randomisierte die Probanden in eine Standardtherapie-Gruppe (standardisierte Steroiddosis), eine Avacopan®-Gruppe mit reduzierter initialer Steroiddosis (20 mg initial) und eine Avacopan® Gruppe ohne gleichzeitige Steroidtherapie (jeweils plus entweder Rituximab oder Cyclophosphamid). Beide Avacopan®-Gruppen zeigten ein ähnliches Therapieanspre-

chen und es kam zu einer tendenziell effektiveren Reduktion der Albuminurie als in der Kontrollgruppe [34]. Eine multizentrische internationale Studie, die Avacopan® gegen Steroid in Kombination mit entweder Cyclophosphamid/Azathioprin oder Rituximab vergleicht, hat die Rekrutierung beendet, Ergebnisse werden Anfang 2020 erwartet (ADVOCATE, NCT02994927) [38].

Stellenwert des Plasmaaustauschs in der Induktionstherapie: Spielt er eine Rolle?

Plasmaaustausch (PLEX) wird seit Jahren bei akuten Fällen einer ANCA-assoziierten Vaskulitis eingesetzt, da dadurch ergänzend zur Steroid- und alternativen Immunsuppression (Cyclophosphamid oder Rituximab) die Antikörper (MPO oder PR3-ANCA) schneller reduziert werden können. Eine erste große randomisiert, kontrollierte Studie (MEPEX) wurde 2007 publiziert. Patienten mit einem Serum-Kreatinin von > 500 µmol/L (entsprechend 5,7 mg/dL) erhielten zur Standardtherapie (orales Cyclophosphamid und Steroid) entweder PLEX (sieben Sitzungen, n = 70) oder intravenöses Methylprednisolon (kumulative Dosis: 3000 mg, n = 67). Der primäre Endpunkt wurde definiert als dialysefreies Überleben nach 3 Monaten. Nach 3 Monaten waren 69 % der PLEX-Gruppe sowie 49 % der Kontrollgruppe am Leben sowie dialysefrei (p = 0,02). Eine Verlaufskontrolle nach 1 Jahr bestätigte die Effektivität mit einer Reduktion des Risikos einer Dialysepflicht um 24 %. Sowohl das Patientenüberleben als auch die Rate an schweren Nebenwirkungen waren vergleichbar nach 12 Monaten [39]. Eine retrospektive Langzeitanalyse mit einer Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren zeigte eine nicht signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts Tod sowie Dialysepflicht. In beiden Gruppen kam es zu 35 Todesfällen [40]. Eine Meta-Analyse, welche den Stellenwert von PLEX untersuchte, inkludierte 9 Studien mit insgesamt 387 Patienten, wobei 201 PLEX erhielten. PLEX-behandelte Patienten hatten eine 36 %-Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Dialysepflicht, wobei die Mortalität in beiden Gruppen ähnlich war. Die Autoren fanden eine signifikante Heterogenität der Studie und nahmen dies zum Anlass die PEXIVAS Studie zu konzipieren [41].

PEXIVAS sollte 2 Fragen beantworten: 1) Hat PLEX einen Einfluss auf die renale Prognose sowie Tod und 2) ist eine reduzierte kumulative Steroiddosis ähnlich effizient wie der bisherige „Standard“? Es war ursprünglich eine Inklusion von 500 Patienten geplant [42]. Da nach einer Interim-Analyse zu wenige Endpunkte erreicht wurden, wurde die Rekrutierung auf 700 Patienten ausgeweitet. Schlussendlich wurden 704 Patienten randomisiert, von denen 352 PLEX sowie 353 die reduzierte Steroiddosis erhielten. Sowohl das Serum-Kreatinin als auch die Anzahl an Patienten mit Lungenblutung zum Studieneinschluss war vergleichbar. Als zusätzliche Immunsuppression erhielten 354 Patienten i. v. Cyclophosphamid, 241 Patienten p.o. Cyclophosphamid und 109 Patienten Rituximab. Der primäre Endpunkt wurde von 28 % in der PLEX sowie 31 % in der Kontrollgruppe erreicht. In den Subgruppen-Analysen konnten ebenso keine Unterschiede nachgewiesen werden. Die reduzierte Steroiddosis-Gruppe zeigte eine Nicht-Unterlegenheit zur Standardtherapie bei signifikanter Reduktion der Rate an schweren Infekten (Walsh M, ERA-EDTA 2018, Copenhagen). Weitere Informationen sollten nach Publikation des Manuskripts vorhanden sein (in Revision). Die aktuellen EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen sowie die S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vas-

kulitiden schlagen vor, dass PLEX bei einem Serum-Kreatinin > 500 µmol/L und dem Nachweis einer rapid-progressiven Glomerulonephritis (entweder Neudiagnose oder Rezidiv) in Erwägung gezogen werden sollte [19, 43]. Währenddessen wird in den kanadischen Empfehlungen auf die mangelnde Evidenz hingewiesen und PLEX stellt eine vertretbare additive Therapie bei Patienten dar, die sich trotz Remissions-induzierender Therapie mit Steroiden sowie Cyclophosphamid/Rituximab verschlechtern [44].

Zusammenfassung zur Induktionstherapie

Die EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen sowie die S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden [19, 43] empfehlen zur Remissionsinduktion von Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen der ANCA-assoziierten Vaskulitis eine Steroidtherapie in Kombination mit entweder Cyclophosphamid oder Rituximab. Trotz erhöhter Rezidivrate im Langzeitverlauf spielt eine p.o. Cyclophosphamid-Therapie in unserer Praxis aufgrund der hohen kumulativen Dosis keine Rolle mehr. Aufgrund der Praktikabilität erhalten in unseren Zentren die meisten Patienten Rituximab mit einerseits guter Effektivität und andererseits guter Verträglichkeit. Beide Optionen, sowohl Cyclophosphamid als auch Rituximab, haben eine 1 („level of evidence“) sowie A („grade of recommendation“) Empfehlung erhalten [19]. Nach Publikation der PEXIVAS Studie kann eine Aussage über die Wertigkeit der Addition von PLEX getroffen werden. Nach den ersten Ergebnissen erscheint die zusätzliche Durchführung von PLEX bei schweren Manifestationen keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich renalem oder Gesamtüberleben zu haben.

Erhaltungstherapie – Rituximab als effektive Strategie

Für die Erhaltung der Remission bedarf es einer effektiven Immunsuppression. In den Empfehlungen der EULAR/ERA-EDTA wird eine Therapiedauer von zumindest 24 Monate vorgeschlagen, wobei es für diese Empfehlung keine Evidenz gibt [19]. Zudem scheint hier ein Unterschied zwischen PR3-ANCA positiver und MPO-ANCA positiver Vaskulitis vorzuliegen. Eine retrospektive Analyse untersuchte eine Rituximab-Induktionstherapie mit konsekutiver Nachbeobachtung ohne Erhaltungstherapie mit einer Induktionstherapie mit Erhaltungstherapie (insgesamt 4 Infusionen alle 6 Monate). Während in der Gruppe ohne Erhaltungstherapie 73 % (19 von 26 Patienten) ein Rezidiv hatten, kam es unter Erhaltungstherapie nur in 12 % (5 von 43 Patienten) zu Rezidiven [45].

Die „Rituximab vs. Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis“ (MAINRITSAN) Studie randomisierte 115 Patienten nach Cyclophosphamid (i. v.) Induktionstherapie. 57 erhielten Rituximab (2 × 500 mg initial und dann nach 6, 12 und 18 Monaten) und 58 erhielten Azathioprin (2 mg/kg KG für 12 Monate und im Anschluss Taper bis Monat 22). Nach 28 Monaten Beobachtungszeit fanden die Autoren in 5 % (3 Patienten) schwere Rezidive im Rituximab-Arm verglichen mit 29 % (17 Patienten) im Kontrollarm. Numerisch hatten weniger Patienten im Rituximab-Arm leichte Rezidive (11 gegenüber 16 %). Die Rate an schweren Nebenwirkungen war in beiden Therapiearmen vergleichbar (44 in der Azathioprin-Gruppe und 45 in der Rituximab-Gruppe), wobei bei jeweils 25 Probanden eine schwere Nebenwirkung auftrat [46]. Somit zeigt Rituximab in der Erhaltungstherapie eine deutliche

Überlegenheit gegenüber einer Azathioprin-basierten Therapie, bei vergleichbarer Sicherheit.

MAINRITSAN2 verglich die o.g. fixe Rituximab-Applikation mit einer individualisierten Strategie, wobei eine Induktionstherapie entweder mit Cyclophosphamid, Rituximab oder Methotrexat (lediglich 1 Patient) erlaubt war. Im individualisierten Therapiearm erhielten Patienten initial 500 mg einmalig und bei signifikanter Veränderung des ANCA-Titers (negativ-zu-positiv oder ≥ 2 -facher Anstieg von PR3/MPO) oder Rekurrenz der B-Zellen jeweils eine Gabe 500 mg Rituximab, wobei beide Parameter im 3-monatlichen Intervall bestimmt wurden. Von den jeweils 81 Patienten hatten 14 (17,3 %) im individualisierten Arm und 8 (9,9 %) im fixen Arm ein Rezidiv. Die Infusionen konnten auf 3 Gaben im individualisierten Arm reduziert werden [47]. Während eine solche Strategie in spezialisierten Zentren auch aus ökonomischen Überlegungen Sinn macht, erscheint ein derartiges individualisiertes Vorgehen im klinischen Alltag weniger praktikabel.

Eine weitere Studie untersuchte Rituximab (alle 4 Monate 1 g, insgesamt 5 Dosen) gegen Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht für 24 Monate, 1 mg/kg KG für weitere 3 Monate) als Erhaltungstherapie. In diese RITAZAREM Studie (NCT01697267) wurden rezidivierende Patienten eingeschlossen, welche Rituximab bereits als Induktionstherapie erhielten. Die Ergebnisse werden für Ende 2019/Anfang 2020 erwartet und sehen eine Mindestbeobachtungszeit von 36 Monate vor [48].

Erhaltungstherapie – was wird empfohlen?

Die EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen empfehlen zur Remissionserhaltung eine Therapie mit entweder Azathioprin, Rituximab, Methotrexat oder Mycophenolat Mofetil [19]. Die meisten Studien haben eine Effektivität von Azathioprin gezeigt. Eine Studie zur Länge der Azathioprin-Therapie (REMAIN) zeigte ein deutlich reduziertes Rezidivrisiko von Patienten, welche Azathioprin bis 4 Jahre nach Diagnosestellung erhielten verglichen zu Patienten mit einer Immunsuppression für insgesamt 2 Jahre [49]. Die MAINRITSAN Studie hat eine deutliche Überlegenheit einer Rituximab-Erhaltungstherapie über Azathioprin gezeigt [46]. Die RITAZAREM Studie [48] wird weitere Ergebnisse liefern und dadurch könnte sich die Wertigkeit der Erhaltungstherapien ändern. Im Gegensatz zur EULAR/ERA-EDTA Empfehlungen wird Mycophenolat Mofetil in der S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden nicht erwähnt [43].

Was sind die „unmet needs“ in der Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis?

Verglichen zu altersadaptierten Populationen zeigen Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine erhöhte Morbidität und Mortalität, wobei eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, höheres Patientenalter sowie eine höhere Krankheitsaktivität bei Diagnosestellung unabhängige Prädiktoren für das Patientenüberleben darstellen [50]. Kardiovaskuläre Komplikationen gehören zu den führenden Todesursachen von Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis, allerdings werden traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren einer retrospektiven Studie zufolge nicht konsequent behandelt. Ein Drittel der Studienteilnehmer wies ein sehr hohes kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko auf, von diesen hatten 75,7 %

eine Indikation zur Senkung des LDL-Cholesterins, aber lediglich 10 % erreichten die entsprechenden Zielwerte. Blutdruckwerte waren zwar besser kontrolliert, Hypertoniker mit Albuminurie erreichten die Zielwerte allerdings nur in 35 % der Fälle [51]. Nachdem die Sterblichkeit aufgrund Aktivität der Grunderkrankung heutzutage eine zunehmend untergeordnete Rolle spielt, ist daher ein besonderes Augenmerk auf eine adäquate Kontrolle dieser kardiovaskulären Risikofaktoren zu fordern.

Schließlich haben Patienten mit aktiver Vaskulitis ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko (8–10 %) [52, 53], sodass bei langer Hospitalisierung und bei geringem Blutungsrisiko an eine prophylaktische Antikoagulation jedenfalls gedacht werden sollte. Während der initialen Phase der Erkrankung (hohe Steroiddosis, additive Immunsuppression und Aktivität der Grunderkrankung) ist eine antibiotische Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol sinnvoll [24, 54]. Diese sollte auch bei der Wahl einer Rituximab-basierten Induktionstherapie etabliert werden. Eine Rituximab-Therapie kann weitere Komplikationen verursachen: so wurde eine spät-auftretende Neutropenie bei 12 % der Patienten beschrieben [55]. Ein noch häufiger zu beobachtendes Phänomen stellt die Hypogammaglobulinämie dar, welche in über 50 % der Patienten nach Rituximab-Therapie beobachtet wird (ca. 5 % mit einer schweren IgG-Defizienz, definiert als ein IgG-Wert von < 3 g/L). Patienten mit häufigen schweren Infekten im Rahmen einer Hypogammaglobulinämie benötigen eine Immunglobulin-Substitution [56]. Mechanismen, welche eine spät-auftretende Neutropenie bzw. eine Hypogammaglobulinämie vorhersagen, müssen identifiziert werden. Weitere Studien zu Infektionen dürfen nach der Publikation von PEXIVAS, der bis dato größten Studie auf dem Gebiet der ANCA-assoziierten Vaskulitis, erwartet werden.

Zusammenfassung

Die Niere spielt bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine zentrale Rolle und ist in über 50 % mitbetroffen. Eine renale Involvierung ist ein Prädiktor für Mortalität, daher ist ein frühzeitiges Erkennen einer Nierenbeteiligung wichtig. Ein systematisches Screening wird empfohlen und eine Nierenbiopsie sollte durchgeführt werden, einerseits um die Diagnose zu sichern, andererseits auch um eine prognostische Aussage treffen zu können. Entwicklungen auf dem Gebiet der Histopathologie und neue Scores sind in Entwicklung, eine enge Zusammenarbeit zwischen Nephrologen und Nephrologen bleibt deshalb von großer Bedeutung. In der Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitis stellt die Zulassung von Rituximab einen Meilenstein dar. Diese Erweiterung des therapeutischen Armamentariums hat den Charakter dieser Erkrankungen von potentiell fatalen zu chronisch-rezidivierend verändert. Es ist davon auszugehen, dass Rituximab auch in der Erhaltungstherapie andere Immunsuppressiva ablösen wird, weil die Anwendung sicher erscheint und deutlich effektiver ist als z. B. Azathioprin. Mit Spannung dürfen die Resultate der ADVOCATE Studie erwartet werden, welche ein steroidfreies Therapieregime (mit Avacopan®) in der Induktionstherapie untersucht. Eine Reduktion von Steroiden in der Induktionstherapie erscheint sinnvoll, da Steroide zu den Komplikationen der initialen Immunsuppression wesentlich beitragen. Wir empfehlen während einer Hochdosis-Steroidtherapie jedenfalls die Gabe einer prophylaktischen antibiotischen Therapie (Trimethop-

rim-Sulfamethoxazol), unabhängig von der gewählten Immunsuppression. Da eine hohe Inzidenz von Thrombosen bei systemischen Vaskulitiden beobachtet wird, sollte eine Prophylaxe großzügig erfolgen.

Zusammenfassend haben die letzten Jahre sowohl die Diagnostik als auch die Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden revolutioniert. Weitere Fortschritte sind in der näheren Zukunft zu erwarten und große, internationale Kollaborationen werden weitere essentielle Studien auf diesem Gebiet ermöglichen.

Interessenskonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- [2] Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32: 3–20
- [3] Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1273–1279
- [4] Houben E, van der Heijden JW, van Dam B et al. Screening for renal involvement in ANCA-associated vasculitis: room for improvement? *Neth J Med* 2017; 75: 21–26
- [5] Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 683–692
- [6] Houben E, Bax WA, van Dam B et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5096
- [7] Schonermark U, Schirren CA, Mistry-Burchard N et al. Interstitial nephritis and high titers of PR3-ANCA: an unusual manifestation of ANCA-associated disease. *Clin Nephrol* 2005; 64: 383–386
- [8] Kronbichler A, Gut N, Zwerina J et al. Extending the spectrum of a chameleon: IgG4-related disease appearing as interstitial nephritis and mimicking anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1936–1938
- [9] Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1628–1636
- [10] de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264–2274
- [11] Quintana LF, Perez NS, De Sousa E et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1764–1769
- [12] Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1508–1517
- [13] Kronbichler A, Jayne DRW. Estimating the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated renal vasculitis and the role of histologic chronicity in predicting renal outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1429–1432
- [14] Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018; 94: 1177–1188
- [15] Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int* 2018; 94: 1045–1047
- [16] Hruskova Z, Honsova E, Berden AE et al. Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1728–1732
- [17] Mukhtyar C, Hellmich B, Jayne D et al. Remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (6 Suppl 43): 93–98
- [18] Hogan SL, Nachman PH, Poulton CJ et al. Understanding Long-term Remission Off Therapy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 551–560
- [19] 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
- [20] Fauci AS, Katz P, Haynes BF et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 235–238
- [21] Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 1777–1781
- [22] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488–498
- [23] La-Crette J, Royle J, Lanyon PC et al. Long-term outcomes of daily oral vs. pulsed intravenous cyclophosphamide in a non-trial setting in ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1085–1090
- [24] Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 346–368
- [25] de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–680
- [26] Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 955–960
- [27] Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2836–2840
- [28] Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232
- [29] Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417–427
- [30] Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 976–985
- [31] 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
- [32] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220
- [33] Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H et al. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 633–643

- [34] 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
- [35] Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1166–1173
- [36] 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: 260–268
- [37] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 225–231
- [38] Quintana LF, Kronbichler A, Blasco M et al. ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeted therapies. *Mol Immunol* 2019; 112: 394–398
- [39] 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
- [40] 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
- [41] Walsh M, Catapano F, Szpirt W et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566–574
- [42] Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 73
- [43] 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
- [44] McGeoch L, Twilt M, Fomorica L et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides - Executive summary. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2: 43
- [45] Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3760–3769
- [46] 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
- [47] Charles P, Terrier B, Perrodeau E 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
- [48] Gopaluni S, Smith RM, Lewin M et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 112
- [49] 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
- [50] Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488–494
- [51] Bramlage CP, Kroplin J, Wallbach M et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract* 2017; 23: 747–754
- [52] Kronbichler A, Leierer J, Leierer G et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 704–708
- [53] Kronbichler A, Leierer J, Shin JI et al. The Association of Pulmonary Haemorrhage, Positive PR3-ANCA and Urinary Red Blood Cell Casts with Venous Thromboembolism in ANCA-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1888–1893
- [54] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1440–1447
- [55] Knight A, Sundstrom Y, Borjesson O et al. Late-onset neutropenia after rituximab in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2016; 45: 404–407
- [56] Roberts DM, Jones RB, Smith RM et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015; 57: 60–65