



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
(Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. U. Heemann)

# **Individualisierte Therapie mit Rituximab bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes und Vaskulitis**

Nadine Iwansky

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. F. Förger  
2. Univ.-Prof. Dr. T. Biedermann

Die Dissertation wurde am 13.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Medizin am 13.05.2015 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1 Systemischer Lupus erythematoses .....	11
1.1.1 Epidemiologie .....	11
1.1.2 Pathogenese.....	11
1.1.3 Klinische Manifestation .....	14
1.1.4 Diagnose.....	15
1.1.5 Behandlung.....	18
1.1.6 Outcome .....	22
1.2 Granulomatose mit Polyangiitis.....	23
1.2.1 Epidemiologie .....	23
1.2.2 Pathogenese.....	23
1.2.3 Klinische Manifestation .....	24
1.2.4 Diagnose.....	25
1.2.5 Behandlung.....	26
1.2.6 Outcome .....	28
1.3 B-Zellen.....	30
1.3.1 Entwicklung und Aufgaben.....	30
1.3.2 Rolle der B-Zellen bei Autoimmunkrankheiten .....	30
1.4 Anti-B-Zell-Therapie .....	31
1.4.1 Rituximab .....	31
1.5 MMF.....	39
1.5.1 Wirkmechanismus.....	39
1.5.2 Dosierung.....	39
1.5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) .....	40
1.5.4 MMF bei SLE .....	40
1.5.5 MMF bei GPA .....	42
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>44</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	44
2.1.1 Patienten Charakteristika .....	44
2.1.2 Nierenbeteiligung .....	47

2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	47
2.2	Datenerfassung, Verwertung und Auswertung.....	47
2.2.1	Aktenrecherche.....	47
2.3	Therapie mit Rituximab.....	47
2.3.1	Dosierung.....	47
2.3.2	Behandlungsprotokoll.....	48
2.3.3	Zusätzliche Kortisontherapie und Immunsuppression.....	48
2.3.4	Vorgehen bei Rezidiven.....	48
2.3.5	Folgeuntersuchungen.....	50
2.4	Beurteilung des Behandlungserfolges.....	51
2.4.1	Beurteilung der Krankheitsaktivität mit dem BVAS/ECLAM.....	51
2.5	Datenbank.....	53
2.5.1	Datenbankaufbau.....	54
2.5.2	Grafikerstellung.....	55
2.6	Statistische Auswertung/Verfahren.....	55
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>56</b>
3.1	Klinisches Ansprechen und Behandlung.....	56
3.1.1	Krankheitsaktivitäts-Indices.....	56
3.1.2	Humorale Entzündungsparameter.....	59
3.1.3	Immunphänotypisierung.....	65
3.2	Änderungen in der Serologie und dem Komplement.....	67
3.2.1	dsDNA-Antikörper.....	67
3.2.2	Komplementspiegel C3 und C4.....	68
3.2.3	Antinukleäre Antikörper.....	71
3.2.4	ANCA-PR3/ANCA-MPO.....	72
3.2.5	ANCA-Immunfluoreszenz.....	74
3.2.6	Serumkreatinin.....	75
3.2.7	Urinsediment.....	78
3.2.8	Proteinurie.....	79
3.2.9	Medikamente.....	82
3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Rituximab- und MMF- Therapie.....	86
3.4	Darstellung von Einzelverläufen.....	88
3.4.1	Fall 1: SLE-Patientin mit gutem Ansprechen auf Rituximab.....	88
3.4.2	Fall 2: GPA-Patient mit gutem Ansprechen auf Rituximab.....	89
3.4.3	Fall 3: Zögerliches Ansprechen der Therapie mit Rituximab bei SLE.....	91
3.4.4	Fall 4: Nichtansprechen der Therapie mit Rituximab bei GPA.....	92
3.5	Darstellung von Langzeitverläufen.....	95
3.5.1	Langzeitverläufe bei Patienten mit SLE.....	95
3.5.2	Langzeitverläufe bei Patienten mit GPA.....	97

---

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>99</b>
4.1	Klinische Effektivität .....	99
4.2	Klinisches Ansprechen .....	104
4.2.1	Immunologie .....	104
4.2.2	Humorale Entzündungsparameter .....	105
4.2.3	Niere .....	106
4.3	B-Zell-Depletion .....	107
4.4	Stärken/Limitationen .....	108
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>113</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>117</b>
6.1	Klassifikation der Lupus-Nephritis nach ISN/RPS .....	117
6.2	ECLAM .....	118
6.3	BVAS .....	120
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>125</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>126</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Datenbank .....	55
Abbildung 2: Entwicklung des ECLAM bei den SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (1); .....	57
Abbildung 3: Entwicklung des ECLAM bei den SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (2); .....	57
Abbildung 4: Entwicklung des BVAS bei GPA-Patienten nach der ersten Rituximab Gabe (1); .....	58
Abbildung 5: Verlauf des BVAS bei GPA-Patienten nach der ersten Rituximab Gabe (2); .....	58
Abbildung 6: Entwicklung der BKS bei SLE nach Rituximab Gabe (1);.....	60
Abbildung 7: Entwicklung der BKS bei SLE nach Rituximab Gabe (2);.....	60
Abbildung 8: Entwicklung der BKS bei GPA nach Rituximab Gabe (1);.....	61
Abbildung 9: Entwicklung der BKS bei GPA nach Rituximab Gabe (2);.....	61
Abbildung 10: Entwicklung des CRPs bei SLE nach Rituximab Gabe (1);.....	63
Abbildung 11: Entwicklung des CRPs bei SLE nach Rituximab Gabe (2);.....	63
Abbildung 12: Entwicklung des CRPs bei Patienten mit GPA (1);.....	64
Abbildung 13: Entwicklung des CRPs bei Patienten mit GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	64
Abbildung 14: Entwicklung der CD19-Zellen bei SLE nach Rituximab Gabe (1); .....	66
Abbildung 15: Entwicklung der CD19-Zellen bei GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	66
Abbildung 16: Entwicklung der dsDNA-Antikörper bei SLE nach Rituximab Gabe (1); .....	67
Abbildung 17: Entwicklung der dsDNA-Antikörper bei SLE nach Rituximab Gabe (2); .....	68
Abbildung 18: Entwicklung des Komplementfaktors C3 bei SLE (1); .....	69
Abbildung 19: Entwicklung des Komplementfaktors C3 bei SLE (2); .....	69
Abbildung 20: Entwicklung des Komplementfaktors C4 bei SLE (1); .....	70
Abbildung 21: Entwicklung des Komplementfaktors C4 bei SLE (2); .....	70
Abbildung 22: Entwicklung der ANA bei SLE nach Rituximab-Gabe (1); .....	71
Abbildung 23: Entwicklung der ANA bei SLE nach Rituximab Gabe (2); .....	72
Abbildung 24: Entwicklung der ANCA-PR3 bei GPA nach Rituximab Gabe (1); .....	73
Abbildung 25: Entwicklung der ANCA-PR3 bei GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	73
Abbildung 26: Entwicklung der ANCA bei GPA nach Rituximab Gabe (1); .....	74
Abbildung 27: Entwicklung der ANCA bei GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	75

Abbildung 28: Entwicklung des Kreatinins bei SLE nach Rituximab Gabe (1); .....	76
Abbildung 29: Entwicklung des Kreatinins bei SLE nach Rituximab Gabe (2); .....	77
Abbildung 30: Entwicklung des Kreatinins bei GPA nach Rituximab Gabe (1); .....	77
Abbildung 31: Entwicklung des Kreatinins bei GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	78
Abbildung 32: Entwicklung der Proteinurie bei SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (1); .....	80
Abbildung 33: Entwicklung der Proteinurie bei SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (2); .....	81
Abbildung 34: Entwicklung der Proteinurie bei GPA-Patienten nach Rituximab Gabe (1); .....	81
Abbildung 35: Entwicklung der Proteinurie bei GPA-Patienten nach Rituximab Gabe (2); .....	82
Abbildung 36: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei SLE nach Rituximab Gabe (1); .....	83
Abbildung 37: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei SLE nach Rituximab Gabe (2); .....	84
Abbildung 38: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei GPA nach Rituximab Gabe (1); .....	84
Abbildung 39: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei GPA nach Rituximab Gabe (2); .....	85
Abbildung 40: Entwicklung des ECLAM seit der 1. Rituximab Gabe bei Patientin 1;.....	89
Abbildung 41: Entwicklung des BVAS nach der ersten Rituximab Gabe; .....	90
Abbildung 42: Entwicklung des ECLAM bei SLE-Patient 6 .....	92
Abbildung 43: Verlauf des BVAS bei Patient 7;.....	93
Abbildung 44: Klassifikation der Lupus-Nephritis nach ISN/RPS .....	117
Abbildung 45: ECLAM - Seite 1.....	118
Abbildung 46: ECLAM - Seite 2.....	119
Abbildung 47: BVAS - Seite 1 .....	120
Abbildung 48: BVAS - Seite 2 .....	121
Abbildung 49: BVAS - Seite 3 .....	122
Abbildung 50: BVAS - Seite 4 .....	123
Abbildung 51: BVAS - Seite 5 .....	124

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPN (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003 .....	14
Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Patienten mit Systemischen Lupus erythematodes.....	45
Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis .....	46
Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der Patienten mit SLE .....	49
Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der Patienten mit GPA .....	50
Tabelle 6: Einteilung der Hämaturie .....	78
Tabelle 7: Hämaturie vor und 6, bzw. 12 Monate nach Rituximab-Therapie bei GPA und SLE (Grad 0-4).....	79
Tabelle 8: Proteinurie vor und 6, bzw. 12 Monate nach Rituximab-Therapie bei GPA und SLE .....	82
Tabelle 9: Unerwünschte Arzneimittelwirkung der Rituximab-/MMF-Therapie bei SLE-Patienten.....	86
Tabelle 10: Unerwünschte Arzneimittelwirkung der Rituximab-/MMF-Therapie bei den GPA-Patienten.....	87
Tabelle 11: Veränderungen der Parameter im Verlauf der Rituximab-Therapie bei Patientin 1.....	89
Tabelle 12: Veränderungen der Parameter nach Rituximab-Therapie bei Patient 3 .....	91
Tabelle 13: Veränderungen der Parameter nach Rituximab-Therapie bei Patient 7 .....	94
Tabelle 14: Daten der SLE-Patienten, die länger als 18 Monate beobachtet wurden.....	95
Tabelle 15: Daten der GPA-Patienten, die länger als 18 Monate beobachtet wurden.....	97

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierten Vaskulitiden
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-ds-DNA	Anti-doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
APS	Antiphospholipidsyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BAFF	B-cell activating factor
BCR-Signaling	B Cell Receptor Signaling
BKS	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BlyS	B Lymphocyte Stimulator
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
ca.	circa
CD	cluster of differentiation
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMG	Elektromyographie
et al.	et alii
EULAR	European League Against Rheumatism
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis



---

gProt/gKrea	Gramm Proteinurie/Gramm Kreatinin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
i. v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
KG	Körpergewicht
M.	Morbus
MMF	Mycophenolate Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRI	München Rechts der Isar
MRL-lpr/lpr	MRL lymphoproliferation
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNS	Peripheres Nervensystem
PPD	purified protein derivative
PR3	Proteinase 3
RA	Rheumatoide Arthritis
RIA	Radioimmunoassay
s. c.	subkutan
SELENA	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLE	Systemischer Lupus erythematosus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
z. B.	zum Beispiel

ZNS

Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist die klassische systemische Autoimmunkrankheit mit einem breiten Spektrum an Krankheitsmanifestationen, welche fast alle Organsysteme und Gewebe betreffen und mit der Bildung von antinukleären Antikörpern assoziiert ist (Bertsias et al. 2012, Mok et al. 2003).

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz des SLE liegt in Europa bei Frauen bei ca. 1:1000, bei Männern 1:10000 (Aringer et al. 2011). Die Inzidenz liegt in Europa bei 2-8:100000/Jahr (Bertsias et al. 2012).

### 1.1.2 Pathogenese

Die pathogenetischen Mechanismen für die Entstehung des SLE sind vielfältig. Das Immunsystem in SLE-Patienten ist umfassend beeinträchtigt und die Fehlregulation jedes einzelnen Elements führt zu einer Beeinträchtigung des gesamten Systems (Crispin et al. 2010).

#### 1.1.2.1 Genetik

Die genetische Konkordanz des SLE von 25-50% bei eineiigen Zwillingen, die erhöhte Häufigkeit von SLE bei Verwandten ersten Grades und das erhöhte Erkrankungsrisiko unter Geschwistern lassen darauf schließen, dass der SLE eine polygenetische Erkrankung ist. Ungefähr vier Gendefekte werden benötigt, um an SLE zu erkranken. Vor allem Gene des Major Histocompatibility Complex (MHC) wurden ausgiebig auf ihre Beteiligung an der Entstehung eines SLEs untersucht: Polymorphismen im HLA Klasse II-Gen gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines SLE einher, z.B. HLA DR2 und DR3 mit einem relativen Risiko von 2-5. Polymorphismen in anderen Genen sind ebenso beteiligt, u.a. Gene für TNF $\alpha$ , T-Zell-Rezeptor, Interleukin 6, Polymorphismen in Mannose bindenden Lektinen, CR1, Immunglobulin Gm, Fc $\gamma$ RIIA (IgG Fc Rezeptor), Hitzeschockprotein 70, u.a. (Mok et al. 2003).

#### 1.1.2.2 Die vier Hauptmechanismen der Pathogenese

Schiller et al. beschreibt vier Mechanismen, die maßgeblich für die Pathogenese des SLE verantwortlich sind: erhöhte Antigenmengen durch eine Fehlregula-

tion der Apoptose, Entstehung von Neoantigenen durch posttranslationale Modifikation von Autoantigenen, Produktion von Autoantikörpern durch die Stimulation von B- und T-Lymphozyten sowie die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen mit daraus entstehenden Organschäden (Schiller et al. 2007).

Bei SLE-Patienten kommt es durch eine Fehlregulation der Apoptose zu einer erhöhten Menge an nukleären Antigenen. So konnte in Lymphknoten von SLE-Patienten in der histologischen Aufarbeitung eine verminderte Anzahl an Phagozyten und eine Vermehrung nicht-phagozytischer Zellen nachgewiesen werden. Dies führt zur Akkumulation von Autoantigenen und Aktivierung autoreaktiver Zellen. Diese Mechanismen der Fehlregulation der Apoptose und der daraus resultierenden Menge an nukleären Antigenen könnten die Autoimmunität und Inflammation beim SLE aufrechterhalten (Schiller et al. 2007).

Durch die verminderte Anzahl an Phagozyten können Zellen mit einem späta-poptotischen Phänotyp entstehen, die durch limitierte Proteolyse (Perforin, Granzyme) zu Autoantigenen werden. Diese posttranslationalen Modifikationen können eine Autoimmunreaktion hervorrufen. Bei SLE-Patienten korreliert die Zahl der Perforin- und Granzym B- exprimierenden CD8+-T-Lymphozyten mit der Krankheitsaktivität. Um eine Autoimmunreaktion auszulösen, sind jedoch zusätzliche Signale durch bakterielle/virale Infektionen notwendig. Bei aktivem SLE werden Bindungsstellen für infektiöse Partikel (Toll-like-Rezeptoren 3 und 9) erhöht exprimiert. TLR-9 (toll-like-receptor) bindet bakterielle DNA und aktiviert NF $\kappa$ B (Schiller et al. 2007).

Die erhöhte Apoptoserate führt zu einer vermehrten Produktion zellulärer Mikropartikel (apoptotische Mikropartikel, Exosome), die wiederum T- und B-Lymphozyten sowie diverse Zellen zur Sekretion proinflammatorischer Mediatoren stimulieren können (Schiller et al. 2007). Da bei SLE-Patienten die Apoptoserate erhöht ist, könnte die Akkumulation immunmodulatorischer Mikropartikel eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielen (Schiller et al. 2007).

Bei SLE-Patienten liegt eine IFN- $\alpha$ -Dominanz vor (Schiller et al. 2007). Bächler et al. konnte nachweisen, dass SLE-Patienten besonders hohe Mengen an IFN- $\alpha$  im Serum haben und eine hohe Expression von IFN- $\alpha$ -abhängigen Genprodukte vorweisen (Bächler et al. 2003). Plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) können durch zirkulierende Immunkomplexe und apoptotische Mikropartikel stimuliert werden und IFN- $\alpha$  produzieren (Lövgren et al. 2004, Heyder et al. 2007). Somit könnte die Anhäufung apoptotischer Mikropartikel zu einer erhöhten IFN- $\alpha$ -Produktion führen (Schiller et al. 2007).

### 1.1.2.3 Pathogenese der Lupusnephritis

Die Glomerulonephritis bei SLE-Patienten ist eine der schwersten Komplikationen beim SLE und führt zu anhaltender Proteinurie, chronischem Nierenversagen und terminalem Nierenversagen. Die Pathogenese ist jedoch noch ungeklärt. Die Glomerulonephritis wird durch die Interaktion von angeborener und erworbener Immunantwort determiniert, sowie der genetischen Empfänglichkeit der Zielorgane für Schädigungen (Bagavant et al. 2009). Sie wird vor allem durch Immunkomplexablagerungen verursacht, welche von diversen Autoantikörpern mediiert werden, u.a. anti-ds-DNA. Nach neuesten Erkenntnissen sind Immunkomplexe allein jedoch nicht in der Lage, ein terminales Nierenversagen auszulösen und das Vorhandensein von bestimmten Antikörpern (z.B. anti-ds-DNA) allein erlaubt noch keine Prognose über das renale Fortschreiten der Erkrankung. Vielmehr sind die Reaktionen bzw. die Resistenz der glomerulären Zellen auf diese Immunkomplexe wichtige Faktoren für das Fortschreiten der Lupusnephritis (Bagavant et al. 2009).

Die Bedeutung von T-Zellen bei der Pathogenese der Lupus-Nephritis wurde lange unterschätzt. Mittlerweile belegen einige Studien, dass T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Glomerulonephritis spielen (Bagavant et al. 2009). So behandelte z. B. Schiffer et al. in seiner Studie NZB/W F1 Mäuse, die an einer manifesten chronischen Glomerusklerose litten, mit CTLA4Ig (cytotoxic T-lymphocyte associated protein immunoglobuline), welches die Aktivierung der T-Zellen hemmt, sowie einer suboptimalen Dosis an Cyclophosphamid (Schiffer et al. 2003). Diese Mäuse zeigten einen deutlichen Aufschub der Mortalität mit Reduktion der glomerulären Immunkomplexablagerungen. Folglich verhindert CTLA4Ig das Fortschreiten der renalen Erkrankung. Dies wird zudem von den Beobachtungen von Wofsy et al. bestätigt: Durch die anti-T-Zell-Antikörper-Therapie von NZB/WF 1-Mäusen beobachtete er eine Reduktion der glomerulären Entzündung, schweren Proteinurie und frühen Mortalität (Wofsy et al. 1985).

Ebenso spielen Makrophagen und dendritische Zellen eine dominante Rolle in der Progression der Nephritis. Die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren moduliert die Autoantikörper-Produktion und die systemische Interferon-Ausschüttung. Ebenso beeinflusst die Reaktion der glomerulären Zellen auf eine fehlgeleitete Immunantwort sowie die Resistenz gegen eine renale Schädigung die Entwicklung einer Glomerulonephritis (Bagavant et al. 2009).

### 1.1.3 Klinische Manifestation

#### 1.1.3.1 Organbeteiligung

Die Lupusnephritis ist die häufigste schwere Organbeteiligung. Früher führten die proliferativen Formen regelmäßig zur terminalen Niereninsuffizienz mit letalem Ausgang für die Patienten. Dies hat sich mit der Einführung der Bolustherapie mit Cyclophosphamid deutlich gebessert (Aringer et al. 2011).

Der Schweregrad der Lupusnephritis nimmt in der Klassifikation von I-IV zu. Die Klasse V nimmt einen Sonderstatus ein, Klasse VI ist ein Narbenzustand (Aringer et al. 2011).

Tabelle 1: Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPN (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003

I	Minimale mesangiale Lupusnephritis (LM–, IF+)
II	Mesangiale proliferative Lupusnephritis (LM+, IF+)
III	Fokale Lupusnephritis (< 50 % aller Glomeruli)
	A (aktiv) = fokal proliferative Nephritis
	A/C (aktiv/chronisch) = fokal proliferative/sklerosierend
	C (chronisch) = fokal sklerosierende Nephritis
IV	Diffuse (> 50 % aller Glomeruli), segmentale (S) oder globale (G) Lupusnephritis
	S (A, A/C, C)
	G (A, A/C, C)
V	Membranöse Lupusnephritis (auch kombiniert mit III, IV)
VI	Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis (> 90 % der Glomeruli)
	LM = Lichtmikroskopie; IF = Immunfluoreszenz

Arthralgien sowie die nicht serosive Arthritis sind für den SLE typisch. Eine Jacoud-Arthritis kann zu bleibenden Fehlstellungen führen.

Eine Polyserositis kommt oft im akuten Schub vor und ist begleitet von Pleura-, Perikardergüssen und pleuritischen Schmerzen (Aringer et al. 2011).

Lebensbedrohlich kann die Parenchyembeteiligung von Herz und Lunge werden und manifestiert sich z. B. in Myokarditiden oder einer akuten Pneumonitis. Ebenso kann es zu einer interstitiellen Pneumonie mit der Gefahr einer Lungenfibrose kommen (Aringer et al. 2011).

Hautmanifestationen sind häufig und präsentieren sich auf unterschiedliche Art und Weise: Das Schmetterlingserythem ist charakteristisch, es kann zu Hautläsionen im Sinne eines vernarbenden diskoiden Lupus erythematoses oder eines psoriasisähnlichem subakut kutanen Lupus erythematoses kommen, sowie

eines generalisierten Exanthems. Ebenso kommt es zur irreversiblen fleckförmiger Alopezie und diffusem Haarausfall (Aringer et al. 2011).

Eine Sicca-Symptomatik ist Folge eines sekundären Sjögren-Syndroms (Aringer et al. 2011).

Zudem kommt es zu Panzytopenien. Für den SLE typisch ist die Coombs-positive hämolytische Anämie (Aringer et al. 2011).

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) kommt bei SLE-Patienten sehr häufig vor. Im ELISA lassen sich die Antikörper gegen Phospholipide als Anti-Cardiolipin-Antikörper (ACLA), Antikörper gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein-1 oder Lupusantikoagulanz nachweisen. Die aPTT ist verlängert (Myakis et al. 2006). Es kommt zu Thrombosen und Embolien sowie Aborten durch thrombotische Ereignisse in der Plazenta. Zudem sind migräneartige Cephalgien und Livedo racemosa möglich (Aringer et al. 2011).

Eine Beteiligung des ZNS (Zentralen Nervensystems)/PNS (Peripheren Nervensystems) manifestiert sich in vielseitiger Form (Bertsias et al. 2010). Die vaskulären Manifestationen sind oft Folge einer Arteriosklerose oder eines APS. Ebenso kommen häufig epileptische Anfälle und Psychosen vor (Aringer et al. 2011).

#### **1.1.4 Diagnose**

Die Diagnostik schließt die Erfassung der Klinik, Labor sowie Auto-Antikörper-Screening mit ein.

##### **1.1.4.1 ACR- (American College of Rheumatology) Klassifikationskriterien**

Die ACR-Kriterien (Tan et al. 1982), die für diese retrospektive Analyse angewandt wurden, sind Klassifikationskriterien und keine Diagnosekriterien (Aringer et al. 2011) und umfassen:

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautveränderungen
3. Photosensibilität
4. Orale Ulzerationen
5. Arthritis
6. Serositis
7. Nierenerkrankung
8. Neurologische Manifestation

9. Hämatologische Manifestation
10. Immunologische Manifestation
11. Antinukleäre Antikörper

#### 1.1.4.2 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

Seit 2012 gibt es für den SLE neue Klassifikationskriterien. Die Vorteile gegenüber den ACR-Klassifikationskriterien liegen in weniger Fehlklassifikationen, einer höheren Sensitivität und gleichen Spezifität. Zur Diagnosesicherung müssen vier Kriterien (mindestens ein klinisches und ein immunologisches Kriterium) erfüllt sein oder es muss eine histologisch nachgewiesene Lupusnephritis bei positiven ANA- und anti-dsDNA-Antikörper vorliegen (Petri et al. 2012). Die klinischen Kriterien umfassen

1. Akuter oder subakut kutaner Lupus
2. Chronischer kutaner Lupus
3. Orale oder nasale Ulzerationen
4. Nicht-vernarbende Alopezie
5. Synovialitis (=> 2 Gelenke)
6. Serositis
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie oder Erythrozytenzylinder)
8. Neurologische Manifestationen
9. Hämolytische Anämie
10. Leukopenie oder Lymphopenie
11. Thrombozytopenie

Die immunologischen Kriterien umfassen

1. ANA
2. Anti-ds-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid-Antikörper
5. Komplementmangel
6. Positive direkter Coombs-Test bei Fehlen einer hämolytischen Anämie



#### 1.1.4.3 Aktivitätsscores

Die standardisierten Aktivitätsscores wurden aufgrund der klinischen Variabilität des SLE entwickelt. Ihre Verwendung wird von der EULAR empfohlen (Hochberg et al. 1997). Die unterschiedlichen Aktivitätsscores korrelieren gut untereinander, bilden jedoch Aktivitätsunterschiede und einzelne Organsysteme unterschiedlich ab. Kein Score gilt als Goldstandard (Alexander et al. 2009). Hierzu zählen der BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index), der SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, sowie der ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), der im Methodikteil näher beschrieben wird (siehe 2.4.2).

#### 1.1.4.4 Labordiagnostik

Zur Diagnostik des SLE gehört ein Blutbild mit Differenzialblutbild. Es kommt häufig zu einer Panzytopenie, wobei eine schwere Anämie mit Organbeteiligung, Krankheitsprogression und schlechter Prognose assoziiert ist (Mosca et al. 2011).

Beim Antikörperscreening ist der Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) obligat ( $> 1:80$ ). Anti-ds-DNA korrelieren oft mit der Krankheitsaktivität und einer aktiven Nephritis. Allerdings ist der Nachweis allein ohne Klinik keine Therapieindikation (Hoffmann et al. 2004). Anti-Ro, anti-La und anti-RNP könnten prognostischen Wert beim SLE haben (Mosca et al. 2011). Anti-Ro/SSA und SSB sind assoziiert mit dem Auftreten eines neonatalen SLE (Bertsias et al. 2008). Antiphospholipidantikörper sind assoziiert mit aktiver Erkrankung, thrombotischen Manifestationen, Entwicklung von Organschäden sowie Schwangerschaftskomplikationen (Ruiz-Irastorza et al. 2004).

Zudem kommt es oft zu einem verminderten Komplement im Serum (C3, C4). Oft ist die BKS erhöht, das CRP jedoch gar nicht oder nur leicht erhöht (Aringer et al. 2011). Außerdem sollten im Serum das Serumkreatinin, Transaminasen, Kreatininkinase (CK) und Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt werden (Aringer et al. 2014).

#### 1.1.4.5 Urindiagnostik/Nierenbiopsie

Eine regelmäßige Urinuntersuchung mittels Urinteststreifen gehört zur Basisdiagnostik eines jeden SLE-Patienten. Eine Quantifizierung jeder Proteinurie muss mittels 24-h-Proteinurie-Messung oder mittels Protein-Kreatinin-Ratio erfolgen. Im Falle eines nephritischen Sedimentes (dysmorphe Erythrozyten oder Zylinder) sollte eine Nierenbiopsie erfolgen, da die Histologie entscheidend für Therapie und Prognose ist. Die regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes ist ebenso wichtig wie die Kontrolle auf Ödeme (Aringer et al. 2011).

#### 1.1.4.6 Bildgebende Diagnostik

Bei Beteiligung des ZNS/PNS wird bei Verdacht auf eine entzündliche Komponente eine Liquoruntersuchung durchgeführt, ebenso wird ein MRT zur allgemeinen Einschätzung empfohlen (Aringer et al. 2011).

### 1.1.5 Behandlung

#### 1.1.5.1 Allgemeinmaßnahmen

Allgemeinmaßnahmen können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Dazu gehören der Schutz vor direkter Sonneneinstrahlung und somit auch die Substitution von Vitamin D zur Vermeidung eines Vitamin-D-Mangels. Vitamin D dient der Osteoporoseprophylaxe und weist zudem einen immunmodulierenden Effekt auf. Auf Rauchen sollte verzichtet werden, da es die Entstehung eines SLE fördert, die Wirksamkeit der Antimalaria-Mittel reduziert und das kardiovaskuläre Risiko erhöht (Aringer et al. 2011). Das Risiko für Arteriosklerose ist bei SLE-Patienten erhöht (Moska et al. 2010). Deswegen ist der Blutdruck regelmäßig zu kontrollieren. Eine Hypertonie muss behandelt werden, wobei ACE-Hemmer das Mittel der Wahl darstellen (Aringer et al. 2011). Zur normalen Impfprophylaxe sollte zusätzlich gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden (Moska et al. 2010).

#### 1.1.5.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden wegen ihrer schnellen Wirksamkeit im gesamten Dosisbereich eingesetzt (Aringer et al. 2011). Bolusgaben von 250 mg-1000 mg Prednisolon kommen bei lebensbedrohlichen Schüben zum Einsatz. Ansonsten wird im aktiven Schub mit Organbeteiligung 0,5 mg-1 mg/kg KG Prednisolon empfohlen, die Erhaltungsdosis sollte aber aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (iatrogenes Cushing-Syndrom, Infektionen, Arteriosklerose, Osteoporose, Katarakt) unter 7,5 mg liegen (Aringer et al. 2014).

#### 1.1.5.3 Therapie der extrarenalen Manifestationen

Die Therapie des extrarenalen SLE ist weniger in Studien untersucht (Aringer et al. 2013). Cyclophosphamid ist bei nicht lebensbedrohlichen Manifestationen aufgrund seiner UAW keine Therapieoption (Aringer et al. 2012).

Prinzipiell sollte jeder SLE-Patient ein Anti-Malaria-Mittel erhalten (Aringer et al. 2011). Zur Auswahl stehen Hydroxychloroquin und Chloroquin, wobei Hydroxychloroquin aufgrund der besseren Verträglichkeit bevorzugt verabreicht werden sollte. Die Dosis liegt bei unter 6,5 mg/kg KG oder ab 173 cm Körpergröße bei 2 x 200 mg täglich. Das Langzeitüberleben wird unter der Therapie mit Hyd-

roxychloroquin verbessert, ebenso kommt es zu weniger schweren Organmanifestationen und thrombotischen Ereignissen (Ruiz-Irastorza et al. 2010). Ophthalmologische Kontrolluntersuchungen sollten aufgrund der Gefahr einer Retinopathie regelmäßig durchgeführt werden (Aringer et al. 2011).

Ist die SLE-Aktivität mit Hydroxychloroquin und Prednisolon nicht unter Kontrolle zu bringen, erfolgt der Einsatz von Azathioprin (zumeist 2 mg/kg KG/Tag) oder MTX (15-25 mg/Woche oral oder s. c.) (Aringer et al. 2011).

Kommt es innerhalb von drei Monaten zu keinem Ansprechen unter Azathioprin- (oder MTX-) Therapie, sollte nach Ausschluss einer aktiven Nephritis oder schweren ZNS-Beteiligung Belimumab zum Einsatz kommen (Aringer et al. 2011).

Im Rahmen einer ZNS-Vaskulitis werden i. v. Cyclophosphamid und hochdosierte Glukokortikoide eingesetzt (Bertsias et al. 2010). Alternativ kann Rituximab eingesetzt werden, um Dauerschäden zu vermeiden. Als remissionserhaltende Therapie kommt Azathioprin zum Einsatz (Aringer et al. 2011).

Die Therapie des APS nach einer Thrombose besteht in der lebenslangen Antikoagulation. Nach Hirninfarkt ohne venöse Thrombosen können ASS oder Cumarine eingesetzt werden (Bertsias et al. 2010). Niedrig dosiertes ASS wird auch ohne thrombotisches Ereignis eingesetzt (Aringer et al. 2011).

Arthralgien können mit Antimalariamitteln, Glukokortikoiden und/oder NSAR behandelt werden, im Falle einer Jacoud-Arthritis kommen MTX, Azathioprin und eventuell Leflunomid zum Einsatz (Winzer et al. 2010, Aringer et al. 2011).

Für die Therapie der Polyserositis reichen gewöhnlich NSAR und Glukokortikoide aus (Aringer et al. 2011).

Eine Myokarditis sowie die akute Pneumonitis erfordern die hochdosierte Glukokortikoidtherapie und gegebenenfalls den Einsatz von Cyclophosphamid. Eine Plasmapherese oder Immunadsorption kommen bei hämorrhagischer Alveolitis zur Anwendung. Als remissionserhaltende Therapie wird Azathioprin eingesetzt (Aringer et al. 2011).

Zur Behandlung der Hautmanifestationen werden Antimalariamittel, Glukokortikoide, MTX und Azathioprin eingesetzt (Aringer et al. 2011).

Die meisten Blutbildveränderungen sprechen gut auf den Einsatz von Glukokortikoiden an (Aringer et al. 2011).

#### 1.1.5.4 Therapie der Lupusnephritis

Die Therapie der Lupusnephritis stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der Behandlung des SLE dar. Die optimale Therapie der Lupusne-

phritis variiert je nach histologischen Befund: Bei den meisten Patienten mit diffuser oder fokaler Lupusnephritis (Lupusnephritis Klasse III oder IV) sowie bei einer Auswahl von Patienten mit membranöser Lupusnephritis (Lupusnephritis Klasse V) besteht die Indikation zur immunsuppressiven Therapie, da dieses Patientengut ein großes Risiko für ein fortschreitendes Nierenversagen hat. Bei Vorliegen einer minimalen mesangialen und einer mesangialen proliferativen Lupusnephritis ist normalerweise keine Immunsuppression indiziert (Bertsias et al. 2012, KDIGO 2012, Hahn et al. 2012).

Als Induktionstherapie werden bei Patienten mit milder fokal proliferativer Lupusnephritis entweder Glukokortikoide allein (initial 60 mg/Tag in der ersten Woche, dann reduziert auf 15 mg/Tag in den ersten drei Monaten der Therapie) oder Glukokortikoide in Kombination mit Azathioprin (2mg/kg/Tag) verabreicht (Falk et al. 2014).

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer fokal proliferativer Lupusnephritis sowie bei Patienten mit diffus proliferativer Lupusnephritis werden Glukokortikoide entweder mit Cyclophosphamid i.v. oder oralem MMF empfohlen. Die Auswahl ist abhängig von klinischen Parametern und den Präferenzen der Patienten. Für Cyclophosphamid gibt es ein höher dosiertes Schema (0,5-1 g/m<sup>2</sup> monatlich über 6-7 Monate und – aufgrund der hohen Toxizität - ein niedrig dosiertes Schema (500 mg i.v. alle zwei Wochen, insgesamt sechsmal). Das höher dosierte Schema wird vor allem bei Afro-Amerikanern und Hispaniern, die im Gegensatz zur weißen Bevölkerung auf niedrig dosiertes Cyclophosphamid nicht so gut ansprechen, eingesetzt (Falk et al. 2014).

Bei Patienten mit schwerer aktiver Erkrankung wird zusätzlich zu Cyclophosphamid i.v. eine intravenöse Stoßtherapie mit Methylprednisolon (500-1000 mg über 3 Tage) empfohlen (Falk et al. 2014).

Eine membranöse Lupusnephritis wird in den meisten Fällen mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker therapiert, mit dem Ziel, die Proteinurie auf weniger als 1000 mg/Tag zu senken, bzw. falls dies nicht erreicht werden kann, die Proteinausscheidung um mindestens 50-60% vom Ausgangswert zu senken sowie eine Proteinausscheidung von weniger als 3,5 g/Tag zu erreichen. Eine immunsuppressive Therapie bleibt den Patienten vorbehalten, die ein anhaltend schweres nephrotisches Syndrom haben, ein erhöhtes oder steigendes Kreatinin oder in der Nierenbiopsie membranöse als auch proliferative Läsionen haben. Als Immunsuppressiva werden Cyclophosphamid (0,5-1 g/m<sup>2</sup>) und Ciclosporin (200 mg/m<sup>2</sup>/Tag) verabreicht (Falk et al. 2014).

Als remissionserhaltende Therapie wird bei Patienten, die erfolgreich mit MMF oder Cyclophosphamid therapiert wurden, MMF (2000 mg/Tag) - bevorzugt gegenüber Azathioprin und Cyclophosphamid - empfohlen. Bei Patienten, die MMF nicht vertragen, wird Azathioprin (1-3 mg/kg/Tag) gegenüber Cyclophosphamid favorisiert. Bei Frauen mit Kinderwunsch ist Azathioprin gegenüber MMF zu bevorzugen, bei Azathioprin-Unverträglichkeit kann Cyclosporin verabreicht werden. Niedrig-dosierte orale Glukokortikoide in einer Dosierung von 0,05 bis 0,2 mg/kg/Tag werden während der remissionserhaltenden Therapie fortgeführt. Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie liegt bei 12-24 Monaten oder länger (Falk et al. 2014).

Patienten mit proliferativer Lupusnephritis, die therapierefraktär auf MMF sind, erhalten Cyclophosphamid i.v. und Glukokortikoide, wobei Patienten, die primär als Induktionstherapie Cyclophosphamid erhalten haben, nun MMF und Glukokortikoide verabreicht bekommen. Die Therapieregimes werden beibehalten. Rituximab (0,5-1 g am 1. und 15. Tag oder 375 mg in wöchentlichem Abstand für 4 Wochen) kommt bei den Patienten zum Einsatz, die therapierefraktär auf MMF und Cyclophosphamid sind (Falk et al. 2014).

Viele Patienten mit proliferativer Lupusnephritis erleiden ein Rezidiv. Im Falle eines milden Rezidivs (Aktivitätsanstieg des Urinsedimentes mit weniger als 50%-igem Anstieg der Proteinurie und stabilem Kreatinin) wird dies mit Prednison therapiert. Bei Patienten mit moderatem bis schwerem Rezidiv (aktives Urinsediment mit einem Kreatininanstieg mit oder ohne einer angestiegenen Proteinurie) hängt die Therapie von der Induktionstherapie ab und ob der Patient noch eine remissionserhaltende Therapie erhält. Falls Cyclophosphamid als Induktionstherapie und Azathioprin als Erhaltungstherapie eingesetzt wurde, wird MMF anstelle von Azathioprin empfohlen. Wenn MMF als Induktions- und Erhaltungstherapie eingesetzt und im Verlauf abgesetzt wurde, wird das Wiedersetzen von MMF empfohlen. Falls unter MMF ein Rezidiv auftritt, wird Cyclophosphamid anstelle von MMF eingesetzt. Falls Patienten auf all diese Interventionen therapierefraktär sind, kommt Rituximab zum Einsatz. Die Therapieregimes werden beibehalten (Falk et al. 2014).

Die therapierefraktäre membranöse Lupusnephritis wird mit Cyclophosphamid und Cyclosporin behandelt. Bei den Patienten, die sowohl eine diffus proliferative als auch eine membranöse Lupusnephritis haben und therapierefraktär gegenüber Cyclophosphamid sind, wird die Kombinationstherapie mit MMF und Tacrolimus (0,075 mg/kg/Tag) empfohlen (Falk et al. 2014).

#### 1.1.5.5 Biologika

Neuerdings ist Belimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Zytokin BlyS/BAFF, bei SLE zugelassen. Navarra et al. konnte in zwei randomisierten Studien zeigen, dass durch Belimumab die Entwicklung neuer Schübe verhindert wird und der Einsatz von Glukokortikoide reduziert werden kann. Zudem kommt es zum Abfall der Anti-ds-DNA-Antikörper sowie zum Anstieg des Komplementspiegels (Navarra et al. 2011). Vor der Therapie von Belimumab sollten Antikörper sowie ein verminderter Komplementspiegel nachweisbar sein, denn ohne dies ist Belimumab weniger gut wirksam (Aringer et al. 2011). Zu einem Wirkungseintritt kommt es oft verzögert nach 3-6 Monaten.

Der Einsatz von Rituximab erfolgt „off-label“ bei schweren und refraktären Verlaufsformen (Aringer et al. 2011). Besonders gut auf die Therapie mit Rituximab sprechen die Nephritis, die ZNS-Vaskulitis, die hämolytische Anämie, die Thrombopenien und die interstitiellen Lungenmanifestationen an (Jonsdottir et al. 2010).

Die Therapie mit Rituximab und MMF wird in einem separaten Abschnitt noch eingehend beschrieben (siehe 1.4.1 und 1.5).

### 1.1.6 Outcome

#### 1.1.6.1 Kurzzeitoutcome

Das Kurzzeitoutcome wird durch die aktiven Organmanifestationen bestimmt sowie durch Infektionen, die durch die immunsuppressive Therapie ausgelöst werden (Fischer et al. 2008).

#### 1.1.6.2 Langzeitoutcome

Das Langzeitoutcome wird beeinflusst durch die Organschäden und eine frühzeitig einsetzende Arteriosklerose (Fischer et al. 2008). Einige Organmanifestationen erlauben eine gewisse Risikoeinschätzung für die Entwicklung von Organschädigungen wie z.B. einer Lupus-Nephritis bei Auftreten einer Serositis. Dies ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Als wesentlicher prognostischer Faktor gilt die Lupus-Nephritis, nicht nur, weil sie mit dem Risiko eines terminalen Nierenversagens verbunden ist, sondern auch, weil dadurch die Zehnjahresüberlebensrate um 10% reduziert ist. Ebenso ist eine Beteiligung des ZNS ein wichtiger prognostischer Faktor und auch mit einem kürzeren Langzeitüberleben verbunden. Eine Anämie und Thrombozytopenie ist ebenso mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Hohe Antikörpertiter gegen ds-DNA gemessen im FARR-(RIA-)Test sind der wichtigste Indikator für die Entwicklung

von Organschäden, wie z.B. einer Lupus-Nephritis und anderer Organschäden mit insgesamt schlechterer Prognose. Ein erhöhter Kreatininwert bei eingeschränkter Nierenfunktion ist der beste Prädiktor für ein terminales Nierenversagen. Der Nachweis von Antiphospholipidantikörpern ist mit einem höheren Risiko assoziiert einen größeren Krankheitsschaden zu entwickeln (Fischer et al. 2008).

## **1.2 Granulomatose mit Polyangiitis**

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße ohne Ablagerungen von Immundepots in situ („pauci-immune“ Vaskulitis) (Jennette et al 1994). Betroffen sind vor allem Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien. Es findet sich eine granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes sowie meist eine nekrotisierende Glomerulonephritis (Jennette et al 1994).

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Inzidenz der GPA liegt in Deutschland bei 8-10 Neuerkrankungen/Mio./Jahr (Holle et al. 2012).

### **1.2.2 Pathogenese**

Histopathologisch ist die GPA durch eine granulomatöse Entzündung und eine nekrotisierende Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße gekennzeichnet (Holle et al. 2012).

#### **1.2.2.1 Die Rolle von PR3**

Bei der Aktivierung neutrophiler Granulozyten scheint das Autoantigen PR3 als Bestandteil von NETs (neutrophil extracellular traps) freigesetzt zu werden. NETS haben eine antimikrobielle Funktion und sind bei Patienten mit ANCA-assoziiierter pauci-immuner Glomerulonephritis (Kessenbrock et al. 2009) nachweisbar. NETS können ebenso durch ANCAs aktiviert werden, womit möglicherweise die durch ANCAs induzierte Aktivierung neutrophiler Granulozyten erklärt werden kann (Holle et al. 2012). Durch Aktivierung der neutrophilen Granulozyten in den Gefäßen hat PR3-ANCA einen großen Anteil an der Kleingefäßvaskulitis (Holle et al. 2012).

Als weiteres Zielantigen für ANCA könnte das LAMP-2 (lysosomal associated membrane protein-2) fungieren, welches in den Seren von Patienten mit pauci-immuner Glomerulonephritis nachgewiesen werden konnte (Kain et al. 2012).

Der destruktive Charakter der Entzündung konnte im Tiermodell nachgewiesen werden (Kesel et al. 2012). Immundefizienten Mäusen wurden inflammatorische Nasenschleimhaut von GPA-Patienten transferiert, woraufhin es zur Destruktion des humanen Knorpels kam. Die Kontrollgruppe mit transferierter Schleimhaut von Sinusitis-Patienten erlitt keine Knorpelschädigung (Kesel et al. 2012).

Genetische Risikofaktoren sind HLA-DP (Heckmann et al. 2008), das  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Gen (Mahr et al. 2010) sowie eine Mutation im Proteinase-3-Gen (PRTN3) (Holle et al. 2012).

### 1.2.3 Klinische Manifestation

#### 1.2.3.1 Krankheitsstadien

Die GPA beginnt im oberen und/oder unteren Respirationstrakt, wobei außerhalb von HNO-Trakt und Lunge noch keine vaskulitischen Manifestationen vorhanden sind (lokalisiertes Stadium). Es besteht keine Organbeschädigung, keine B-Symptomatik, die ANCA sind in der Regel normal und das Serumkreatinin ebenso (Hellmich et al. 2007).

Im Verlauf kommt es zur Generalisierung - zuerst frühsystemisch ohne Organbedrohung, eine B-Symptomatik ist vorhanden, die ANCA können positiv sein und das Serumkreatinin liegt unter 120  $\mu\text{mol/l}$ . Das generalisierte Stadium ist definiert durch eine Organbedrohung mit positiven ANCA und einem Serumkreatinin von < 500  $\mu\text{mol/l}$  (Hellmich et al. 2007).

Zum Organversagen kommt es im schweren Stadium. Das Serumkreatinin muss bei über 500  $\mu\text{mol/l}$  liegen.

Im refraktären Stadium führt die Standardtherapie zu keiner Remission. Die Erkrankung ist generalisiert, die Organfunktionen sind bedroht und das Serumkreatinin ist in seinem Serumwert nicht fest definiert (Hellmich et al. 2007)

#### 1.2.3.2 Organbeteiligungen

Im Vordergrund stehen die ELK-Manifestation („WG-Trias“ – E = HNO-Region; L = Lunge; K = Niere) (Rubbert-Roth 2008).

Im Bereich des HNO-Traktes kommt es zu Rhinitis, (granulomatöse) Sinusitis sowie zur subglottischen Stenose. Die Lunge ist mit pulmonalen Granulomen, Infiltraten, alveoläre Hämorrhagien, Alveolitiden und Tracheobronchitis betroffen. Die Beteiligung der Niere ist charakterisiert durch eine nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis (Holle et al. 2011).

Häufig klagen die Patienten über unspezifische Allgemeinsymptome im Sinne einer B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (Voswinkel



et al. 2005), ebenso werden Arthralgien beobachtet und die Patienten leiden unter einer Beteiligung des peripheren Nervensystems (periphere sensomotorische PNP, Mononeuritis multiplex) (Holle et al. 2011).

Nicht so häufig kommt es zur Beteiligung der Haut (Purpura, Ulcera, akrale Nekrosen), des ZNS (zerebrale Kleingefäßvaskulitis, (Pachy-) Meningitis, Neuritis N. optici), des Herzens (Myokarditis, Perikarderguss), des Auges (Konjunktivitis, Keratitis) sowie des Gastrointestinaltraktes (intestinale Vaskulitis mit Blutungen, Perforation, Milzinfarkte) (Holle et al. 2011).

### 1.2.4 Diagnose

Die Diagnose einer Vaskulitis wird oft zeitverzögert aufgrund der vielfältigen Symptomatik gestellt. Erschwerend kommt die Seltenheit der Erkrankung hinzu (Inzidenz von 48 - 54 pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr). Oft erst die Kombination aus Anamnese, Klinik, Serologie, bildgebenden Verfahren und histologischem Befund führt zur Diagnose einer Vaskulitis. Erst am Ende steht die exakte Klassifikation und Zuordnung einer Vaskulitis zu einem definierten Krankheitsbild (z.B. GPA) (Voswinkel et al. 2005).

#### 1.2.4.1 Klassifikationen der GPA nach ACR (Leavitt et al. 1990)

1. Ulzerierende/hämorrhagische/purulente Entzündung in Nase oder Mund
2. Röntgenthorax: Knoten, Kavitäten, Infiltrate
3. Nephritisches Urinsediment: mehr als 5 Erythrozyten bei 400facher Vergrößerung im Mikroskop und/oder Erythrozytenzylinder
4. Histologisch granulomatöse Entzündung

Zwei von vier Kriterien müssen erfüllt sein, um die Erkrankung als GPA zu klassifizieren. Darüber hinaus müssen Zeichen einer Vaskulitis gesichert sein.

#### 1.2.4.2 Aktivitätsscores - BVAS

Der BVAS ist ein klinischer Index für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit Vaskulitiden (Jenette et al. 1994). Er wird im Methodikteil näher beschrieben (s. 2.4.3).

#### 1.2.4.3 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik liefert unspezifische Ergebnisse: Eine Leukozytose, eine Thrombozytose, eine normochrome, normozytäre Anämie, sowie eine stark er-

höhte BKS und erhöhtes CRP sind Zeichen des aktiven Krankheitsstadiums bei allen Vaskulitiden (Hoffmann et al. 1992, Lamprecht et al. 2000).

Als ANCA-assoziierte Vaskulitiden werden die GPA, die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom zusammengefasst. Sie sind charakterisiert durch den Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) und haben Gemeinsamkeiten in ihren klinischen Manifestationen (Hellmich et al. 2003). Die GPA wird charakterisiert durch c-ANCA (ANCA mit fluoreszenzmikroskopisch zytoplasmatischer Fluoreszenz) und Reaktivität gegen PR3 (Proteinase 3) im ELISA. Im generalisierten Stadium beträgt die Sensitivität der c-ANCA/anti-PR3-Antikörper-Bestimmung 95%, im Initialstadium liegt sie nur bei 50% (Gross et al. 2001). Die Spezifität der anti-PR3-Antikörper für die Diagnose GPA liegt bei 93-99% (Csernok 2002). Der ANCA-Titer korreliert oft mit der Krankheitsaktivität und kann somit auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden (Boomsma et al. 2000). Ein Anstieg um mehr als zwei Titerstufen könnte auf eine zunehmende Krankheitsaktivität hinweisen (Voswinkel 2005).

#### 1.2.4.4 Bildgebende Diagnostik

Bei Verdacht auf eine GPA sollte ein Röntgenthorax, sowie ein MRT oder CT angefertigt werden, um entzündliche und raumfordernde Läsionen darzustellen (Muhle et al. 1997). Infiltrative diffuse Verschattungen erfordern eine umgehende Abklärung, da sie auf eine lebensbedrohliche alveoläre Hämorrhagie, z.B. bei pulmonalem Syndrom mit pulmonaler Kapillariitis, hinweisen können. Eine bronchoalveoläre Lavage sollte zur Diagnostik bei unklaren Befunden, wie z. B. der Differenzierung zwischen opportunistischer Infektion und aktiver Vaskulitis, durchgeführt werden (Schnabel et al. 1999).

Die HNO-Beteiligung kann durch eine endonasale Spiegelung und einer Audiometrie gesichert werden (Paulsen et al. 2001). Eine NLG- und eine EMG-Messung kann bei Verdacht auf eine sensible und/oder motorische Neuropathie durchgeführt werden (de Groot et al. 2001).

#### 1.2.5 Behandlung

Die Therapie der GPA erfolgt stadien- und aktivitätsabhängig nach den Empfehlungen der EULAR aus dem Jahr 2009 (Mukhtyar et al. 2009), die durch erst kürzlich neu veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien (Hiemstra et al. 2010, Jones et al. 2010, Stone et al. 2010) ergänzt wurden (Holle et al. 2012). Die Immunsuppression besteht aus einer Remissionsinduktions- und remissionserhaltenden Therapie (Holle et al. 2012).

### 1.2.5.1 Remissionsinduktion

Die Dauer der Remissionsinduktion beträgt 3-4 Monaten (Holle et al. 2012).

#### 1.2.5.1.1 Lokalisiert

Für das lokalisierte Stadium gibt es keine Empfehlung (Holle et al. 2012).

#### 1.2.5.1.2 Frühsystemisch

Patienten im frühsystemischen Stadium erhalten unter Folsäuresubstitution MTX parenteral, initial in einer Dosierung von 15 mg/Woche, welche auf 20-25 mg/Woche gesteigert wird. Die Therapie wird mit Glukokortikoiden kombiniert (Holle et al. 2012).

#### 1.2.5.1.3 Generalisiert

Im generalisierten Stadium war bisher der Goldstandard die Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid oral/i. v. und Glukokortikoiden. In der Zwischenzeit ist Rituximab als Alternative in der Induktionstherapie bei GPA zugelassen und kann vor allem bei jüngeren Patienten, Patienten mit hoher kumulativer Cyclophosphamid-Dosis, sowie bei Rezidiven eingesetzt werden (Holle et al. 2012).

#### 1.2.5.1.4 Schwer

Im schweren Krankheitsstadium (Patienten mit einem Kreatininwert > 500  $\mu\text{mol/l}$ ) erhalten die Patienten die Standardtherapie wie bei der generalisierten Erkrankung. Zudem wird zusätzlich ein Plasmaaustausch empfohlen, da dieser zu einer Verzögerung der Dialysepflichtigkeit bei terminaler Niereninsuffizienz führt. Allerdings war dieser Effekt in der Studie von Casian et al. nach 4 Jahren aufgehoben, so dass der Plasmaaustausch die Dialysepflichtigkeit lediglich hinauszögert (Casian et al. 2011).

#### 1.2.5.1.5 Glukokortikoid-Dosierung

Die initiale Glukokortikoid-Dosis sollte bei 1 mg/kg/Tag oral liegen. Innerhalb der ersten 3 Monate sollte einer Reduktion der Glukokortikoide auf minimal 15 mg Prednisolon/Tag reduziert werden (Holle et al. 2012).

### 1.2.5.2 Remissionserhaltung

Die Dauer der Fortführung der remissionserhaltenden Therapie ist unklar, sie wird für mindestens 18-24 Monate durchgeführt werden (Mahr et al. 2010).

Als Mittel der ersten Wahl zur remissionserhaltenden Therapie gelten MTX und Azathioprin (Holle et al. 2012). Azathioprin wird oral in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag gegeben, MTX in einer Dosierung von 20-25 mg/Woche. Alternativ

kann Leflunomid (20 mg/Tag oral) verabreicht werden. MMF zeigte sich bei AAV in der remissionserhaltenden Therapie gegenüber Azathioprin unterlegen (Hiemstra et al. 2010). Deswegen sollte es nur als Mittel der Reserve zur Remissionserhaltung angewendet werden. Die Dosierung sollte bei 2 g/Tag liegen. Rituximab ist bis jetzt noch nicht zur remissionserhaltenden Therapie zugelassen. RITAZAREM ist eine randomisierte kontrollierte Studie, welche geplant ist, um die Effektivität von Rituximab zum Remissionserhalt bei AAV zu überprüfen (Holle et al. 2012).

Begleitend sollten low-dose Glukokortikoide verabreicht werden (10 mg/Tag oder weniger) (Holle et al. 2012).

### 1.2.5.3 Refraktäre Erkrankung

Als therapierefraktär gelten Patienten, die auf die remissionsinduzierende Therapie nach 3-4 Monaten nicht angesprochen haben oder in Remission sind.

Nach fehlgeschlagener Remissionsinduktion unter Standardtherapie gibt es zur Therapie der refraktären Erkrankung folgende Therapieempfehlungen gemäß der EULAR 2009, ohne Präferenz (Mukhtyar et al. 2009, Hiemstra et al. 2010, Jones et al. 2010, Stone et al. 2010, Holle et al. 2012):

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. viermal in wöchentlichem Abstand oder zweimal 1000 mg im Abstand von zwei Wochen
- IVIG (intravenöse Immunglobuline) 2 g/kg i. v. für 5 Tage
- Infliximab 3-5 mg/kg i. v. alle 6-8 Wochen
- MMF 2 g/Tag oral
- 15-Desoxyspergualin 0,5 mg/kg/Tag s. c. bis zum Leukozytennadir; dann Pause bis Leukozyten > 4/nl (6 Zyklen)
- ATG (Antithymozytenglobulin) 2,5 mg/kg/Tag für 10 Tage (angepasst an Leukozytenzahl).

## 1.2.6 Outcome

### 1.2.6.1 Kurzzeitoutcome

Bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist die Frühmortalität immer noch hoch (Holle et al. 2012). Sie liegt im ersten Jahr bei 14% und ist in über 50% der Fälle auf Infektionen zurückzuführen. Im Vergleich dazu ist die Mortalität in nur 14 % der Fälle auf eine unkontrollierte Krankheitsaktivität zurückzuführen (Little et al. 2010). Dies erfordert eine Verbesserung der immunsuppressiven Therapie, insbesondere der Glukokortikoide (Holle et al. 2012). Den Einsatz reduzierter

Glukokortikoid-Protokolle wird gerade in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (Walsh et al. 2013).

Zudem sind die Rezidivraten noch hoch (Holle et al. 2011). Eine weitere Herausforderung stellt die Therapie der refraktären Erkrankung dar (Holle et al. 2012).

Die chronischen irreparablen Organschäden stellen ein großes Problem dar: einerseits sind sie Folge hoher Rezidivraten und therapierefraktärem Krankheitsverlauf (Holle et al. 2012) und stellen das Hauptproblem der GPA-Patienten dar: 90% weisen nach einem Jahr mindestens eine Organschädigung auf. Führend sind dabei die durch die granulomatöse Entzündung hervorgerufenen Organschäden, welche vor allem den HNO-Bereich mit Taubheit, Sattelnase und chronischer subglottischer Stenose betreffen (Seo et al. 2005). Die Vaskulitis-induzierten Organschäden betreffen vor allem die Niere mit anhaltender Proteinurie, erniedrigter GFR sowie terminaler Niereninsuffizienz (Seo et al. 2005). Andererseits sind chronische Schäden auf die Therapie mit Immunsuppressiva zurückzuführen. Hier seien insbesondere der GC- induzierte Diabetes mellitus genannt (Seo et al. 2005), sowie das vor allem durch Cyclophosphamid hervorgerufene erhöhte Risiko an Neoplasien (Holle et al. 2012).

#### 1.2.6.2 Langzeitoutcome

In den letzten Jahren hat sich das Langzeitoutcome der GPA deutlich verbessert (Eriksson et al. 2009), so dass die Langzeitmortalität der GPA-Patienten, die in Spezialzentren behandelt worden sind, nicht mehr über der Normalbevölkerung liegt (Holle et al. 2011). Dazu haben verschiedene Faktoren beigetragen, wie z. B. die Einführung aktivitäts- und stadienabhängiger Therapien und weniger toxische Therapieregimes. So hat sich die Phase der Remissionsinduktion deutlich verkürzt, was zu einer reduzierten kumulativen Dosis von Cyclophosphamid beigetragen hat und somit zu einer Reduktion der UAW (Infektionen, Neoplasien, hämorrhagische Zystitis) (Holle et al. 2011). Ebenso wurden Cyclophosphamid- einsparende Therapien eingesetzt, wie z.B. MTX (Reinhold-Keller et al. 2002). Zudem hat sich das Intervall vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung von 8 Monaten auf 1-4 Monate reduziert, die diagnostischen Methoden wurden verbessert und Patientenschulungen vorgenommen (Holle et al. 2011).

## 1.3 B-Zellen

### 1.3.1 Entwicklung und Aufgaben

B-Zellen nehmen eine Vermittlerrolle zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem ein (Mei et al. 2009).

B-Zellen entwickeln sich bei Erwachsenen vor allem im Knochenmark. Ihre Aufgabe umfasst die Produktion von Immunglobulinen (= Antikörper), welche für die Antigenerkennung verantwortlich sind (Böcker et al. 2004). Zudem sind die B-Zellen an der Antigenpräsentation, Zytokinproduktion, Immunkomplexbildung sowie Komplementaktivierung beteiligt (Dorner et al. 2003). Die Immunglobuline werden von B-Zellen an der Oberfläche exprimiert und von B-Zellen abgeleiteten Plasmazellen sezerniert. Die Immunglobuline sind hochspezifisch, wobei fünf verschiedene Isotypen (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) produziert werden. Diese haben Einfluss auf die biologische Funktion (z.B. Sekretion von IgE bei allergischen Reaktionen). Reife B-Zellen besitzen einen B-Zell-Rezeptor, der für die Antigenerkennung sowie für die B-Zell-Aktivierung verantwortlich ist (Böcker et al. 2004).

Unreife B-Zellen im Knochenmark, die mit einem Antigen in Kontakt kommen, werden deletiert oder überleben im Stadium der Anergie (Böcker et al. 2004). Reife B-Zellen aus der Peripherie, vor allem den sekundären lymphatischen Organen, die mit einem Antigen in Kontakt kommen, aber kein zusätzliches kostimulatorisches Signal erhalten, werden ebenso der Deletion oder Anergie unterworfen (Böcker et al. 2004).

### 1.3.2 Rolle der B-Zellen bei Autoimmunkrankheiten

B-Zellen sind in der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten nicht nur durch die Produktion von Antikörpern beteiligt. Dies wurde in Mausmodellen belegt (Chan et al. 1999). MRL-lpr/lpr Mäuse entwickeln einen SLE mit Nierenbeteiligung. Genetische Manipulation mit dem Ziel, Mäuse ohne B-Zellen zu züchten, führte dazu, dass diese Mäuse keine Nephritis entwickeln. Wenn allerdings Mäuse gezüchtet werden, die B-Zellen haben, die keine Antikörper sezernieren, kommt es trotzdem zur Ausbildung einer Nephritis (Chan et al. 1999). Diese pathogenetische Rolle der B-Zellen im Mausmodell ist unumstritten, beim Menschen jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Als antikörpervermittelt gelten die autoimmunhämolytische Anämie, autoimmune Thrombopenie und Glomerulonephritis (Rubbert-Roth 2009), bei anderen Autoantikörpern ist die pathogenetische Rolle ungeklärt. Jedoch scheint wie schon im Mausmodell belegt, ein Ver-

lust der B-Zell-Funktion mit einer Besserung des SLE assoziiert zu sein (Rubbert-Roth 2009).

Patienten mit Autoimmunkrankheiten produzieren bestimmte Autoantikörper nur bei Aktivitätsschüben, andere wiederum werden aktivitätsunabhängig konstant in bestimmten Mengen gebildet (Mei et al. 2009). Bei RA und SLE werden trotz B-Zell-Depletion stabile Immunglobulintiter beobachtet (Cohen et al. 2006, Cambridge et al. 2008), jedoch kommt es auch zu Reduktionen der Autoantikörper bei Vaskulitis (ANCA) und SLE (anti-ds-DNA) (Keogh et al. 2006, Cambridge et al. 2008). Daraus lässt sich ableiten, dass im Rahmen von Autoimmunkrankheiten kurz- und langlebige Plasmazellen induziert werden und es zu unterschiedlicher T-Zell-Instruktion während der Plasmazellinduktion kommt. Außerdem könnte es unterschiedliche Überlebensbedingungen der lang- und kurzlebigen Plasmazellen geben (Thurlings et al. 2008).

## **1.4 Anti-B-Zell-Therapie**

Die Entwicklung neuer, auf die B-Zellen gerichtete Therapiestrategien, hatte seinen Ursprung in der onkologischen Forschung zu B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, wo Rituximab mit Erfolg in der Therapie eingesetzt wurde. Es folgte der erfolgreiche Einsatz bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei der Rheumatoiden Arthritis (RA), auch bei therapierefraktären Verläufen (Tarner 2009).

Im Gegensatz zu sogenannten konventionellen Basistherapeutika, welche eine breite und damit unselektive Immunsuppression anstrebten, zielen innovative Therapieansätze in der Rheumatologie auf eine Modulation der fehlgeleiteten Autoimmunprozesse ab, um die Verträglichkeit für den Patienten zu verbessern, sowie das Risiko infektiöser und anderer Komplikationen zu minimieren (Tarner 2009). Diese Entwicklung zeichnet sich auch bei den neuen Anti-B-Zell-Strategien ab: neben alternativen Therapeutika zu Rituximab mit dem Ziel der B-Zell-Depletion, zielen zahlreiche Therapeutika auf eine Modulation der Funktion und der fehlgeleiteten Aktivierung der B-Zellen ab (Tarner 2009).

### **1.4.1 Rituximab**

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-spezifische Antigen CD20 (Golay et al. 1985, Tedder et al. 1985, Tedder et al. 1994). Das CD20-Antigen repräsentiert ein ideales Ziel für die immunsuppressive Therapie von B-Zell-Lymphomen, RA und auch für andere B-Zell-medierte Autoimmunerkrankungen, wie dem SLE und den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Press et al. 1994).

### 1.4.1.1 Wirkmechanismus

#### 1.4.1.1.1 Depletion von B-Zellen

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-spezifische Antigen CD20, ein Molekül an der Zelloberfläche, von dem man annimmt, dass es im B-Zell-Zyklus an der Initiation und Differenzierung beteiligt ist (Golay et al. 1985, Tedder et al. 1985, Tedder et al. 1994). CD20 wird im frühen pro-B-Zell-Stadium das erste Mal exprimiert und bleibt dies bis zur endgültigen Differenzierung zur Plasmazelle (Anolik et al. 2003).

#### 1.4.1.1.2 Auswirkung der B-Zell-Depletion

Die B-Zell-Depletion bewirkt „eine Relokalisation aktivierter CD68-positiver Makrophagen im Gewebe und Reorganisation der gewebeständigen Immunzellen“ (Vos et al. 2007). Zudem wird im Blut die Anzahl der aktivierten T-Zellen reduziert und die Anzahl regulatorischer T-Zellen steigt wieder an (Sfikakis et al. 2005).

Diese Ergebnisse zeigen, dass es eine Interaktion zwischen T- und B-Zellen gibt. Welche Auswirkungen die Anti-CD-20-Therapie auf das T-Zell-System hat, muss noch in weiteren Studien geklärt werden (Bargou et al. 2008).

#### 1.4.1.1.3 Dauer der B-Zell-Depletion

Die Dauer bis zum Erreichen der B-Zell-Depletion ist kurz. Eine komplette B-Zell-Depletion wurde in 2-4 Wochen erreicht (Tokunaga et al. 2007, Tanaka et al. 2007, Eriksson et al. 2005, Smith et al. 2006, Keogh et al. 2006, Keogh et al. 2005, Omdal et al. 2005, Stasi et al. 2006). Die B-Zell-Depletion hielt durchschnittlich 4-9 Monate an (Smith et al. 2006, Gunnarson et al. 2007, Sutter et al. 2008, Albert et al. 2008).

#### 1.4.1.1.4 Vorhersage der Kenndaten der Depletion

Der Grad und die Dauer der B-Zell-Depletion korreliert mit einer Verbesserung der Krankheitsaktivität. Ein schlechtes Therapieansprechen geht oft mit einer unvollständigen peripheren B-Zell-Depletion einher (Gunnarson et al. 2007, Albert et al. 2008, Sfikakis et al. 2005). Jedoch gibt es Beobachtungen bei SLE, die zeigten, dass der Grad der B-Zell-Depletion weniger aussagekräftig ist (Keogh et al. 2005). Der Grad der B-Zell-Depletion der Patienten wurde in Zusammenhang gebracht mit der Rituximab-Dosis, Ethnizität, Fc $\gamma$ RIIIa-Rezeptor-Polymorphismus und die Entwicklung humaner anti-chimärer Antikörper (Keogh et al. 2005, Looney et al. 2004, Anolik et al. 2003).



Anolik et al. berichtet, dass der Grad der B-Zell-Depletion mit dem Serumspiegel von Rituximab korrelierte (Anolik et al. 2003): Eine komplette Depletion war zwei Monate nach der ersten Rituximab-Infusion mit höheren durchschnittlichen Serumspiegeln von Rituximab assoziiert. Zudem war der FcyRIIIa-Genotyp ein signifikanter Prädiktor der B-Zell-Depletion, da homozygote Patienten für dieses niedrig affine Allel die 10-fache Konzentration an Rituximab brauchten, als solche mit dem höher affinen Allel. Die Kombination aus FcyRIIIa-Genotyp und dem Serum-Rituximab-Spiegel waren für 75% der Variabilität in der B-Zell-Depletion verantwortlich (Anolik et al. 2003).

Vital et al. verglich in seiner Pilotstudie bei Rheumatoider Arthritis 500 mg mit 1000 mg Rituximab-Infusionen. Er kam zu dem Ergebnis, dass eher der Grad der B-Zell-Depletion als die Rituximab-Dosis das klinische Ansprechen bestimmt. Es könnte möglich sein, die Patienten vorherzusagen, die auf eine niedrigere Rituximab-Dosis ansprechen und dies würde kostengünstigere Therapien ermöglichen (Vital et al. 2011).

Die zirkulierenden B-Zell-Phänotypen könnten die Dauer der B-Zell-Depletion voraussagen. Patienten mit CD27-CD38++ (zirkulierende naive transitionelle Zellen) vor der Therapie erfuhren eine frühe B-Zell-Erholung und dadurch eine kürzere Zeit der B-Zell-Depletion (Sutter et al. 2008).

Die transitionellen B-Zellen herrschten während der anfänglichen Erholungsphase bei 8 von 12 untersuchten Patienten vor (Sutter et al. 2008). In Mausmodellen waren diese Zellen empfänglicher für eine Toleranzinduktion, so dass das Vorherrschen dieser Zellen mit dem Wiedererlangen der Selbsttoleranz einhergehen könnte. Die prophylaktische Gabe von Rituximab nach 6 Monaten könnte diesen Mechanismus stören (Merrill et al. 2010).

#### 1.4.1.1.5 Repopulation von B-Zellen

Eine Repopulation von B-Zellen wird nach 6 bis 12 Monaten beobachtet, die dem Verlauf der B-Zell-Entwicklung über unreife, transitionelle und naive B-Zellen entspricht. Bei Respondern sind diese B-Zellen naive B-Zellen mit einem „erneuten Rezeptor- bzw. Immunglobulinrepertoire“ ausgestattet. Bei RA konnte belegt werden, dass auf molekularer Ebene der B-Zell-Rezeptor-Gene eine Normalisierung der mutierten Immunglobulingene stattfindet (Mei et al. 2009).

#### 1.4.1.2 Dosierung

Zur Behandlung der RA ist Rituximab zweimal in einer Dosis von 1000 mg i. v. in einem 14-tägigen Abstand zugelassen. Als Prämedikation werden 100 mg i. v. Methylprednisolon verabreicht. Für die Dosierung bei SLE und GPA siehe 1.4.1.10 und 1.4.1.11.

#### 1.4.1.3 Wirkungseintritt

Der Wirkungseintritt erfolgt nach 2-8 Wochen (Rubbert-Roth 2008).

#### 1.4.1.4 Therapieüberwachung

Vor der Therapie mit Rituximab sollten eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane erfolgen.

Zudem müssen eine aktive Infektion, sowie Hepatitis B ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen kam es unter zytostatischer Therapie dagegen nicht zu einer Reaktivierung der Hepatitis C (Rubbert et al. 2007). Kontraindikationen sind Patienten mit bekannter Allergie auf Mausantigene sowie einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV), Gravidität und schwere Infektionserkrankungen. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung sowie eine Herzinsuffizienz NYHA III stellen ein erhöhtes Risiko dar, insbesondere bei Infusionszwischenfällen (Rubbert-Roth 2008).

Um mögliche Infusionsreaktionen zu reduzieren wird vor der Rituximab Gabe die Gabe von 100 mg Methylprednisolon empfohlen. Bei allergischer Disposition können Antihistaminika und Paracetamol zusätzlich verabreicht werden (Rubbert et al. 2007). Während und nach der Infusion müssen auf Zeichen einer Infusionsreaktion geachtet werden: Blutdruckabfall, Angina pectoris, Dyspnoe, Fieber, Myalgien, Arthralgien, Urticaria sowie Pruritus (Rubbert-Roth 2008).

In der Langzeitbeobachtung muss aufgrund der B-Zell-Depletion eine anhaltende Immunsuppression berücksichtigt werden. Auf Infektzeichen muss besonders geachtet werden (Rubbert-Roth 2008).

Eine aktive Immunisierung mit Lebendimpfstoffen darf während der Rituximab-Therapie nicht durchgeführt werden, eine passive Immunisierung ist möglich (Rubbert-Roth 2008). Ein PPD-Test ist vor Beginn einer Rituximab-Therapie nicht erforderlich. Bei RA war in der DANCER-Studie ein positiver PPD-Test kein Ausschlusskriterium und Fälle neu aufgetretener Tuberkulosen wurden nicht beobachtet (Emery et al. 2006). Empfohlen wird die routinemäßige Bestimmung der Serumimmunglobuline (IgG, A, M) vor der Rituximabtherapie, da es bei wiederholten Rituximab Gaben zu einer Verminderung der IgM kommen kann.

#### 1.4.1.5 Rezidiv und Wiederbehandlung

Rezidive traten in der Regel mit dem Wiederauftreten von B-Zellen auf (Reynolds et al. 2009, Smith et al. 2006). Eine kurze B-Zell-Depletion ging mit einem Behandlungsmisserfolg einher (Gunarson et al. 2007).

#### 1.4.1.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Mehrheitlich wird Rituximab sehr gut vertragen (Rubbert-Roth 2009).

Infusionsassoziierte Nebenwirkungen gehören bei der ersten Infusion mit Rituximab trotz Prämedikation mit Glukokotikoiden mit bis zu 35% der Patienten zu den häufigsten UAW (Furst et al. 2010). Bei Zweitgabe werden diese auf 5-10% gesenkt. Bei Lymphompatienten traten bei bis zu 8% späte (bis zu einem Jahr nach Rituximab-Gabe) Leukopenien auf (Rubbert et al. 2009). Bei bis zu 11% der RA-Patienten traten humane anti-chimäre Antikörper (HACA) auf (van Vollenhoven et al. 2010). Unter Rituximab-Therapie besteht ein leicht erhöhtes Risiko für schwere Infektionen (Furst et al. 2010). Seltene UAW sind interstitielle Pneumonie, Bronchospasmus, Dyspepsie, Diarrhoe, Reaktivierung einer Hepatitis B, Panzytopenien, schwere Infusionsreaktionen, Ödeme, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt sowie Cephalgien (Rubbert-Roth 2008). Ein erhöhtes Risiko für Malignome konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Furst et al. 2010). Drei Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wurden bei RA-Patienten, zwei bei SLE und ein Fall bei Vaskulitis nach Rituximab-Therapie beobachtet, wie weit ein Zusammenhang mit der Rituximab-Therapie besteht, ist unklar (Furst et al. 2010). Wiederholte Rituximab-Infusionen sind mit einem höheren Risiko an Infusionsreaktionen und der Bildung von humanen antichimären Antikörpern assoziiert (Tahir et al. 2005).

Eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten ist nicht bekannt (Rubbert-Roth et al. 2009).

#### 1.4.1.7 Rituximab bei SLE

Rituximab wurde weltweit bei mehr als 1000 Patienten mit refraktärem SLE eingesetzt. Es gibt zahlreiche Publikationen, die über den erfolgreichen Einsatz von Rituximab bei Patienten mit Lupusnephritis berichten (Rubbert-Roth 2009).

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden zwei randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien zum Einsatz bei SLE wurden durchgeführt, deren Ergebnisse enttäuschend waren, da beide ihren primären Endpunkt nicht erreichten:

Die EXPLORER-Studie (Merill et al. 2010) ist eine erste Phase-II/III-Studie, die Rituximab (zwei Infusionen im Abstand von 14 Tagen in einer Dosis von 1000 mg) im Vergleich zu Placebo an 257 Patienten mit mäßig bis stark aktivem SLE (169 Patienten mit Rituximab, 88 Patienten mit Placebo) untersuchte, wobei jedoch Patienten mit signifikanter ZNS-Beteiligung oder Nephritis ausgeschlossen waren. Als begleitende immunsuppressive Therapie erhielten die Patienten Azathioprin oder MMF oder MTX und Glukokortikoide. Die EXPLORER-Studie konnte keine Überlegenheit von Rituximab versus Placebo bei Patienten mit aktivem SLE ohne Nieren- und ZNS-Beteiligung nachweisen (Merill et al. 2010). In einer post-hoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die Rituximab erhalten haben, eine Reduktion von anti-ds-DNA- und Anticardiolipin-Antikörpern sowie ein Anstieg des Komplementspiegels von C3 nachgewiesen werden konnte (Murphy et al. 2013).

Die LUNAR-Studie (Rovin et al. 2012), eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab bei Patienten mit Lupusnephritis, welche gleichzeitig mit MMF und Glukokortikoiden behandelt wurden. Eingeschlossen wurden insgesamt 144 Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III oder IV, die gemäß eines 1:1 Verhältnisses in die Rituximab-Gruppe oder Placebo-Gruppe randomisiert wurden. Rituximab (1000 mg) sowie das Placebo wurde am 1., 15., 168. und 182. Tag verabreicht. Als Basistherapie erhielten beide Gruppen intravenöse und orale Glukokortikoide sowie MMF in einer Dosierung von initial 1,5 g/d und ab der 4. Woche von 3 g/d bis mindestens zur 52. Woche. Der primäre Endpunkt war das Ansprechen der Niere in der 52. Behandlungswoche (Rovin et al. 2012). Die Studie verfehlte jedoch ihren Endpunkt: Die Therapie mit Rituximab konnte bei proliferativer Lupusnephritis das klinische Ergebnis nach einem Behandlungsjahr nicht verbessern (Rovin et al. 2012).

Im Gegensatz dazu wurde die Wirksamkeit des „off-label“ Einsatzes von Rituximab bei aktivem SLE – insbesondere bei Lupusnephritis - in vielen kleinen, offene Studien und Fallberichten nachgewiesen (Murphy et al. 2013):

Gunnarson et al. berichtet über 7 Patientinnen mit Lupusnephritis, die therapieresistent auf Cyclophosphamid waren und die eine Kombinationstherapie von Rituximab und Cyclophosphamid erhielten (Cyclophosphamid in einer Dosierung von 0,5 mg/m<sup>2</sup> und Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>). Diese Kombinationstherapie konnte in Bezug auf die histopathologischen und klinischen Effekte nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung im SLEDAI Aktivitätsindex, anti-ds-DNA-Level und anti-C1q Antikörper-Level nachweisen. Ebenso kam es zu einer Verbesserung der histopathologischen Nephritis-Klasse und einer Erniedrigung im Nierenaktivitätsindex (Gunnarson et al. 2007).

Sfikakis et al. untersuchte die Effektivität von Rituximab bei 10 Patienten mit Lupusnephritis. Rituximab wurde in vierwöchentlichen Infusionen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Es wurden in zwei Monaten bei 8 von 10 Patienten eine Teilremission erreicht, nach etwa drei Monaten erreichten 5 Patienten eine komplette Remission, welche auch nach 12 Monaten bei 4 Patienten aufrechterhalten wurde (Sfikakis et al. 2005).

Smith et al. untersuchte die Langzeit-Effektivität von Rituximab bei 11 Patienten mit SLE mit aktivem oder refraktärem Krankheitsverlauf. Rituximab wurde in vierwöchentlichen Infusionen in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die Ansprechrate lag bei 100% mit 6 Patienten, die eine komplette Remission hatten und 5 Patienten mit Teilremission. Eine Verbesserung der Nierenfunktion konnte bei allen 6 Patienten mit Lupusnephritis nachgewiesen werden (Smith et al. 2006).

Weitere erfolgreiche kleine, offene Studien und Einzelfallberichte wurden bei Patienten mit zumeist refraktärem Krankheitsverlauf veröffentlicht (Rubbert-Roth 2009).

Auch die Rezidivbehandlung gestaltete sich als erfolgreich: Smith et al. berichtet über eine Rezidivrate von 64% der SLE-Patienten, die erneut durch die Therapie mit Rituximab in Remission kamen (Smith et al. 2006).

Beim SLE hat das Fehlen einer Standardisierung des Einsatzes von Rituximab zum Einsatz unterschiedlicher Therapieregimes geführt: so wird sowohl das Lymphom-Schema (Li et al 2009, Pepper et al. 2009, Merrill et al. 2010) als auch das bei der Rheumatoiden Arthritis (Sfikakis et al. 2005, Smith et al. 2006, Gunnarsson et al. 2007, Boletis et al. 2009, Melander et al. 2009) eingesetzte Regime verwendet. Das Lymphomschema besteht aus einer viermaligen Infusion mit 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. Rituximab in wöchentlichem Abstand (Onrust et al. 1999). Bei der Rheumatoiden Arthritis wird zweimal 1000 mg Rituximab am 1. und 15. Tag verabreicht (Smolen et al 2007).

#### 1.4.1.8 Rituximab bei ANCA-positiven Vaskulitiden

Seit dem 22.04.2013 ist Rituximab zur Behandlung der GPA und MPA mit schweren oder therapierefraktären Krankheitsverläufen zugelassen (Gause et al. 2014).

Rituximab wird in vierwöchentlichen Infusionen zu 375 mg/m<sup>2</sup> nach einer hochdosierten intravenösen Prednisolontherapie über drei Tage, davon die letzte vor der Rituximab-Infusion verabreicht. Danach sollte die Therapie mit oralem Prednisolon mit 1 mg/kg/Tag fortgeführt werden (Gause et al. 2014).

2010 wurden zwei zulassungsrelevante Studien zum Einsatz von Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden veröffentlicht, die beide prospektiv und randomisiert mit unterschiedlichen Therapieregimes an unterschiedliche Patientenkollektiven durchgeführt wurden: RITUXIVAS und RAVE (Jones et al. 2010, Stone et al. 2010).

In der RITUXIVAS-Studie (Jones et al. 2010) wurde die Wirksamkeit von Rituximab zusätzlich zu Cyclophosphamid versus Cyclophosphamid allein in der Remissionsinduktion bei Patienten mit renaler Beteiligung bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden untersucht. Rituximab zeigte sich gegenüber Cyclophosphamid nicht überlegen. In beiden Gruppen kam es in 90% der Fälle zu einer anhaltenden Remission, ebenso kam es in der Rituximab-Gruppe zu keiner signifikanten Senkung der UAW.

Die RAVE-Studie (Stone et al. 2010) untersuchte die Effektivität von Rituximab in der Induktionstherapie mit Cyclophosphamid bei GPA. Rituximab war genauso effektiv in der Induktionstherapie wie Cyclophosphamid bei schwerer ANCA-positiver Vaskulitis (64% vs. 53%) und zeigte sich in der Behandlung von Rezidiven als überlegen (67% vs. 53%). Rituximab erwies sich in der Behandlung von Nierenbeteiligung und alveolären Blutungen als genauso effektiv wie Cyclophosphamid. In Bezug auf die UAW war kein Unterschied in beiden Gruppen nachweisbar.

Rituximab wurde aufgrund der RAVE-Studie zur Remissionsinduktion bei schweren, aktiven ANCA-assoziierten Vaskulitiden zugelassen und stellt somit eine Behandlungsalternative zur Cyclophosphamid-Therapie dar. Bei Kontraindikationen, Toxizität oder hoher kumulativer Dosis von Cyclophosphamid kann Rituximab daher alternativ in der Initialtherapie eingesetzt werden. Die Kombination beider Medikamente sollte nur in schweren, therapieresistenten Verläufen erfolgen (Jones et al. 2010).

Nach der Remissionsinduktion mit Rituximab sollte ebenso wie nach einer Therapie mit Cyclophosphamid eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin erfolgen. Einer Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 6 Monate fehlt die Zulassung. Dazu liegt die randomisierte kontrollierte MAINRITSAN-Studie vor, die nach Standard-Cyclophosphamid-Therapie Rituximab versus Azathioprin zum Remissionserhalt verglich. Rituximab (500 mg alle 6 Monate) war dem konventionellen Azathioprinregime (2 mg/kg KG täglich oral) überlegen. Die Ergebnisse sind allerdings bisher nur als Abstract publiziert (Terrier et al. 2013).

Es gelten die gleichen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen wie bei der rheumatoiden Arthritis (RA) (Rubbert-Roth 2014). Unter Rituximab kam es bei GPA/MPA häufiger zu Hypogammaglobulinämien und Neutropenien als bei RA.

Bei Patienten mit GPA/MPA soll während und nach einer Behandlung mit Rituximab eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie durchgeführt werden (Vananuvat et al. 2011).

Da es auch unter Rituximab zu Rezidiven kommt, sollte die Krankheitsaktivität systematisch erfasst werden, z.B. mittels BVAS (Jennette et al. 1994), und eine Erhaltungstherapie eingeleitet werden (Gause et al. 2014). Falls Rituximab als nicht zugelassene Erhaltungstherapie eingesetzt werden sollte, kann ein Monitoring des ANCA-Titers sowie der peripheren B-Zellen zur Früherkennung eines Rezidivs behilflich sein (Smith et al. 2012).

## **1.5 MMF**

Der erfolgreiche Einsatz von MMF in der Transplantationsmedizin zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion bei zugleich hoher therapeutischer Sicherheit (Sollinger et al. 1995, Heemann et al. 2012) und sein Eingreifen in die Proliferation von B- und T-Lymphozyten ließ den Einsatz bei SLE für sinnvoll erscheinen (Aringer et al. 2013).

### **1.5.1 Wirkmechanismus**

MMF entsteht aus der Gärung verschiedener Pilzarten der Gattung *Penicillium* (Aringer et al. 2013). MMF wird oral verabreicht. Es erfolgt die Hydrolyse in seinen aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA), einem selektiven, reversiblen, nicht-kompetitiven Hemmer der IMPDH (Inosinmonophosphat-Dehydrogenase). Die IMPDH gilt als Schlüsselenzym der de-novo-Guanosin-Synthese. MPA wirkt stärker auf Lymphozyten als auf andere Zellen, da diese für ihre Proliferation auf die de-novo Purin-Synthese angewiesen sind. Andere Zellarten hingegen können den Wiederverwertungsstoffwechsel nutzen (Aringer et al. 2013). Gehemmt wird selektiv die Lymphozytenproliferation, da vor allem IMPDH Typ II gehemmt wird, dessen Expression vor allem in aktivierten Lymphozyten erfolgt (Bertsias et al. 2012).

### **1.5.2 Dosierung**

MMF wurde in kontrollierten Studien initial in einer Dosierung von 3 g/Tag und in der Erhaltungstherapie von 2 g/Tag eingesetzt (Dooley et al. 2011, Ginzler et al. 2005, Appel et al. 2009). Chan et al. verabreichte MMF in einer Dosierung von 2 g/Tag in der Initialphase. Die Reduktion auf 1 g/Tag erfolgte nach 6 Monaten (Chan et al. 2005). Als Erhaltungstherapie setzte Contreras et al. MMF in einer Dosierung von 1,5 g/Tag ein, eine weitere Reduktion erfolgte nach 6 Monaten (Contreras et al. 2004).

### 1.5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Die UAW sind in der Regel mild (z.B. Diarrhoe) und sofort mit dem Absetzen von MMF beseitigt, im Gegensatz zur Therapie mit Cyclophosphamid, wo es zu schweren und z. T. lebensbedrohlichen Infektionen, Myelosuppression, Infertilität, Nephrotoxizität und sekundäre Malignitäten kommt, ebenso wie unter langfristiger Azathioprin-Therapie die Gefahr einer Myelosuppression und Hepatotoxizität besteht (Kazderova et al. 2008).

### 1.5.4 MMF bei SLE

In der Behandlung des SLE ist MMF eines der am besten untersuchten Immunsuppressiva, so dass der Einsatz von MMF bei SLE durch neu publizierte, randomisierte, kontrollierte Studien zur Effektivität von MMF bei Lupusnephritis erweitert wurde. MMF zeigte sich in der Induktionstherapie der Lupusnephritis als genauso wirksam wie i. v. Cyclophosphamid (Aringer et al. 2013). In der Erhaltungstherapie bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen MMF und Azathioprin in Bezug auf Effektivität und Sicherheit (Maneiro et al. 2014).

Ginzer et al. untersuchte in seiner randomisierten, kontrollierten, prospektiven, unverblindeten, multizentrischen Studie über 24 Wochen MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid als Induktionstherapie bei 140 Patienten mit Lupusnephritis (Ginzler et al. 2005). MMF wurde initial in einer Dosierung von 1000 mg mit Steigerung auf 3000 mg/Tag verabreicht, Cyclophosphamid monatlich i. v. 0,5-1 g/m<sup>2</sup>. Zusätzlich wurde initial mit Prednisolon (1mg/kg KG) behandelt. 16 von 71 Patienten, die mit MMF behandelt wurden und 4 von 69 Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, zeigten eine komplette Remission. Somit war MMF in der Induktionstherapie Cyclophosphamid überlegen. Teilremissionen trat bei 21 von 71 MMF-Patienten ein und bei 17 der Cyclophosphamid-Patienten. Ebenso war MMF sicherer in der Therapie als Cyclophosphamid.

Appel et al. verglich in der Aspreva Lupus Management Studie (ALMS) MMF und i. v. Cyclophosphamid als Induktionstherapie bei 370 Patienten mit aktiver Lupusnephritis (Klasse III-IV) in einer multinationalen, Zwei-Phasen-Studie (Induktions- und Erhaltungstherapie). In einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen wurde MMF mit einer Zieldosis von 3 g/d verabreicht, Cyclophosphamid mit 0,5 bis 1 g/m<sup>2</sup> einmal monatlich als Stoßtherapie (Appel et al. 2009). Der primäre Endpunkt wurde definiert als Abnahme der Proteinurie (g Prot/g Krea) und Stabilisation oder Verbesserung des Serumkreatinins. Der sekundäre Endpunkt umfasste komplette Nierenremission, systemische Krankheitsaktivität, Schädigung und Sicherheitsprofil. 104 (56,2%) der 185 MMF-Patienten und 98 (53%) der 185 Cyclophosphamid-Patienten sprachen auf die Therapie an. So-



mit konnte die Studie die Überlegenheit von MMF gegenüber IVC als Induktionstherapie bei Lupusnephritis nicht nachweisen (Appel et al. 2009). Jedoch gab es in der Post-hoc-Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen MMF und Cyclophosphamid bei Patienten mit afroamerikanischer und hispanischer Herkunft, in welcher MMF ein deutlich besseres Ansprechen als Cyclophosphamid zeigte (60,4% versus 38,5%) (Aringer et al. 2013).

Radhakrishnan et al. konnte aus beiden Studien 84 Patienten mit membranöser Lupusnephritis gewinnen und konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen MMF und Cyclophosphamid finden (Radhakrishnan et al. 2010).

#### 1.5.4.1 Remissionserhaltende Therapie

Die Langzeittherapie mit Cyclophosphamid erhöht das renale Überleben bei Patienten mit proliferativer Lupusnephritis, jedoch müssen aufgrund seiner hohen Toxizität die Benefits abgewogen werden. Aus diesem Grund führte Contreras et al. eine Studie durch, in der 59 Patienten mit Lupusnephritis als Induktionstherapie Cyclophosphamid i. v. in maximal 7 monatlichen Stößen mit einer Dosierung von 0,5-1 g/m<sup>2</sup> zusammen mit Prednisolon erhielten (Contreras et al. 2004). Anschließend erhielten sie als Erhaltungstherapie vierteljährlich i. v. Injektionen von Cyclophosphamid, oral Azathioprin (1-3 mg/ kg KG) oder oral MMF (500-3000 mg/Tag) für 1-3 Jahre. Die primären Endpunkte waren Überleben und erhaltene Nierenfunktion. 5 Patienten starben (4 in der Cyclophosphamid-Gruppe, eine in der MMF-Gruppe), chronisches Nierenversagen entwickelte sich in 5 Fällen (drei in der Cyclophosphamid-Gruppe, jeweils eine in der MMF- und Azathioprin-Gruppe). Das rezidivfreie Überleben war in der MMF-Gruppe höher. In den Azathioprin- und MMF-Gruppen waren die Inzidenz der UAW (Hospitalisation, Amenorrhö, Infektionen, Übelkeit und Erbrechen) signifikant geringer als in der Cyclophosphamid-Gruppe. Die Erhaltungstherapie mit Azathioprin und MMF gestaltete sich somit effektiver und sicherer als die Langzeittherapie mit i. v. Cyclophosphamid (Contreras et al. 2004).

Aufgrund dieser Studiendaten ist MMF - obwohl es keine formale Zulassung gibt - indiziert, wenn es zu einem Nichtansprechen unter der Therapie mit Cyclophosphamid kommt, Kontraindikationen bestehen oder Unverträglichkeiten vorliegen (Aringer et al. 2013). Ebenso ist der Einsatz bei afrikanischen oder hispanischen Ursprung indiziert, da es hierfür genügend Studiendaten gibt, die die Überlegenheit von MMF in dieser Subgruppe zeigte.

Zudem ist MMF bei Patienten mit schwerer Lupusnephritis indiziert, wenn nach einer Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid die remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin kontraindiziert ist, kein Ansprechen zeigt oder nicht vertragen wird (Aringer et al. 2013).

Im Rattenmodell konnte MMF das Fortschreiten der renalen Vernarbung verbessern und vorbeugen (Romero et al. 1999). Dies könnte sein Potenzial erklären, das Fortschreiten eines chronischen Nierenversagens bei sowohl AAV als auch SLE zu verlangsamen (Adu et al. 2001, D'Agati et al. 1994).

### **1.5.5 MMF bei GPA**

#### 1.5.5.1 Induktionstherapie

Hu et al. führte eine nicht-verblindete klinische Studie durch, um die klinische Effektivität von MMF und intermittierender Cyclophosphamid-Stoßtherapie als Induktionstherapie bei chinesischen Patienten mit AAV und milder renaler Beteiligung zu untersuchen (Hu et al. 2008). Dafür erhielten 35 Patienten (28 MPO-positiv, zwei PR3-positiv) mit aktiver AAV und Serumkreatinin weniger als 500 µmol/l entweder MMF (1,5-2 g/Tag) oder Cyclophosphamid (0,5 g an drei Tagen hintereinander) mit Glukokortikoiden. Nach 6 Monaten war der BVAS in der MMF-Gruppe deutlich niedriger als in der Cyclophosphamid-Gruppe. 14 der 18 (77,8%) MMF-Patienten hatten eine vollständige Remission, wohingegen es bei den mit Cyclophosphamid therapierten Patienten 8 von 17 (47,1%) waren. Die Nierenfunktion erholte sich bei 8 von 18 (44,4%) MMF-Patienten und bei zwei von 17 (15,4%) Cyclophosphamid-Patienten. Die ANCAs normalisierten sich bei 41,7% der MMF-Patienten und 16,7% in der Cyclophosphamid-Gruppe. MMF zeigte sich somit im Vergleich zu Cyclophosphamid erfolgreich in der Therapie der AAV: Es kam - vor allem bei MPO-positiven Patienten - zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität und Nierenfunktion (Hu et al. 2008).

Diese Ergebnisse müssen noch in randomisierten Studien untersucht werden (Hu et al. 2008).

#### 1.5.5.2 Remissionserhaltende Therapie

MMF hat sich in der Rezidivprävention von ANCA-positiven Vaskulitiden nicht bewährt: Hiemstra et al führte eine randomisierte, kontrollierte Studie (IMPROVE) durch, in der er die Effektivität von MMF versus Azathioprin im Remissionserhalt bei ANCA-positiven Vaskulitiden untersuchte (Hiemstra et al 2010). 156 Patienten wurden in die MMF-Gruppe (76 Patienten) mit einer Dosierung von 2000 mg/Tag und eine Azathioprin-Gruppe (80 Patienten) mit 2 mg/kg/d eingeteilt und über 39 Monate untersucht. In der MMF-Gruppe kam es häufiger zu Rezidiven (42/76 Patienten) als in der Azathioprin-Gruppe (30/80 Patienten). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf schwere UAW, den Vaskulitis Damage Index, die GFR und die Proteinurie.

Somit konnte gezeigt werden, dass MMF in der remissionserhaltenden Therapie Azathioprin unterlegen ist (Hiemstra et al. 2010).

Deswegen sollte es nur als Mittel der Reserve zur Remissionserhaltung oder bei refraktärer Erkrankung angewendet werden. Die Dosierung sollte bei 2 g/Tag liegen (Holle et al. 2012).

Zu einem anderen Ergebnis kam Nowack et al. in seiner Pilotstudie, in der er die Effektivität von MMF (2g/Tag) als Remissionstherapie über 15 Monate bei 9 Patienten mit GPA und zwei MPA-Patienten mit Nierenbeteiligung untersuchte (Nowack et al 1999). Zudem erhielten die Patienten niedrig-dosierte Glukokortikoide. Alle Patienten waren im generalisierten Stadium und hatten eine pauci-immune nekrotisierende Glomerulonephritis. Die Nierenfunktion blieb stabil, wobei nur ein Patient ein Rezidiv erlitt. Der BVAS sank weiter während der MMF-Therapie, bei 6 von 11 Patienten wurde er negativ. Die Proteinurie sank von einem Median von 0,5 g/d auf 0,2 g/d. Die UAW waren mild (CMV-Kolitis, Leukopenie, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen und Atemwegsinfektionen). MMF stellte sich somit als effektive und sichere Therapieoption in der remissionserhaltenden Therapie bei GPA und MPA dar (Nowack et al. 1999).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Patienten Charakteristika**

Wir führten eine retrospektive Analyse in der Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum Rechts der Isar in München zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2008 durch.

Analysiert wurde das Ansprechen auf die Therapie mit Rituximab in Kombination mit einem Immunsuppressivum bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Granulomatose mit Polyangiitis (GPA).

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 24 Patienten: 12 Patienten (10 weiblich und 2 männlich) mit SLE und 12 Patienten mit GPA (7 männlich und 5 weiblich). Alle SLE- und GPA-Patienten erfüllten die American College of Rheumatology- (ACR-) Klassifikationskriterien für SLE (Tan et al. 1982) beziehungsweise für GPA (Ledford 1997, Leavitt et al. 1990).

Bei allen Patienten befand sich die Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium und hat auf die konventionelle Immuntherapie nicht mehr angesprochen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit SLE lag bei 38 Jahren (16-59 Jahre), das Durchschnittsalter der GPA-Patienten bei 62 Jahren (42-85 Jahre). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der SLE-Patienten lag bei 11 Jahren, die der GPA-Patienten bei 3,5 Jahren.

Die wichtigsten klinischen Daten dieser Patienten sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Patienten mit Systemischen Lupus erythematodes

Patient	Ge- schlecht	Alter (in Jahren)	Krank- heits- dauer (in Jahren)	klinische Hauptmani- festationen	Stadium Nephri- tis (ISN/RPS)	ECLAM (0-10)
1	W	24	7	Häm, N, Ar, H, AS	II	5
2	W	48	4	Häm, N, Ar, H, My, ZNS	Keine Biopsie	8
3	W	38	17	Häm, H, ZNS	Keine Nephritis	3
4	W	31	5	Häm, N, Ar,	IV	5
5	W	33	20	Häm, N, Ar, H	V	4
6	M	40	13	Häm, N, Lu, AS	Keine Biopsie	4
7	W	58	24	N, Ar, H, ZNS, AS	Keine Biopsie	7
8	M	31	3	Häm, Lu	Keine Nephritis	3
9	W	59	13	Häm, N, He	Keine Biopsie	4
10	W	54	20	Häm, AS, Ar, He, ZNS	Keine Nephritis	8
11	W	26	8	Häm, N, AS, H, He, Lu	IV A	9
12	W	16	3	Häm, N	IV-G (C)	5

Abkürzungen: Ar, Arthritis; AS, Allgemeine Symptome; H, Haut; Häm, hämatologische Beteiligung; He, Herz; Lu, Lunge; My, Myositis; N, Nephritis; ZNS, Beteiligung des Zentralen Nervensystems

Tabelle 3: Klinische Charakteristika der Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis

Pa- tient	Ge- schlecht	Alter (in Jahren)	Klinische Hauptmani- festationen	Krank- heits- jahre	Nierenbiopsie-Befund nach WHO	BVAS (0-64)
1	F	71†	N, Lu, HNO, SH, He, Häm	2	fokal segmental nekrotisierende Glomerulonephritis mit extrakapillä- rer Proliferation	25
2	F	42	N, Lu, HNO, AS, H, GIT, PNS, Häm	6	RPGN	34
3	M	62	N, HNO	3	keine Biopsie	16
4	M	62	N, Lu, PNS, HNO, Ar, AS, Häm	3	keine Biopsie	27
5	M	71	N, Ar, My, Lu, SH, H, ZNS	18	fokal globale Glomerulosklerose bei gering-mäßiggradiger Nephrosklero- se	40
6	F	75	N, Lu, A, AS, HNO, Häm	3	keine Biopsie	21
7	M	59	N, Lu, HNO, ZNS, AS, Ar, Häm	6	fokal segmental nekrotisierende, extrakapillär proliferierende GN	20
8	M	42	N, Lu, HNO, ZNS, H, SH, AS, Häm	4	fokal, segmental nekrotisierenden, extrakapillär proliferierenden GN	30
9	W	85	N, Lu, Ar, AS, HNO, Häm	6	keine Biopsie	25
10	M	68	N, HNO, Lu, H, AS, Häm	2	fokal segmental nekrotisierende, extrakapillär proliferierende GN	29
11	M	56	HNO, ZNS, Lu, A, AS, Häm	1	o. p. B.	29
12	W	47	HNO, Lu, Ar, ZNS, H, A, AS, Häm	7	o. p. B.	37

Abkürzungen: A, Auge; Ar, Arthritis; AS, Allgemeine Symptome; GIT, gastrointestinale Betei-  
ligung; H, Hautmanifestationen; He, Herz; Häm, hämatologische Beteiligung; HNO, Hals-Nasen-  
Ohren-Beteiligung; keine, keine Biopsie durchgeführt; Lu, Lunge; My, Myositis; N, Nephritis; o.  
p. B., Biopsie ohne pathologischen Befund; PNS, Beteiligung des Peripheres Nervensystems;  
SH: Schleimhäute; ZNS, Beteiligung des Zentrales Nervensystems.

### **2.1.2 Nierenbeteiligung**

Bei den SLE-Patienten litten 9 von 12 an einer Beteiligung der Niere, bei den Wegener-Patienten hatten 10 von 12 eine Nierenbeteiligung (siehe Tabelle 1 und 2).

Verifiziert wurde die Diagnose durch eine Nierenbiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung, falls diese von den Patienten nicht abgelehnt wurde. Die Einteilung der Nephritis wurde für die SLE-Patienten nach der ISN/RPS-Klassifikation (Weening et al. 2004) und für die GPA-Patienten nach der WHO-Klassifikation vorgenommen. Zudem wurde eine Urindiagnostik mit Urinsediment und Protein(g)/Kreatinin(g) in beiden Patientengruppen durchgeführt, sowie die Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff und Gesamteiweiß im Blut.

### **2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um in die Studie mit einbezogen zu werden, mussten folgende Kriterien erfüllt werden:

- Diagnose eines SLE oder GPA
- Rituximab Gabe zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2008
- schwere, therapierefraktäre Verlaufsform mit/ohne Nierenbeteiligung

Ausgeschlossen wurden Patienten, die

- an akuten Infekten litten.

## **2.2 Datenerfassung, Verwertung und Auswertung**

### **2.2.1 Aktenrecherche**

Die Erhebung der Daten erfolgte durch Auswertung der ambulanten Krankenakten der allgemeinen und privaten nephrologischen Ambulanz, sowie der Krankenakten über den stationären Aufenthalt der Patienten in der Nephrologie im Klinikum Rechts der Isar München.

## **2.3 Therapie mit Rituximab**

### **2.3.1 Dosierung**

Rituximab wird intravenös verabreicht. In dieser Studie wurde Rituximab nach Prämedikation mit Steroiden und H1- und H2- Rezeptorantagonisten einmal in

einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Weitere Gaben erfolgten individuell bei einer eindeutigen Zunahme der Krankheitsaktivität (siehe 2.4) und/oder erneutem Auftreten der CD 19-positiven B-Zellen im peripheren Blut.

### **2.3.2 Behandlungsprotokoll**

Alle Patienten wurden eingehend über Risiken und Nebenwirkungen der Therapie mit Rituximab aufgeklärt. Nach Ausschluss eines akuten Infektes erhielten die Patienten als Prämedikation eine Ampulle Clemastin und eine Ampulle Cimetidin, sowie Methylprednisolon in einer Dosierung von 250 mg als Kurzinfusion. Danach erhielten sie einmalig 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab in 500 ml Natriumchlorid Lösung i. v. über 12 Stunden. Die Infusionsgeschwindigkeit in der 1. Stunde betrug 10 ml/h, danach 40 ml/h. Weitere Gaben wurden individualisiert bei erneut ansteigender Krankheitsaktivität gegeben. Komplikationen unmittelbar zum Zeitpunkt, kurz nach und längere Zeit nach der Rituximab Gabe wurden dokumentiert.

### **2.3.3 Zusätzliche Kortisontherapie und Immunsuppression**

Die Patienten erhielten nach der Behandlung mit Rituximab Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg/KG, welches im weiteren Verlauf langsam reduziert wurde. Zeitgleich erhielten sie MMF (Mycophenolat Mofetil) mit einer Zieldosis von bis zu 2 g/Tag zur langfristigen Immunmodulation. Andere Immunsuppressiva wurden bei MMF Unverträglichkeit verabreicht (siehe Tabelle 3 und 4).

### **2.3.4 Vorgehen bei Rezidiven**

Bei erneuter Verschlechterung der Erkrankung wurde eine Steigerung der Cortison dosis und ein Wechsel von MMF auf ein anderes Immunsuppressivum vorgenommen. Führte dies zu keiner Besserung, wurde Rituximab bei den betroffenen Patienten nach dem oben genannten Behandlungsprotokoll erneut verabreicht. 9 der SLE-Patienten erhielten eine Rituximab Gabe, 3 erhielten 3. Bei den GPA-Patienten erhielten 6 einmal Rituximab, 3 zweimal und 3 dreimal.



Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der Patienten mit SLE

Pati- ent	Therapie vor der 1. Rituximab Gabe	Anzahl der Rituximab Gaben	Therapie nach der 1. Rituxi- mab Gabe	Therapie nach der 2. Rituxi- mab Gabe	Therapie nach der 3. Rituximab Gabe
1	Pr, Aza	3	Pr, MMF	Pr, MMF	Pr, MMF
2	Pr	3	Pr, MMF	Pr, MMF	Pr, MMF
3	Pr, MMF	1	Pr, MMF -> AM		
4	CYC, Pr, AM	1	Pr, Lef		
5	CYC, Pr, AM, MMF	3	Pr, MMF	Pr, MMF	Pr, Lef
6	CYC, AM, Lef	1	Pr, MMF		
7	Keine	1	Pr, MMF		
8	Keine	1	Pr, MMF		
9	Pr, Aza, MMF	1	Pr, MMF		
10	Pr, Aza	1	Pr, MMF		
11	Pr, MMF	1	Pr, MMF -> Lef		
12	Pr, MMF	1	Pr, MMF		

Abkürzungen: AM, Antimalaria; Aza, Azathioprin; Cq, Chloroquin; CSA, Cyclosporin A; CYC, Cyclophosphamid; GK, Glukokortikoide; Lef, Leflunomid; MMF, Mycophenolat Motefil; Pr, Prednisolon

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der Patienten mit GPA

Pati-ent	Therapie vor der 1. Rituximab Gabe	Anzahl der Rituximab Gaben	Therapie nach der 1. Rituximab Gabe	Therapie nach der 2. Rituximab Gabe	Therapie nach der 3. Rituximab Gabe
1	Pr, CYC	1	Pr, Lef		
2	Pr, CYC, Aza, MMF	1	Pr, MMF -> CYC		
3	Pr, MMF	2	Pr, MMF -> Cyc	Pr, MMF	
4	Cyc, Pr, MMF	1	Pr, MMF		
5	Cyc	1	Pr, MMF -> CYC -> MMF -> Lef		
6	Keine	3	Pr, MMF-> Lef	Pr, Aza -> MMF	Pr, MMF
7	CYC, Pr, MMF	2	Pr, MMF -> Aza	Pr, Aza -> MMF -> CYC	
8	CYC, Pr, MMF, Aza	3	Pr, MMF	Pr, MMF	Pr, MMF
9	CYC, Pr, MMF, Aza, Lef, Dac, Ale	3	Pr, Aza	Pr, Aza	Pr, Aza
10	CYC, Pr, MMF	1	Pr, MMF		
11	Cyc, Pr, MMF	1	Pr, MMF		
12	CYC, Pr	2	Pr, MMF	Pr, MMF	

Abkürzungen: Ale, Alemtuzumab; AM, Antimalaria; Aza, Azathioprin; Cq, Chloroquin; CSA, Cyclosporin A; CYC, Cyclophosphamid; Dac, Daclizumab; Lef, Leflunomid; MMF, Mycophenolat Mofetil; Pr, Prednisolon

### 2.3.5 Folgeuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen erfolgten bei allen Patienten in der Regel alle 1-2 Monate und umfassten:

- eine Anamnese und körperliche Untersuchung
- ein Routinelabor mit Bestimmung von Differenzialblutbild, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Transaminasen, CRP, BKS
- eine Speziallabor-Diagnostik mit Immunserologie (beim SLE: ANA, dsDNA, Cardiolipinantikörper (IgM und IgG), Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörper; bei GPA: ANCA Immunfluoreszenz Titer sowie PR3- und MPO ELISA)

- die Erfassung der Krankheitsaktivität über den ECLAM bei den SLE-Patienten und über den BVAS bei den GPA-Patienten
- bei Bedarf bildgebende Verfahren (Röntgen Thorax, MRT, CT)
- bei Bedarf weiterführende Untersuchungen (Lungenfunktionsdiagnostik, Echokardiographie, Bronchoskopie)
- eine Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie umfasste:

Die B-Zell Marker CD19 und CD20, die T-Zell Marker CD3, CD4 und CD8, die Monozyten Marker CD14 sowie die NK-Zell Marker CD 16 und CD56 (sämtliche Antikörper sind von der Firma Beckman Coulter). Die Zellen wurden nach einem standardisierten Protokoll mit monoklonalen Fluorochrom-Antikörpern markiert und mit einem Beckman Coulter Durchflusszytometer analysiert.

## **2.4 Beurteilung des Behandlungserfolges**

Das Ansprechen der Therapie wurde beurteilt über eine Veränderung der Krankheitsaktivitätsscores (ECLAM für den SLE und den BVAS für die GPA-Patienten), C reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Immunserologie, Kreatinin, Urineiweiß-Ausscheidung, sowie der täglichen Prednisolon-Dosis.

### **2.4.1 Beurteilung der Krankheitsaktivität mit dem BVAS/ECLAM**

Die Erfassung der Krankheitsaktivität erfolgte über Aktivitätsscores: bei den SLE-Patienten wurde die Aktivität mit dem ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) und für die GPA-Patienten mit dem BVAS (European Consensus Lupus Activity Measurement) erfasst (Vitali et al. 1992, Jenette et al. 1994).

In einer Excel-Tabelle wurden zunächst die für die retrospektive Analyse wichtigsten Befunde eingegeben. Diese umfassten alle für die Aktivitätsscores wichtigen Parameter (siehe unten), weitere Blutparameter, medikamentöse Therapie, Komplikationen der Therapie, etc. Der ECLAM/BVAS wurde bei Eingabe der einzelnen Parameter ausgerechnet.

#### **ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)**

Der ECLAM ist ein klinischer Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit SLE (Vitali et al. 1992).

Er umfasst 12 mögliche Manifestationsformen des SLE (siehe 6.2):

1. Allgemeinsymptome
2. Gelenkbeschwerden
3. Haut-Schleimhautbeteiligung
4. Myositis
5. Perikarditis
6. Intestinale Beteiligung
7. Pulmonale Beteiligung
8. ZNS-Beteiligung
9. Nierenbeteiligung
10. Hämatologische Beteiligung
11. BSG (Erhöhung)
12. Komplementerniedrigung

Der ECLAM kann höchstens 10 Punkte annehmen: Scores über 10 werden auf 10 abgerundet. Falls die Summe aller Punkte keine gerade Zahl ergibt, wird bei Werten unter 6 ab- und bei Werten ab 6,5 aufgerundet. Falls die Punkte 4, 8 oder 9 die einzige SLE-Manifestation sind, werden zusätzlich 2 Punkte addiert. Bei Punkt 3 (Haut- und Schleimhautbeteiligung) wird bei Neuauftreten oder Verschlechterung 1 Punkt anstatt 0,5 Punkte addiert. Genauso werden bei Punkt 9 (Nierenbeteiligung) bei Neuauftreten oder Verschlechterung 2 Punkte anstelle von 0,5 Punkten addiert. Ansonsten wird bei Beteiligung des jeweiligen Organsystems die dafür ausgewiesene Punktzahl addiert. Bei Zutreffen mehrerer Unterpunkte, wird trotzdem nur die dafür ausgewiesene Punktzahl addiert (Vitali et al. 1992).

Nach dieser Vorgabe wurde vor Beginn der Rituximab-Therapie und zu jeder Kontrolluntersuchung der ECLAM bestimmt, um die Krankheitsaktivität zum jeweiligen Zeitpunkt bestimmen zu können.

### **BVAS (Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score)**

Der BVAS ist ein klinischer Index für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit Vaskulitiden und beruht auf einem gewichteten Score, um die Veränderungen des Zustandes von Patienten in den vorangegangenen 4 Wochen zu messen. Der Score kann benutzt werden, um das Ansprechen der Patienten auf therapeutische Interventionen zu messen und den Bedarf für eine Therapieeskalation zu bestimmen (Jenette et al. 1994).

Er umfasst 9 Organe, bzw. Organsysteme, die in 9 Subscores unterteilt und jeweils anhand verschiedener Manifestationsformen und Schweregrade weiter aufgegliedert und mit Punkten bewertet werden (siehe 6.3):

1. Allgemeinsymptome
2. Haut
3. Schleimhäute/Augen
4. Hals, Nase, Ohren
5. Lunge
6. Kardiovaskuläres System
7. Abdomen
8. Nieren
9. Nervensystem

Damit ein Organsystem mit dem BVAS erfasst werden kann, muss es folgende Kriterien erfüllen:

1. neu aufgetreten oder verschlechtert
2. während der vorangegangenen 4 Wochen
3. aufgrund der Vaskulitis

Die maximal erreichbare Punktzahl mit dem zugleich auch höchsten Aktivitätsgrad beträgt 64 Punkte, die minimale Punktzahl mit keiner nachweisbaren Krankheitsaktivität liegt bei 0. Die jeweiligen Unterpunkte können nur einen gewissen festgelegten maximalen Punktwert erreichen. Alles was darüber liegt, wird auf diesen maximalen Punktwert abgerundet.

Der BVAS wurde vor der Rituximab-Therapie und bei jeder Nachuntersuchung bestimmt, um die Krankheitsaktivität zum jeweiligen Zeitpunkt messen zu können.

## **2.5 Datenbank**

Um die optimale Verarbeitung der Daten zu ermöglichen, wurde ein Teil der in Microsoft Excel-Tabellen erfassten Daten, d. h. die Angaben über die Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt x der einzelnen Patienten, von unserem Informatiker in eine relationale Datenbank vom Typ Microsoft SQL Server 2008 importiert.

### 2.5.1 Datenbankaufbau

Hierfür wurde das in Abbildung 1 dargestellte Datenbank-Layout entwickelt, welches an die erfassten Daten und die später benötigten Auswertungen angepasst wurde.

Es besteht aus folgenden Bereichen:

1. **Patienten:** Dies ist die zentrale Tabelle der Datenbank, in welcher die Patienten mit Vorname, Nachname, Geburtsdatum und Geschlecht erfasst sind. Zusätzlich wird noch jedem Patienten eine eindeutige Nummer zugewiesen, über die die Werte in den anderen Tabellen zugeordnet werden können. Diese eindeutige Nummer dient auch zusätzlich der Anonymisierung der erfassten Daten.
2. **Medikamente:** Dieser Bereich besteht aus drei Tabellen:
  - a. **Rituximab:** In dieser Tabelle werden pro Patient die Daten der Rituximab Gaben erfasst.
  - b. **Medikamente:** Während in der letzten Tabelle die Gaben des Medikamentes Rituximab erfasst wurden, sind hier die restlichen bedeutenden Medikamente mit Beginn und Ende des Verabreichungszeitraums erfasst.
  - c. **Medikamententypen:** Diese Tabelle wird nur zur Erstellung der Graphen benötigt. Hier werden für die einzelnen Medikamente, welche in der letzten Tabelle nur über eine eindeutige Nummer referenziert wurden, die Namen und die Farbe für die Graphen gespeichert.
3. **Blutwerte:**
  - a. **Daten:** In dieser Tabelle werden für jeden Patienten die einzelnen relevanten Blutwerte für jedes Untersuchungsdatum gespeichert.
  - b. **Datentypen:** Diese Tabelle wird nur für die späteren Graphen benötigt; hier sind z. B. die Normbereiche einzelner Blutwerte gespeichert.

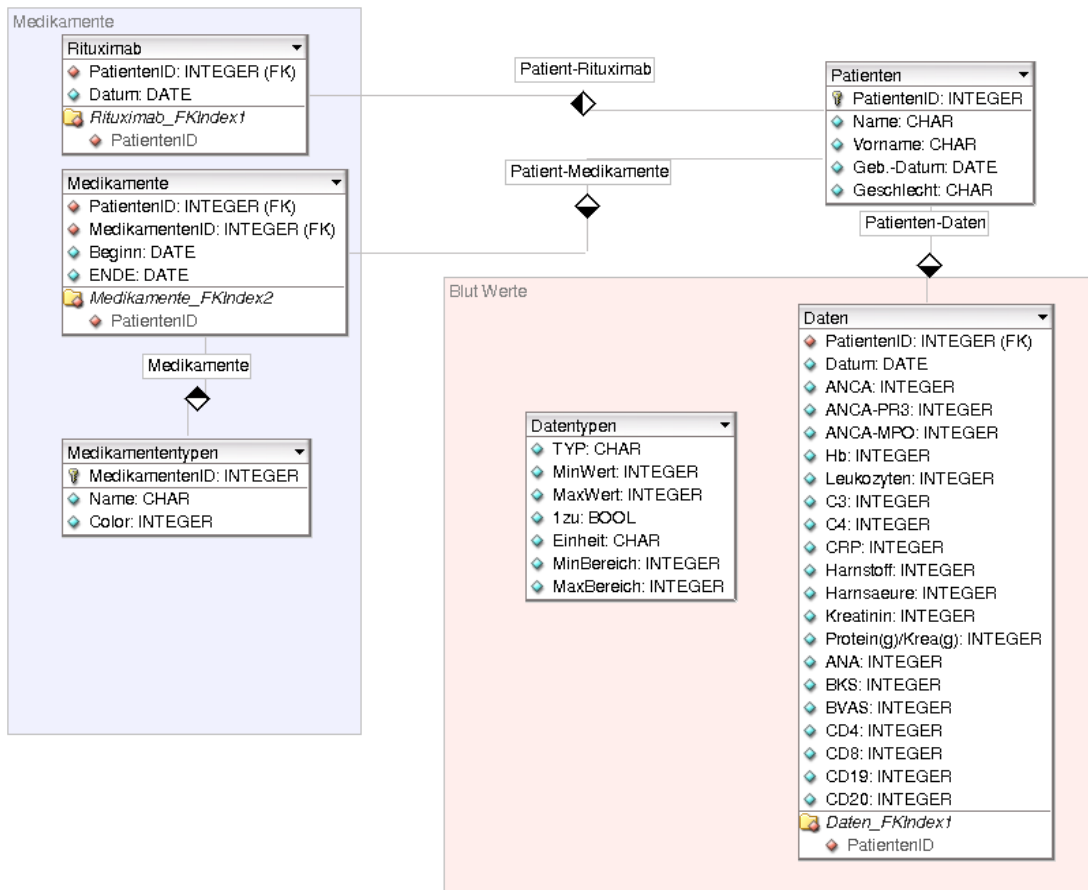


Abbildung 1: Aufbau der Datenbank

## 2.5.2 Grafikerstellung

Die in der Microsoft SQL Server 2008 Datenbank gespeicherten Daten werden mittels Perl-Skripten aus dieser ausgelesen. Diese Skripte erstellen gleichzeitig die für die Grafikerstellung mittels GnuPlot benötigten Eingabedateien. Somit wird automatisch jede Änderung in der Datenbank in den Grafiken beim nächsten Durchlauf der Perl-Skripte übernommen.

## 2.6 Statistische Auswertung/Verfahren

Unsere statistische Auswertung wurde mittels SPSS (statistics 17.0 software) und unserer Datenbank durchgeführt:

Alle Daten wurden in unserer Datenbank verarbeitet und als Prozentzahl, Median mit 25. und 75. Perzentile, Mittelwert sowie als Minimum und Maximum dargestellt. Für die statistische Auswertung der longitudinalen Daten wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Test herangezogen. Die Signifikanzniveaus wurden auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinisches Ansprechen und Behandlung

#### 3.1.1 Krankheitsaktivitäts-Indices

Zu Beginn der Studie war bei allen SLE-Patienten der ECLAM erhöht. Der mediane ECLAM-Wert betrug 7 (Spannweite 4-9). Nach 6 Monaten konnte bei allen Patienten eine signifikante Abnahme des ECLAM-Wertes nachgewiesen werden (medianer Wert 3 [Spannweite 1-5];  $p=0.011$ ) (Abb. 3 und Abb. 4). Nach 12 Monaten betrug der mediane ECLAM 2 (Spannweite 1-5), nach 18 Monaten betrug der mediane ECLAM 2 (Spannweite 2-6). Kein Patient erreichte einen ECLAM von 0. Drei Patienten (Patienten 4, 8, 9) lehnten eine weitere Behandlung ab und standen somit weiteren Untersuchungen nicht zur Verfügung.

Zu Beginn der Studie war der BVAS bei allen GPA-Patienten erhöht. Der mediane BVAS-Wert bei den GPA-Patienten betrug 27 (Spannweite 16-40). Bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten lag eine signifikante Abnahme des BVAS-Wertes (medianer Wert 0 [Spannweite 0-10];  $p=0.012$ ) vor (Abb. 4 und Abb. 5). Der mediane BVAS lag nach 12 Monaten bei 0 (Spannweite 0-21). Nach 18 Monaten lag der mediane BVAS-Wert bei 0 (Spannweite 0-8). Nach 6 Monaten betrug bei 9 Patienten (Patienten 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12) der BVAS 0, ein Patient (Patient 1) war verstorben und bei zwei Patienten (Patienten 6, 7) ist der BVAS gesunken. Patient 6 zeigte nach 3 und 12 Monaten eine Normalisierung des BVAS, Patient 7 nach 18 Monaten, allerdings zeigte bei beiden Patienten der BVAS intermittierend immer wieder eine Erhöhung.



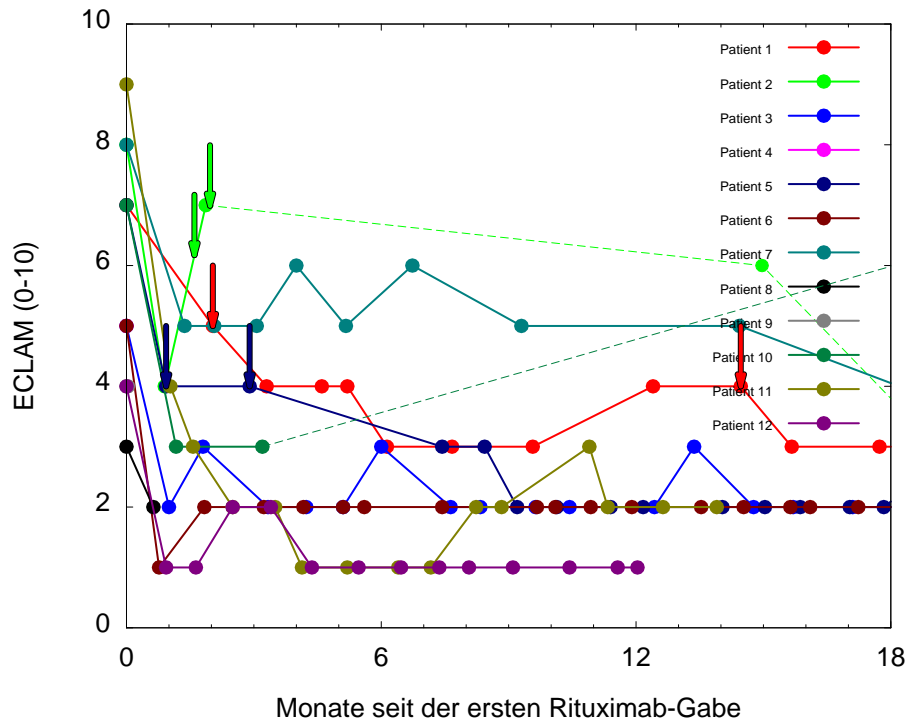


Abbildung 2: Entwicklung des ECLAM bei den SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte

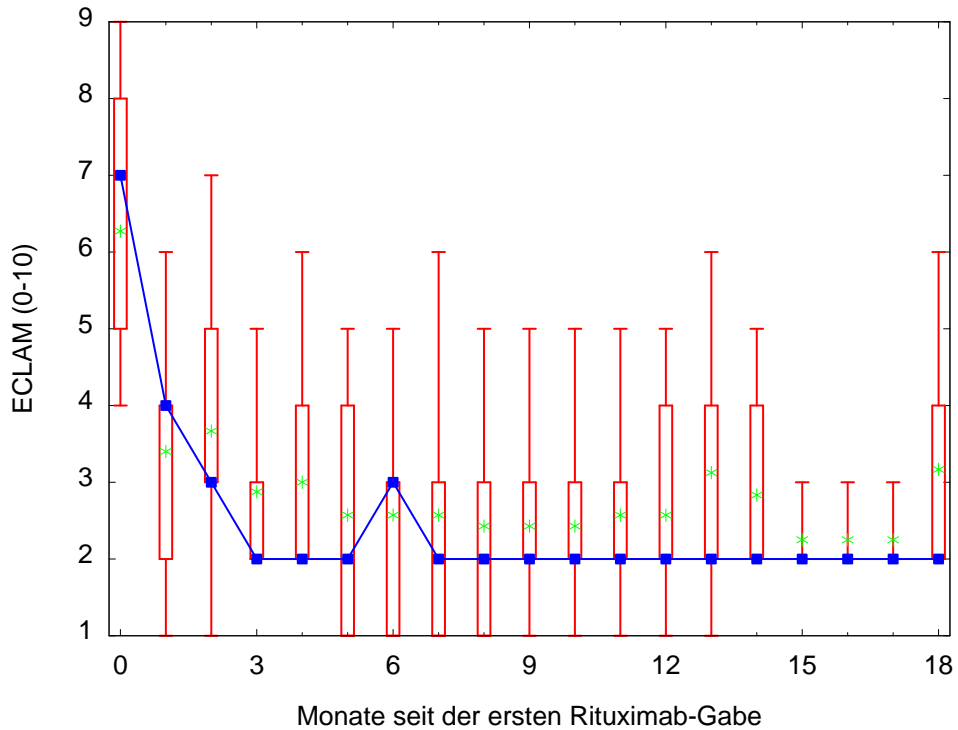


Abbildung 3: Entwicklung des ECLAM bei den SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

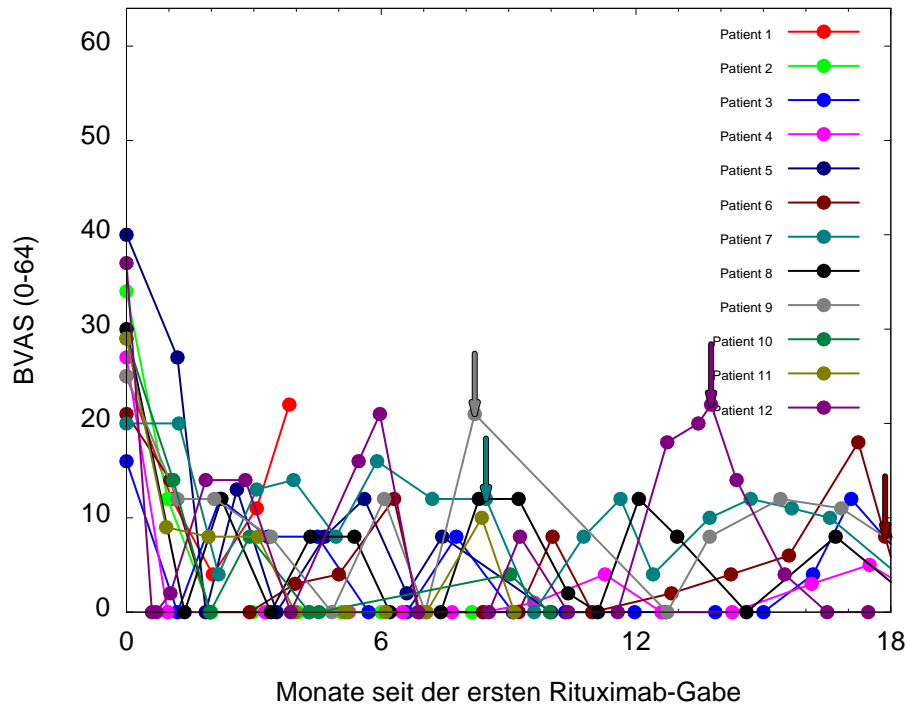


Abbildung 4: Entwicklung des BVAS bei GPA-Patienten nach der ersten Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

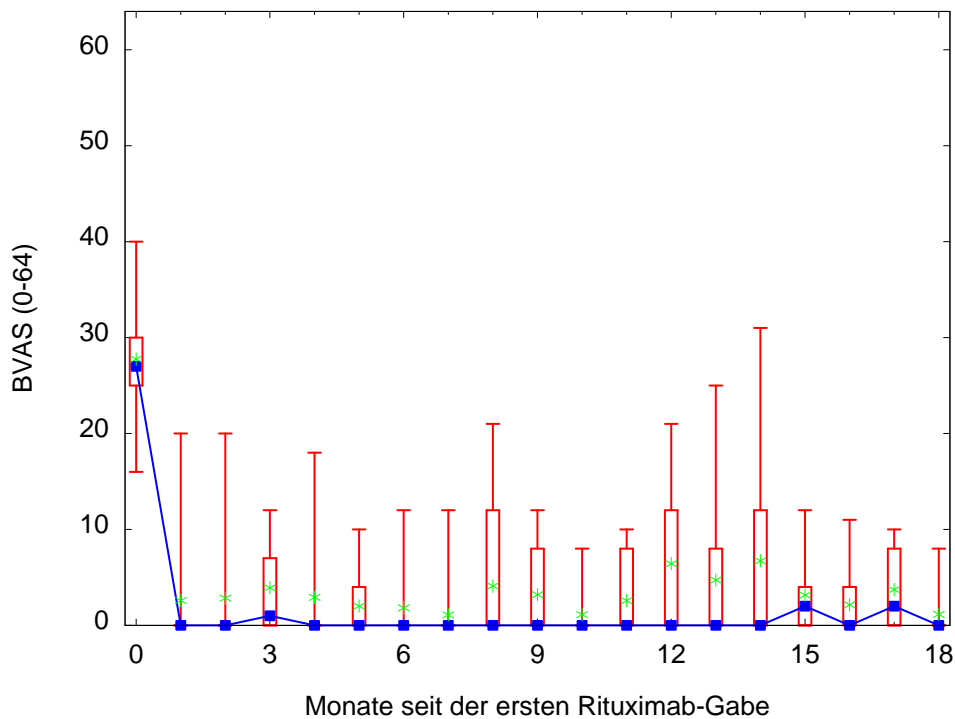


Abbildung 5: Verlauf des BVAS bei GPA-Patienten nach der ersten Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.1.2 Humorale Entzündungsparameter

#### 3.1.2.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Vor der ersten Rituximab Gabe lag der mediane BKS-Wert (Normwert < 20 mm/h) aller SLE-Patienten bei 14 mm in der 1. Stunde (Spannweite 7-108), wobei die BKS bei 5 Patienten (Patienten 1, 5, 8, 9, 11) erhöht war. Nach 6 Monaten betrug der mediane BKS-Wert 10 mm in der 1. Stunde (Spannweite 6-52), nach 12 Monaten 16 mm in der 1. Stunde (Spannweite 7-58) und nach 18 Monaten 16 mm in der 1. Stunde (Spannweite 5-64). Nach 18 Monaten hatte sich bei einem Patient (Patient 1) die BKS normalisiert und bei zwei Patienten ist die BKS gesunken. Bei einem Patienten (Patient 10), dessen BKS initial im Normbereich lag, kam es zu einer Erhöhung des BKS-Wertes. Ein weiterer Patient (Patient 7), dessen BKS initial ebenfalls im Normbereich lag, zeigte nach drei Monaten eine leichte Erhöhung des BKS-Wertes, der sich nach 18 Monaten aber wieder normalisierte.

Bei den GPA-Patienten lag zu Beginn der Untersuchung der mediane BKS-Wert aller Patienten bei 35 mm in der 1. Stunde (Spannweite 10-121), wobei die BKS bei allen Patienten erhöht war. Nach 6 Monaten betrug der mediane BKS-Wert 17 mm in der 1. Stunde (Spannweite 7-71), nach 12 Monaten 16 mm in der 1. Stunde (Spannweite 4-42) und nach 18 Monaten 14 mm in der 1. Stunde (Spannweite 9-25). Nach 6 Monaten hatte sich der BKS-Wert bei 7 (Patienten 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12) normalisiert, bei einem Patienten ist der Wert gestiegen (Patient 1) und bei drei gesunken (Patient 5, 10, 11). Ein Patient (Patient 4) zeigte im Verlauf keinerlei Veränderung seines BKS-Wertes.

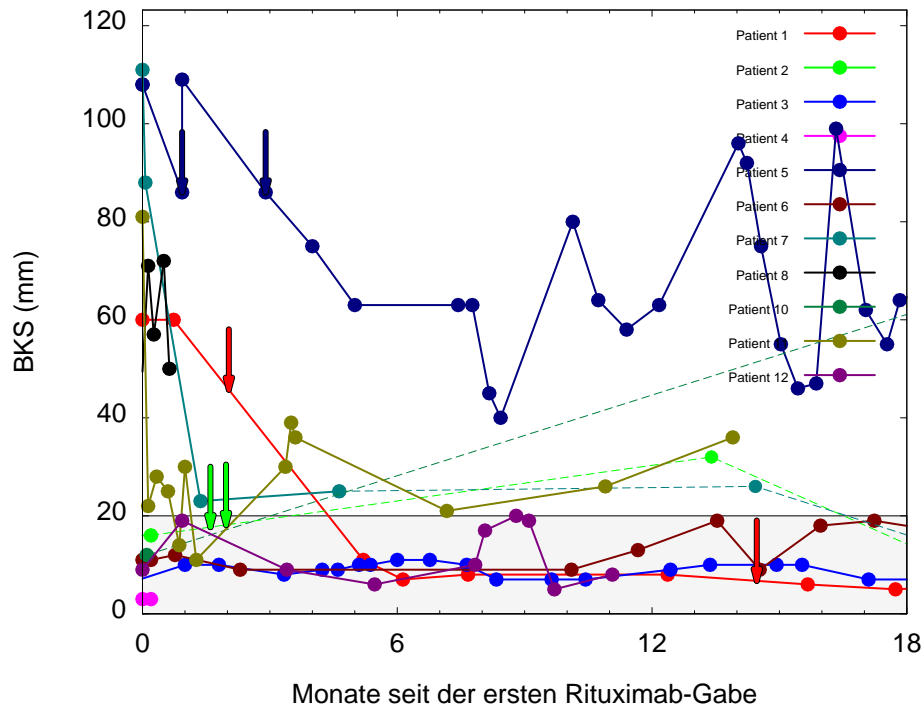


Abbildung 6: Entwicklung der BKS bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

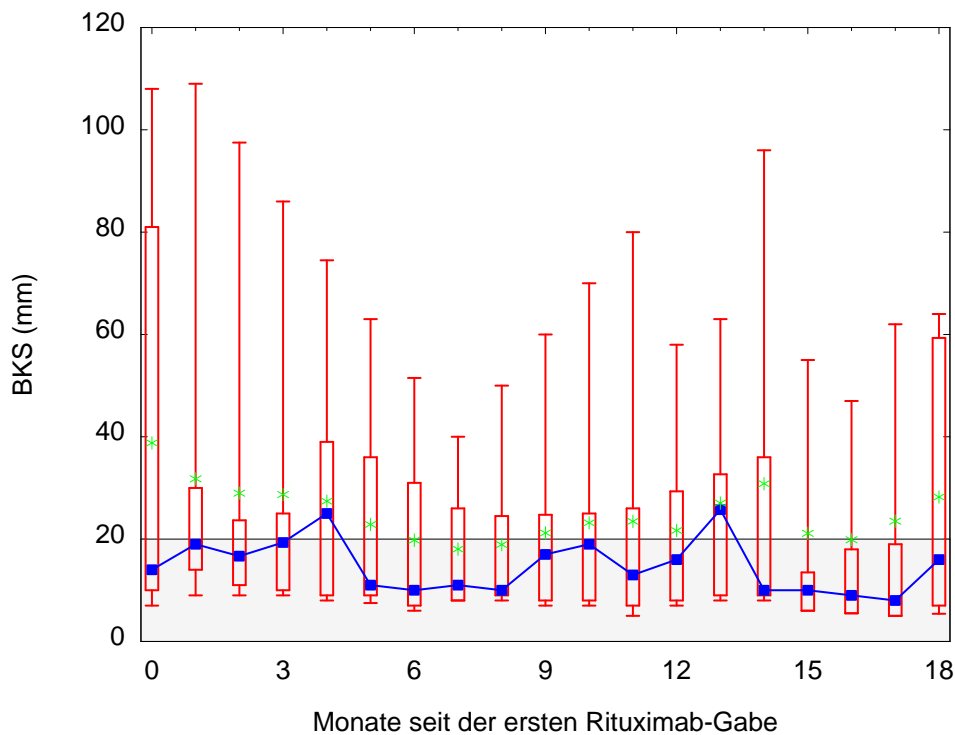


Abbildung 7: Entwicklung der BKS bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

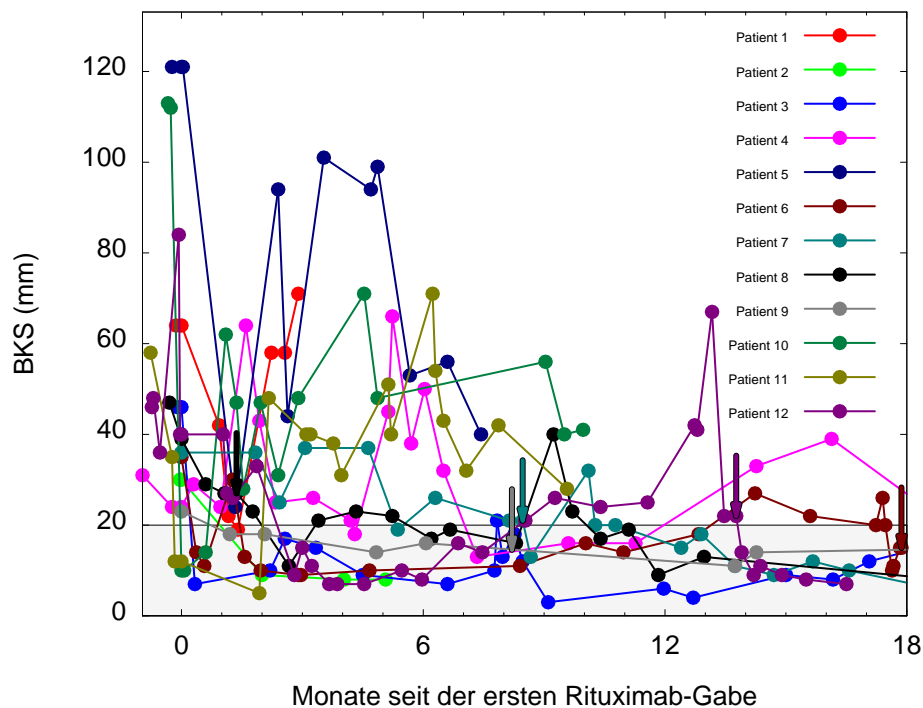


Abbildung 8: Entwicklung der BKS bei GPA nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

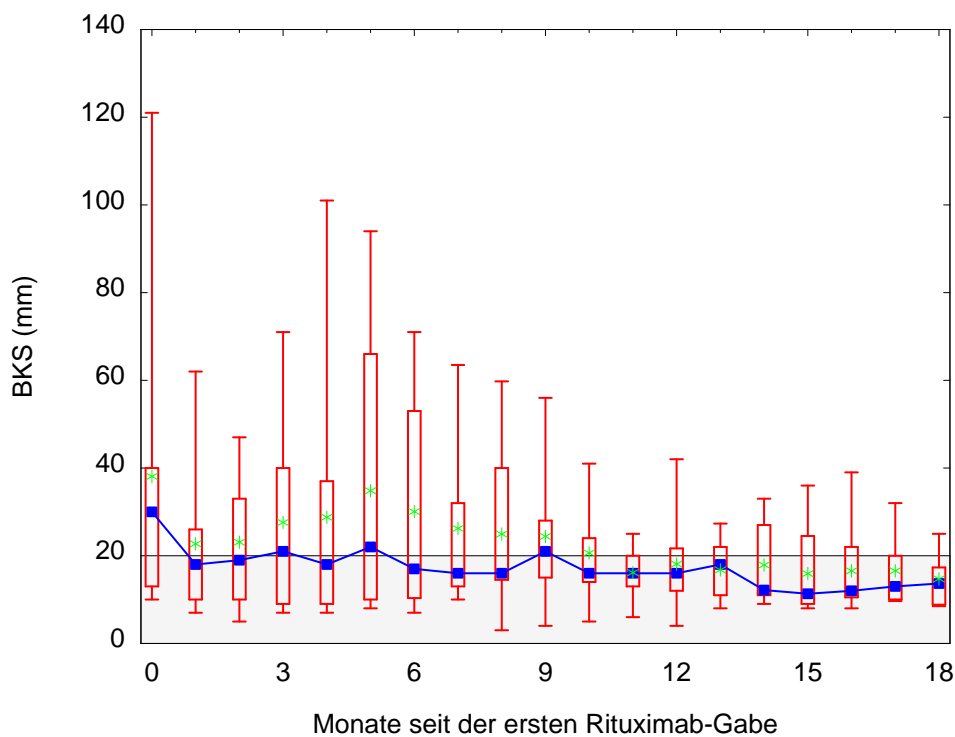


Abbildung 9: Entwicklung der BKS bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.1.2.2 C-reaktives Protein

Der mediane CRP-Wert lag bei den SLE-Patienten vor der 1. Rituximab Gabe bei 0,1 mg/dl (Spannweite 0,1–1,6 mg/dl). Der CRP-Wert war zu Beginn der Untersuchung bei 5 Patienten (Patienten 2, 5, 7, 8, 9) erhöht. Nach 6 Monaten betrug der mediane CRP-Wert 0,43 mg/dl (Spannweite 0,1-3,05 mg/dl), nach 12 Monaten 0,36 mg/dl (Spannweite 0,1-0,95) und nach 18 Monaten 0,16 mg/dl (Spannweite 0,1-1,29 mg/dl). Nach 6 Monaten hatte sich bis auf einen Patienten der CRP-Wert bei allen Patienten normalisiert (Patient 5). Nach 18 Monaten zeigte dieser Patient immer noch eine Erhöhung des CRP-Wertes.

Der mediane CRP-Wert aller GPA-Patienten zu Beginn der Untersuchung lag bei 0,6 mg/dl (Spannweite 0,21-12,8 mg/dl). Der CRP-Wert war bei 7 der GPA-Patienten erhöht (Patienten 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12). Nach 6 Monaten betrug der mediane CRP-Wert 1,27 mg/dl (Spannweite 0,36-7,27 mg/dl), nach 12 Monaten 0,68 mg/dl (Spannweite 0,3-3,8 mg/dl) und nach 18 Monaten 0,53 mg/dl (Spannweite 0,31-1,21 mg/dl). Nach 6 Monaten hatte sich bei einem Patienten (Patient 12) der CRP-Wert normalisiert, bei zwei Patienten (Patienten 5, 6) ist er gesunken und bei drei Patienten (Patienten 4, 10, 11) gestiegen. Bei den Patienten, bei denen das CRP initial im Normbereich lag, fand sich nach 6 Monaten bei 5 Patienten eine Erhöhung (Patienten 2, 3, 7, 8, 10). Nach 18 Monaten normalisierte sich der CRP-Wert bei weiteren drei Patienten (Patienten 4, 7, 8).

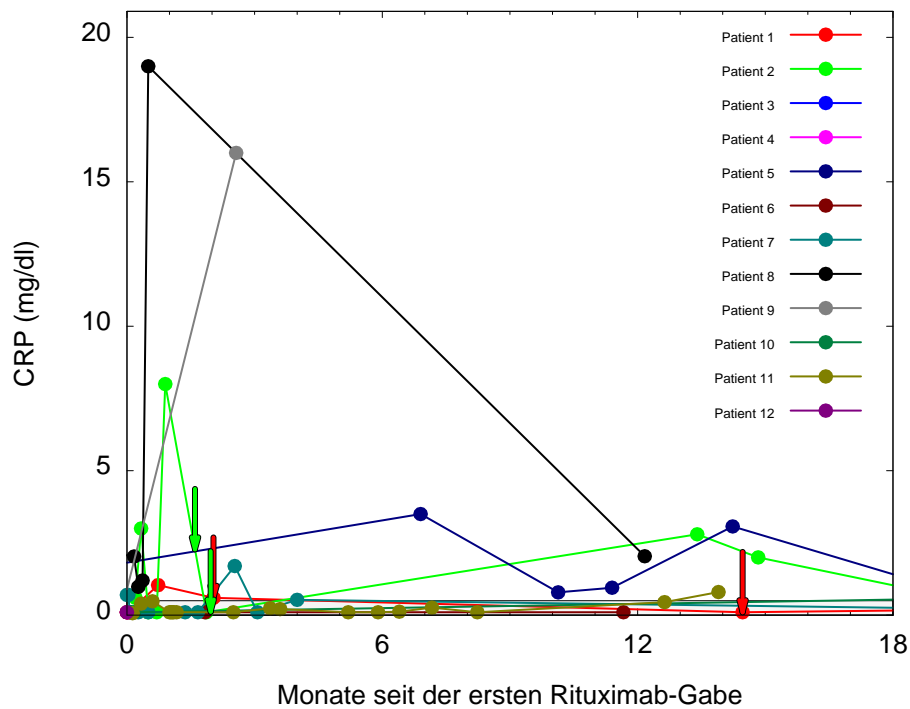


Abbildung 10: Entwicklung des CRPs bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

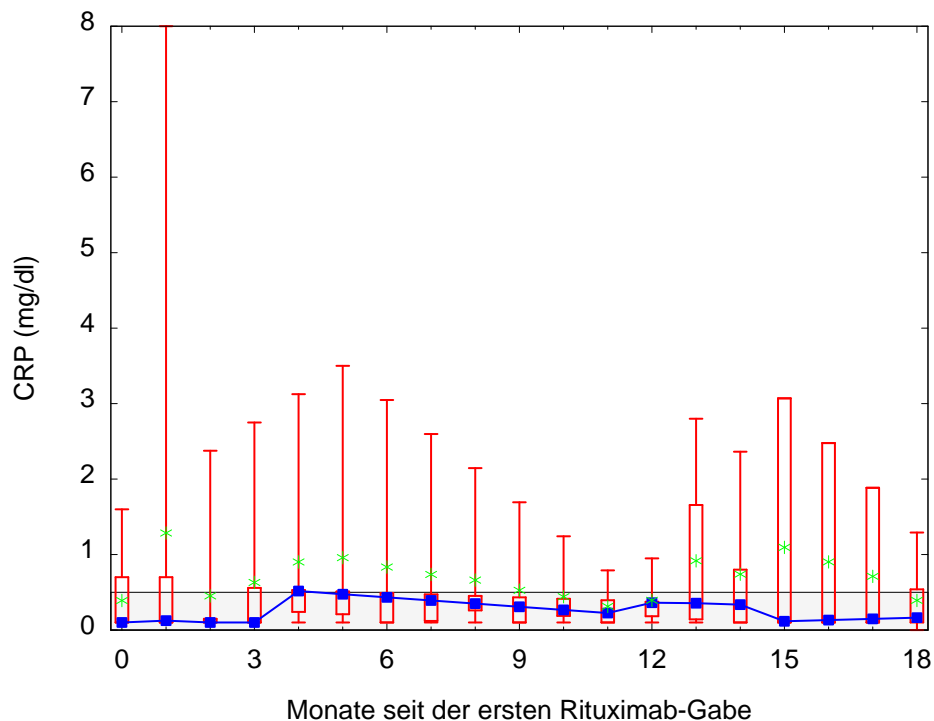


Abbildung 11: Entwicklung des CRPs bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

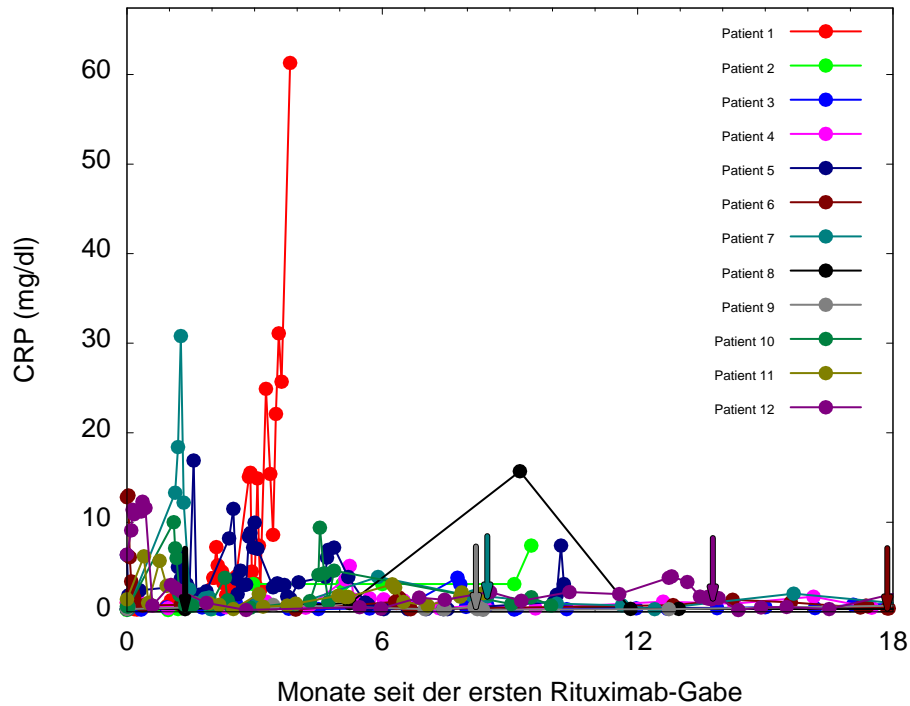


Abbildung 12: Entwicklung des CRPs bei Patienten mit GPA (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

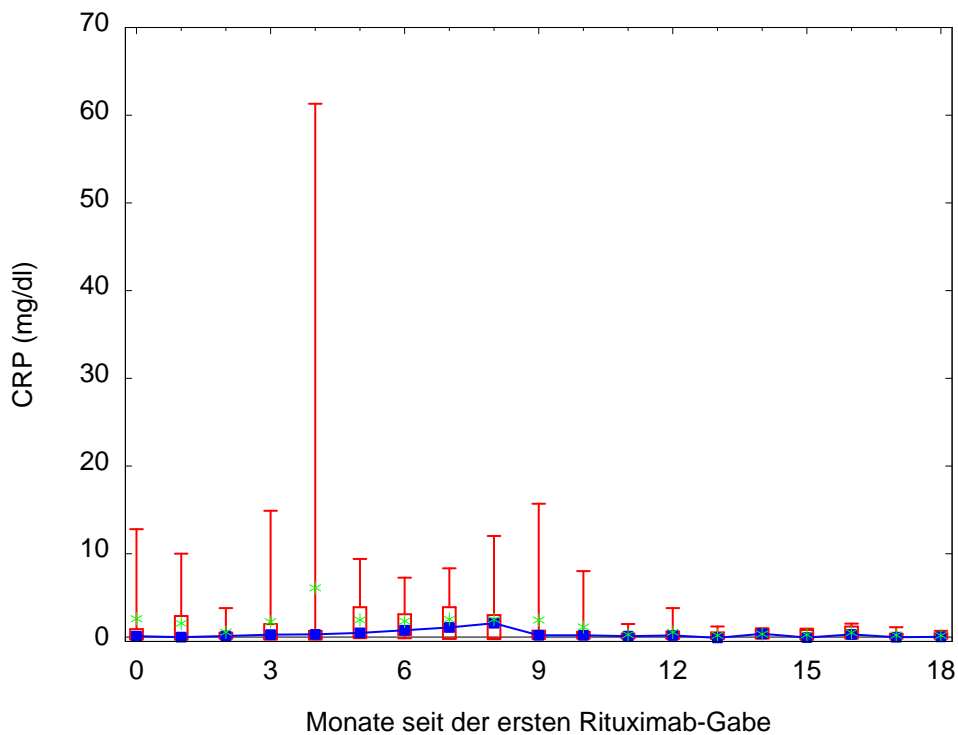


Abbildung 13: Entwicklung des CRPs bei Patienten mit GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.



### 3.1.3 Immunphänotypisierung

Bei 7 der SLE-Patienten (Patienten 1, 2, 3, 5, 6, 11, 12) wurde eine Immunphänotypisierung durchgeführt. Vor der ersten Rituximab Gabe lag die mediane Anzahl der CD 19+-B-Zellen (Normwert 6-24%) bei 10,4 % (Spannweite 4 % - 22 %), nach einem Monat bei 1,6 % (Spannweite 0 – 2 %) und nach 6 Monaten bei 0 % (Spannweite 0 % – 0,3 %).

9 SLE-Patienten (Patienten 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) erhielten einmalig Rituximab. Bei 4 Patienten (Patienten 3, 6, 11, 12) lag danach eine B-Zell-Depletion vor. Für Patientin 10 lagen nach Rituximab-Gabe keine Daten der Immunphänotypisierung vor.

Drei Patienten (Patienten 1, 2, 5) erhielten dreimalig Rituximab, Patient 1 war nach der ersten und 3. Gabe B-Zell-depletiert; die Daten nach der 2. Gabe lagen uns nicht vor. Für Patient 2 lagen uns nach den Rituximab-Gaben, sowie nach 29 und 36 Monaten Daten der Immunphänotypisierung vor: zu diesen Zeitpunkten war der Patient B-Zell-depletiert. Für Patient 5 lagen uns nach 15 (Repopularisation der B-Zellen) und 33 Monaten (nicht mehr B-Zell-depletiert) Daten der Immunphänotypisierung vor.

Bei allen GPA-Patienten wurde eine Immunphänotypisierung durchgeführt. Vor der ersten Rituximab Gabe lag die mediane Anzahl der CD 19+-B-Zellen (Normwert 6-24%) bei den GPA-Patienten bei 8,9 % (Spannweite 1,39 % – 30,54 %), nach einem Monat bei 0,2 % (Spannweite 0,1 % – 6,3 %) und nach 6 Monaten bei 0,8 % (Spannweite 0,45 % – 1,28 %). Nach der ersten Rituximab Gabe waren 75% der Patienten B-Zell-depletiert. Bei 25% der Patienten lag nur eine partielle B-Zell-Depletion vor; nach der zweiten Rituximab Gabe waren diese jedoch vollständig B-Zell-depletiert. 6 (Patienten 1, 2, 4, 5, 10 und 11) der GPA-Patienten erhielten einmalig Rituximab und waren danach B-Zell-depletiert. Bei drei Patienten (Patienten 3, 7 und 12) wurde Rituximab zweimal verabreicht. Nach der ersten Gabe wurde bei zwei Patienten (Patienten 3, 7) nur eine partielle B-Zell-Depletion erreicht, wobei bei einem dieser Patienten (Patient 3) es zu einer vollständigen Repopularisation der B-Zellen kam. Beim dritten Patienten (Patient 12) lag eine vollständige B-Zell-Depletion vor, doch es kam zu einer Repopularisation der B-Zellen. Nach der zweiten Gabe waren alle drei Patienten B-Zell-depletiert. Drei der GPA-Patienten erhielten drei Gaben (Patienten 6, 8, 9), wobei bei einem der Patienten (Patient 8) nach der 1. und 2. Gabe jeweils nach einer B-Zell-Depletion es zu einer Repopularisation der B-Zellen kam und nach der 3. Gabe dieser Patient B-Zell-depletiert blieb. Der zweite Patient (Patient 6) blieb nach allen drei Gaben B-Zell-depletiert. Für den dritten Patienten (Patient 9) standen uns nicht genügend Daten für eine aussagekräftige Auswertung zur Verfügung.

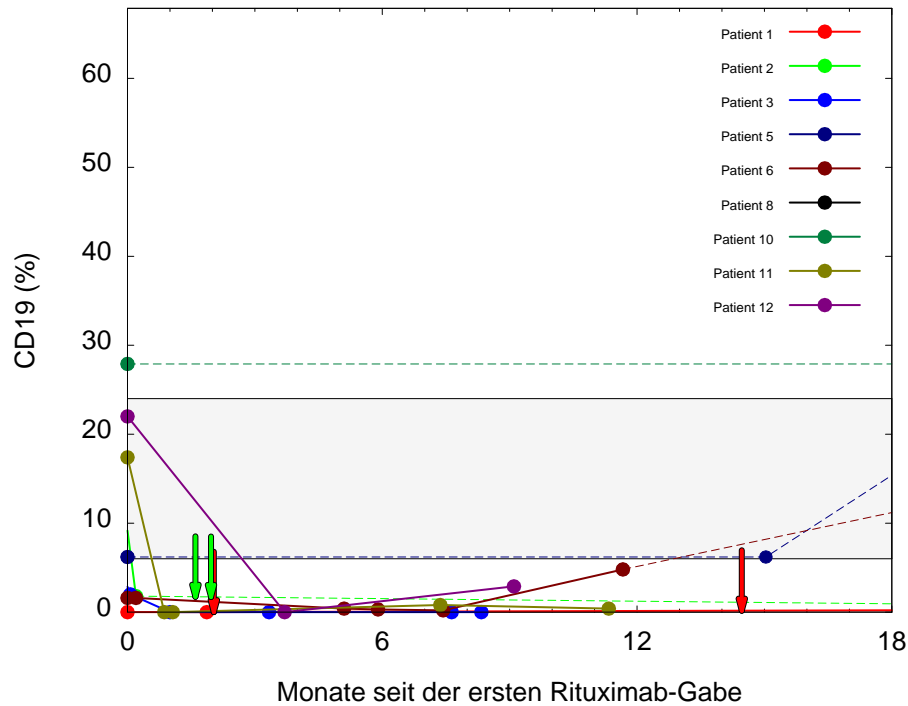


Abbildung 14: Entwicklung der CD19-Zellen bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

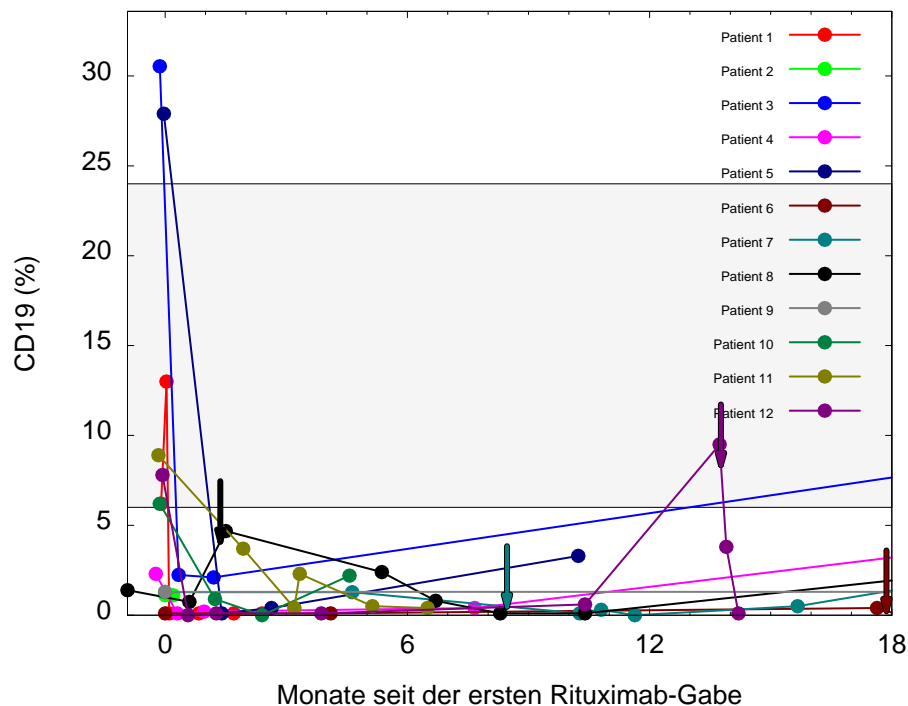


Abbildung 15: Entwicklung der CD19-Zellen bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (2): Statistik.

## 3.2 Änderungen in der Serologie und dem Komplement

### 3.2.1 dsDNA-Antikörper

Zu Beginn der Evaluation hatten 7 von 12 der SLE-Patienten (Patienten 1, 4, 5, 6, 7, 8, 11) eine Erhöhung der dsDNA-Antikörper (Normwert < 7 IU/ml). Der Median der dsDNA aller SLE-Patienten lag bei 12.1 IU/ml (Spannweite 0-100.8 IU/ml). Nach 6 Monaten nahmen die dsDNA-Antikörper auf einen Medianwert von 11.2 IU/ml (Spannweite 0-52.05 IU/ml), nach 12 Monaten auf 8.96 IU/ml (Spannweite 0-20 IU/ml) und nach 18 Monaten auf 8.52 IU/ml (Spannweite 0-14.6) ab. Nach 6 Monaten normalisierte sich die dsDNA-Antikörper bei einem Patienten (Patient 6), bei drei Patienten fielen die dsDNA-Antikörper (Patienten 1, 5, 11) und bei einem Patienten blieb er unverändert (Patient 7). Nach 18 Monaten kam es bei Patient 6 wieder zu einer Erhöhung der dsDNA-Antikörper.

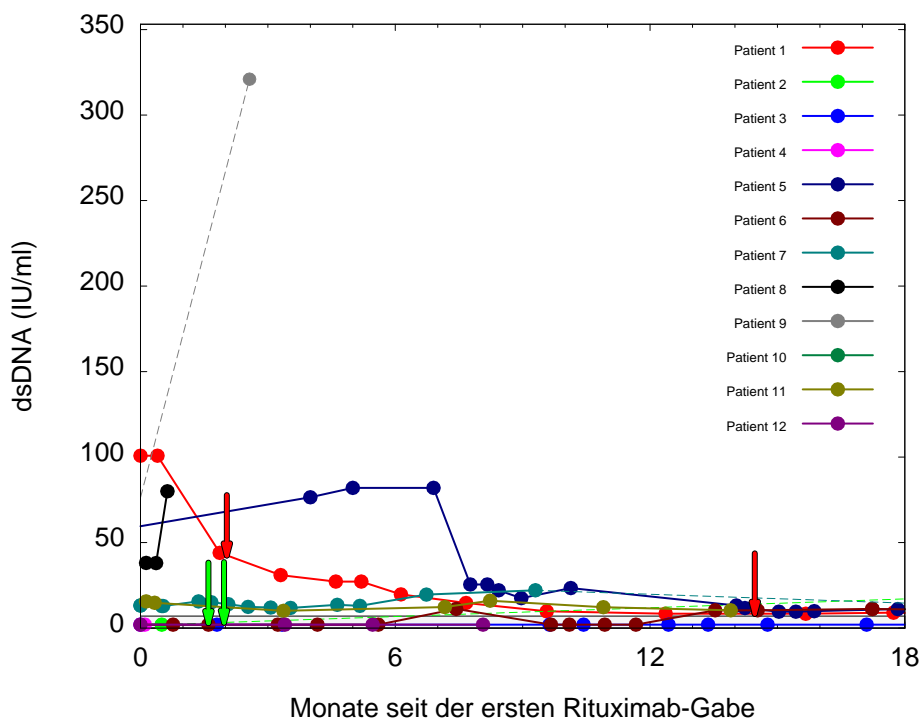


Abbildung 16: Entwicklung der dsDNA-Antikörper bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

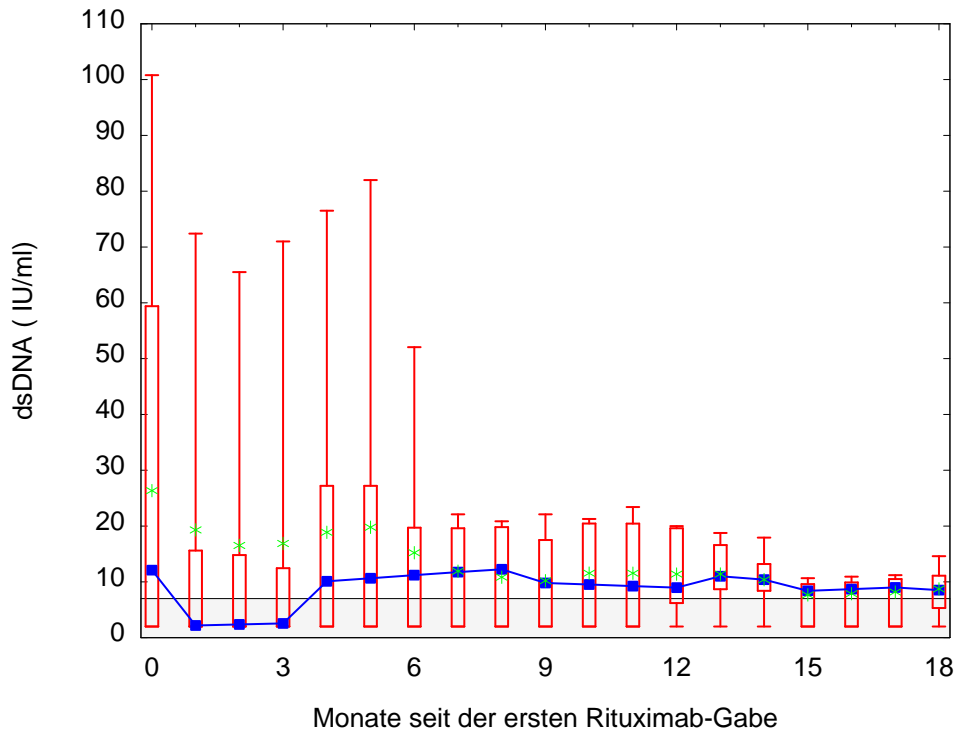


Abbildung 17: Entwicklung der dsDNA-Antikörper bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.2 Komplementspiegel C3 und C4

Der Komplementspiegel C3 (Normwert 90-180 mg/dl) war zu Beginn der Studie bei 8 von 12 der SLE-Patienten (Patienten 1, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12) erniedrigt. Der Median von C3 aller Patienten lag bei 80 mg/dl (Spannweite 5-110 mg/dl). Der Komplementspiegel C4 war bei 7 von 12 SLE-Patienten (Patienten 1, 4, 6, 7, 10, 11, 12) erniedrigt (Normwert 10-40 mg/dl). Der Median von C4 aller Patienten lag bei 9 mg/dl (Spannweite 3-31 mg/dl). Nach 6 Monaten zeigte sich sowohl eine Erhöhung von C3 als auch C4. Der mediane C3-Komplementspiegel lag bei 97 mg/dl (Spannweite 6-106 mg/dl). Der Komplementspiegel von C3 hat sich bei zwei Patienten normalisiert (Patienten 7, 11) und bei vier Patienten ist er gestiegen (Patienten 1, 6, 10, 12). Der mediane C4-Komplementspiegel lag nach 6 Monaten bei 14 mg/dl (Spannweite 3-29 mg/dl), wobei er sich bei vier Patienten (Patienten 1, 6, 7, 10, 12) normalisierte. Bei Patient 6 blieb er über den gesamten Zeitraum erniedrigt. Nach 12 Monaten betrug der Median von C3 95 mg/dl (Spannweite 6-125 mg/dl) und nach 18 Monaten 113 mg/dl (Spannweite 51-126 mg/dl). Nach 18 Monaten hatte sich bei zwei weiteren Patienten (Patienten 1, 10) der Komplementspiegel C3 normalisiert. Der mediane C4-Komplementspiegel nach 12 Monaten lag bei 95 mg/dl (Spannweite 6-42 mg/dl), nach 18 Monaten bei 113 mg/dl (Spannweite 51-126 mg/dl).

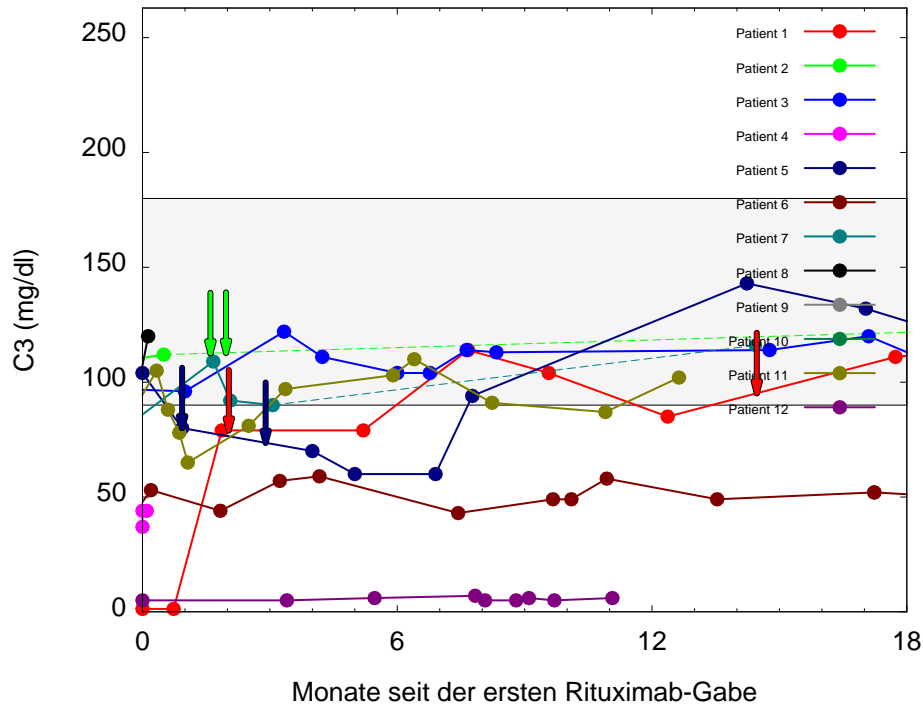


Abbildung 18: Entwicklung des Komplementfaktors C3 bei SLE (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

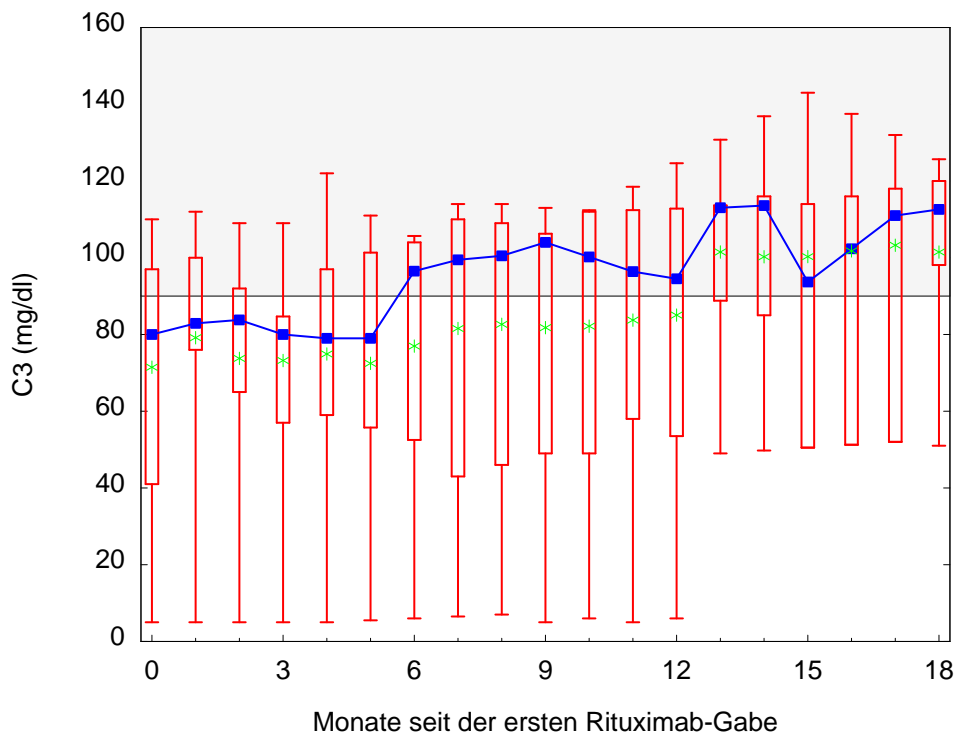


Abbildung 19: Entwicklung des Komplementfaktors C3 bei SLE (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

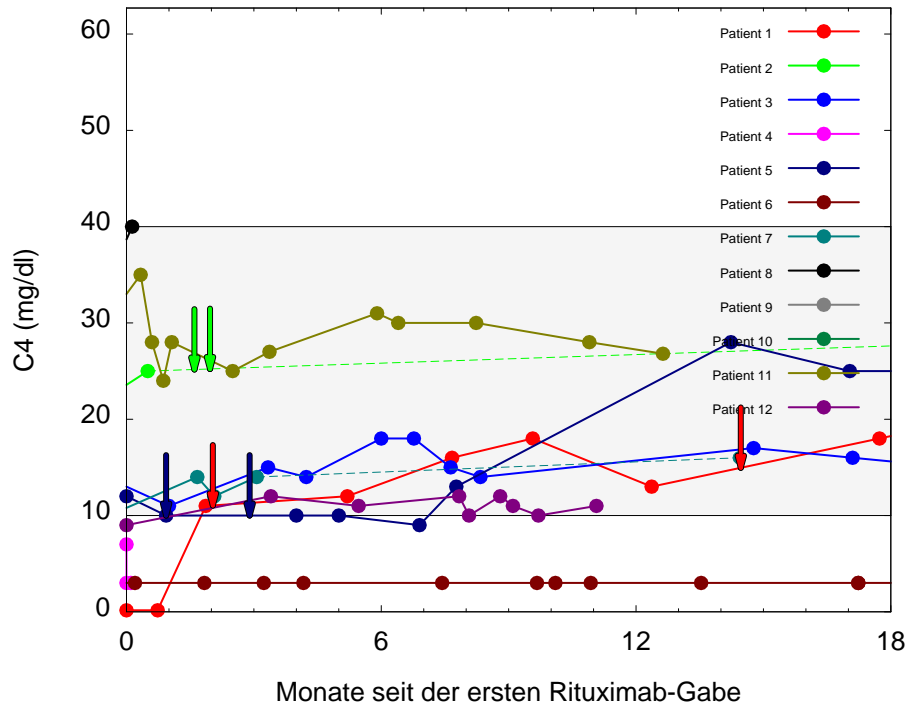


Abbildung 20: Entwicklung des Komplementfaktors C4 bei SLE (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

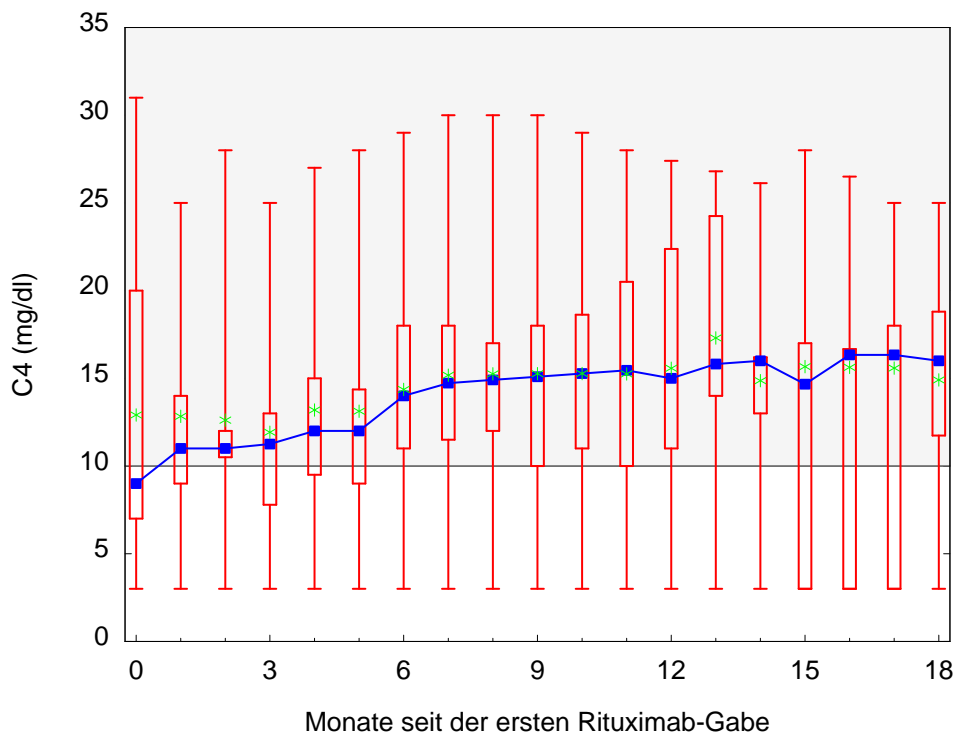


Abbildung 21: Entwicklung des Komplementfaktors C4 bei SLE (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.3 Antinukleäre Antikörper

Bei 11 von 12 SLE-Patienten (alle außer Patientin 12) konnte eine Erhöhung der ANA nachgewiesen werden (Normwert < 1:120). Der mediane ANA-Titer lag zu Beginn der Studie bei 1:480 (Spannweite 1:60 – 1:3840), nach 6 Monaten betrug der mediane ANA-Titer 1:240 (Spannweite 1:60 – 1:1920). Nach 6 Monaten konnte bei vier Patienten (Patienten 5, 6, 7, 10) eine Erniedrigung der ANAs nachgewiesen werden. Bei drei Patienten (1, 3, 11) blieb der ANA-Wert unverändert. Nach 12 Monaten betrug der mediane ANA-Wert 1:240 (Spannweite 1:120 - 1:1920) und nach 18 Monaten 1:240 (Spannweite 1:120-1920).

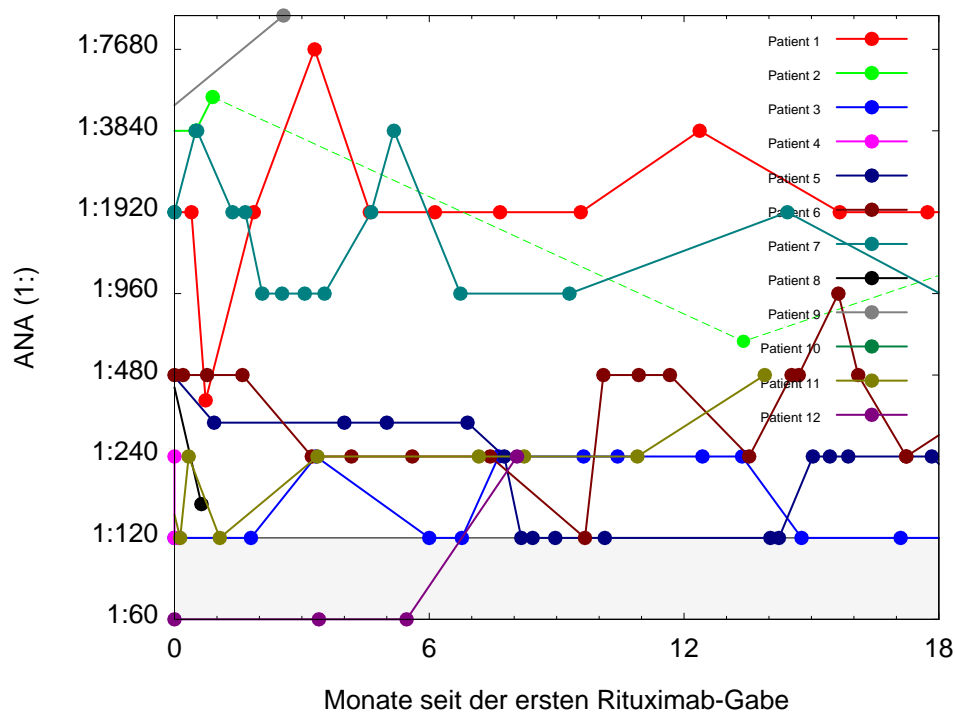


Abbildung 22: Entwicklung der ANA bei SLE nach Rituximab-Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. (1): Einzelwerte.

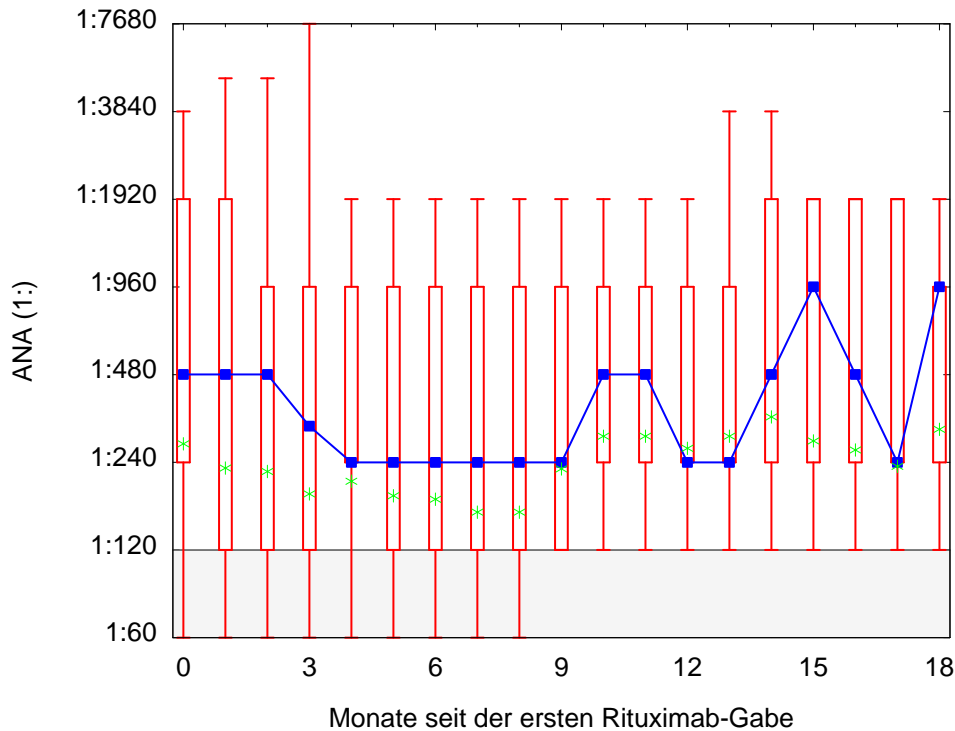


Abbildung 23: Entwicklung der ANA bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.4 ANCA-PR3/ANCA-MPO

Bei den GPA-Patienten hatten zu Beginn der Studie 7 von 12 (Patienten 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12) eine Erhöhung der ANCA-PR3-Antikörper (Normwert < 20 RE/ml) und zwei Patientinnen (Patientinnen 1, 2) eine Erhöhung der MPO-Antikörper (Normwert < 20 RE/ml). Der mediane Wert der ANCA-PR3-Antikörper lag zum Zeitpunkt der Rituximab Gabe bei 33 RE/ml (Spannweite 0 – 884 RE/ml; Normwert < 20 RE/ml) und fiel nach 6 Monaten auf 8 RE/ml (Spannweite 0 – 244 RE/ml), nach 12 Monaten und nach 18 Monaten auf 0 RE/ml (Spannweite 0 RE/ml). Nach 6 Monaten lag bei sechs Patienten (Patienten 2, 3, 5, 6, 11) eine Normalisierung der ANCA-PR3/MPO-Antikörper vor. Bei Patient 9 sind die ANCA-PR3 gesunken, bei Patient 12 sind die ANCA-PR3 gestiegen.



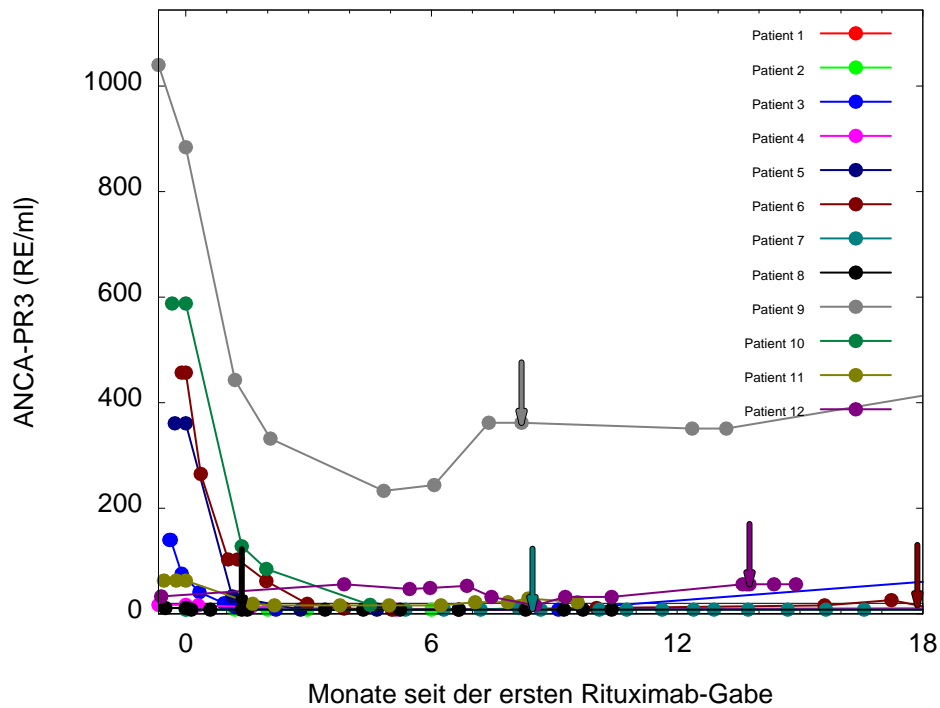


Abbildung 24: Entwicklung der ANCA-PR3 bei GPA nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

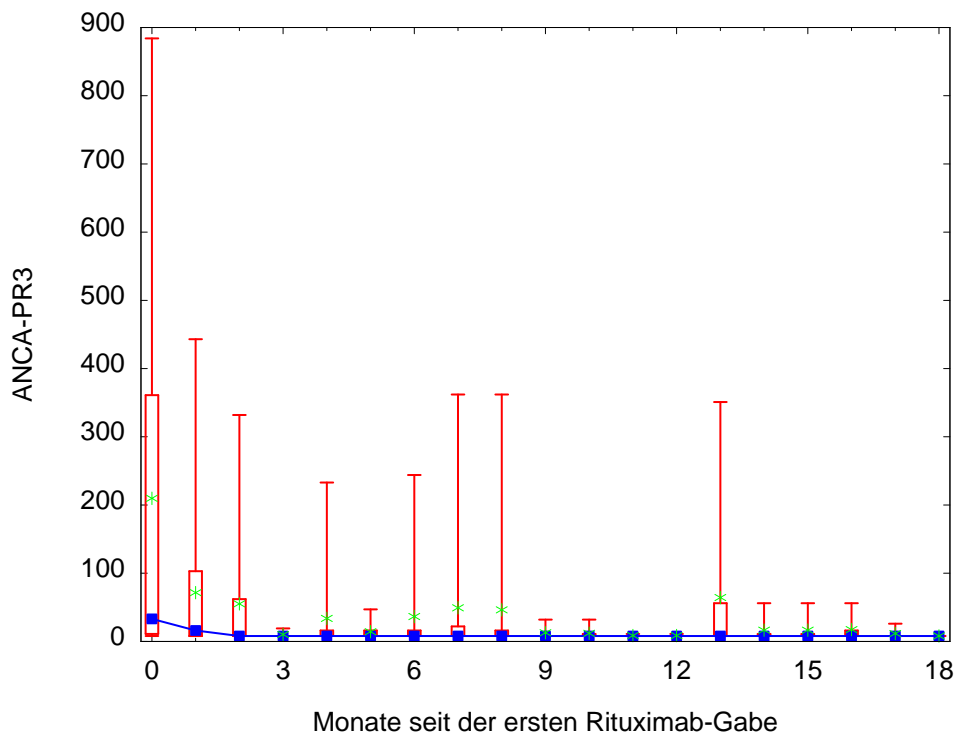


Abbildung 25: Entwicklung der ANCA-PR3 bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.5 ANCA-Immunfluoreszenz

Eine Erhöhung der ANCA lag bei allen GPA-Patienten vor (Normwert < 1:8). Der mediane ANCA-Titer zu Beginn der Studie lag bei 1:40 (Spannweite 1:16 – 1:2048) und nahm nach 6 Monaten ab auf 1:16 (Spannweite 1:5 - 1:160), nach 12 Monaten auf 1:8 (Spannweite 0 - 1.128) und nach 18 Monaten auf 1:8 (Spannweite 0 - 1:128). Eine Normalisierung des ANCA-Titers konnte bei zwei Patienten (Patienten 3, 8) nach 6 Monaten nachgewiesen werden, bei drei Patienten (Patienten 1, 4, 6) war der ANCA-Titer grenzwertig erhöht und bei sechs Patienten (Patienten 5, 6, 9, 10, 11, 12) ist der ANCA-Titer gesunken. Bei Patient 7 konnte nach 12 Monaten eine Normalisierung nachgewiesen werden werden.

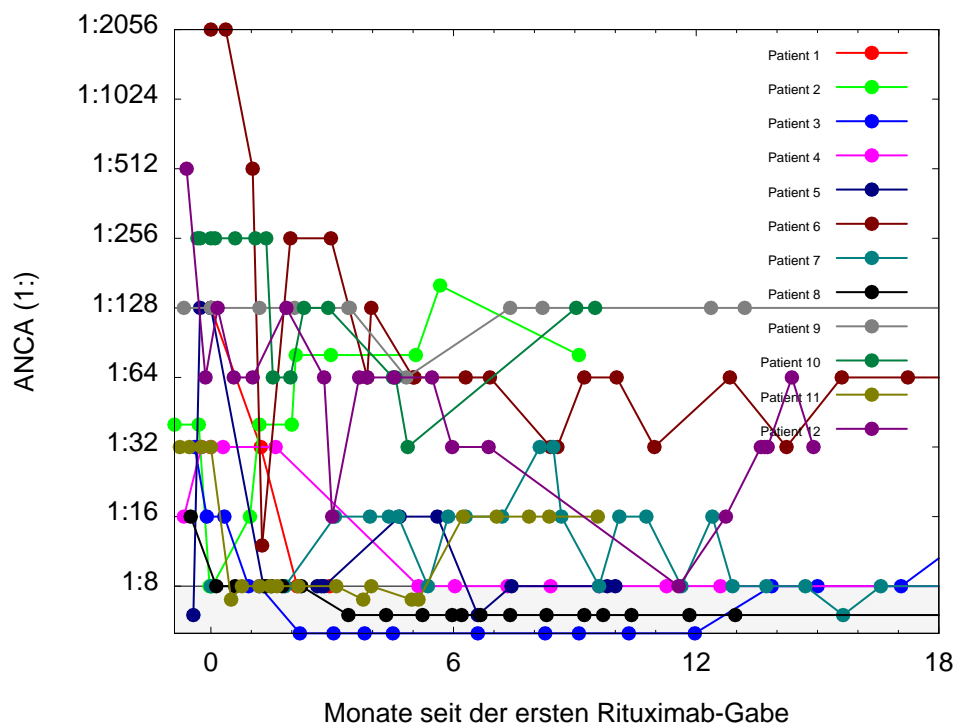


Abbildung 26: Entwicklung der ANCA bei GPA nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

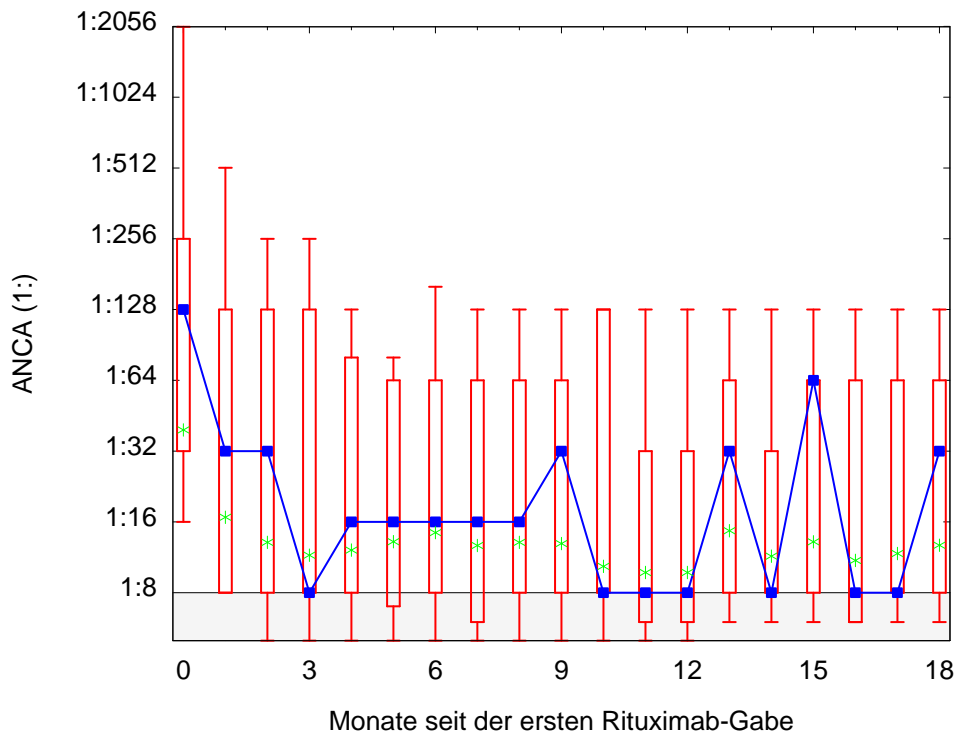


Abbildung 27: Entwicklung der ANCA bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.6 Serumkreatinin

Vor der Behandlung betrug das mediane Serumkreatinin aller SLE-Patienten 0.9 mg/dl (Normwert 0,5-1,1 mg/dl [Spannweite 0.6 bis 4.6 mg/dl]). Bei zwei Patienten (Patienten 4 und 9) konnte eine Erhöhung des Serumkreatinin-Wertes nachgewiesen werden (Normwert 0,5-1,1 mg/dl), bei einem Patienten (Patient 6) war der Kreatininwert grenzwertig erhöht. Nach 6 Monaten betrug der mediane Serum-Kreatinin-Wert bei den SLE-Patienten 0.91 mg/dl (Spannweite 0.67 bis 1.4 mg/dl), wobei bei zwei Patienten (Patienten 5 und 6) eine Erhöhung des Kreatininwertes nachgewiesen werden konnte. Nach 12 Monaten betrug der mediane Serumkreatinin-Wert 0.87 mg/dl (Spannweite 0.5-1.68 mg/dl) und nach 18 Monaten 0.83 mg/dl (Spannweite 0.69-1.64 mg/dl). Bei Patienten 5 und 6 war der Kreatinin-Wert sowohl nach 12 als auch nach 18 Monaten noch erhöht, wobei Patient 6 nach 24 Monaten eine Normalisierung des Kreatinin-Wertes zeigte.

Vor der Behandlung konnte bei 8 GPA-Patienten (Patienten 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 und 10) eine Erhöhung des Kreatinins nachgewiesen werden (Normwert 0,5-1,1 mg/dl), bei einem Patienten war das Kreatinin grenzwertig erhöht (Patient 5) und bei drei Patienten befand sich das Serumkreatinin im Normbereich (Patient 6, 11, 12). Das mediane Serumkreatinin aller M. Wegener-Patienten betrug

1.55 mg/dl (Spannweite 0.8 bis 3.61 mg/dl). Bei zwei der GPA-Patienten (Patienten 11, 12) konnte keine Nierenbeteiligung nachgewiesen werden.

Bei den GPA-Patienten lag das mediane Kreatinin nach 6 Monaten bei 1.53 mg/dl (Spannweite 0.82 bis 2.76 mg/dl), nach 12 Monaten bei 1.71 mg/dl (Spannweite 0.9-3.37 mg/dl) und nach 18 Monaten bei 1.29 mg/dl (Spannweite 1.23-3.03 mg/dl). Innerhalb von 6 Monaten normalisierte sich das Kreatinin bei einem Patienten (Patient 5), dessen Kreatinin zu Beginn grenzwertig erhöht war. Bei drei Patienten blieb der Kreatinin-Wert unverändert (Patienten 2, 8, 9), und bei einem Patienten sank der Kreatinin-Wert (Patient 10) und bei vier Patienten (Patienten 3, 4, 6, 7) stieg der Kreatinin-Wert, wobei dieser nach 18 Monaten bei drei dieser Patienten (Patienten 3, 4 und 6) sank.

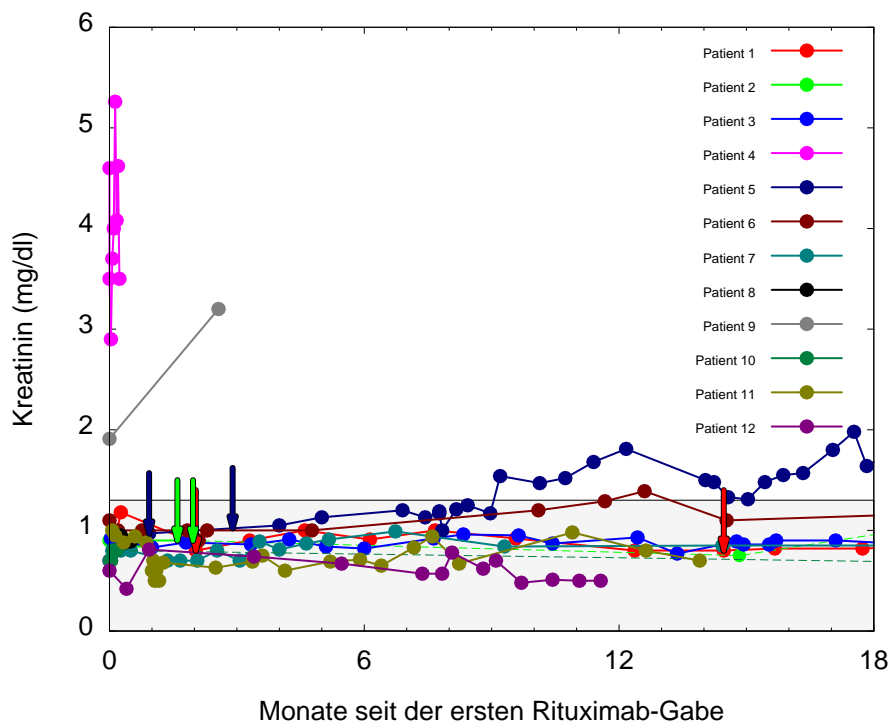


Abbildung 28: Entwicklung des Kreatinins bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

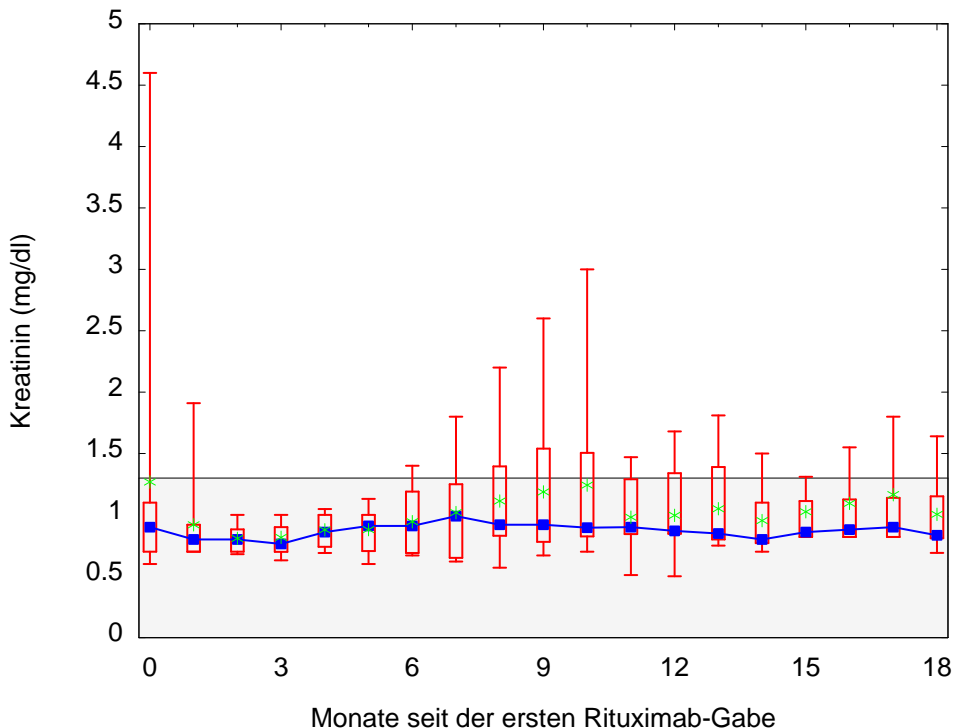


Abbildung 29: Entwicklung des Kreatinins bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

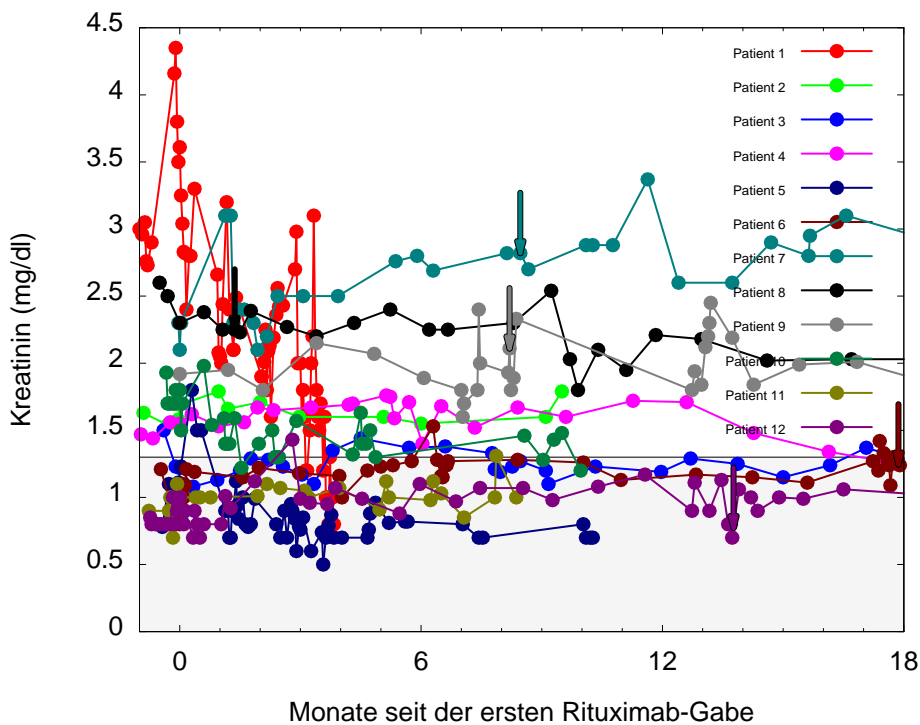


Abbildung 30: Entwicklung des Kreatinins bei GPA nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind sämtliche Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

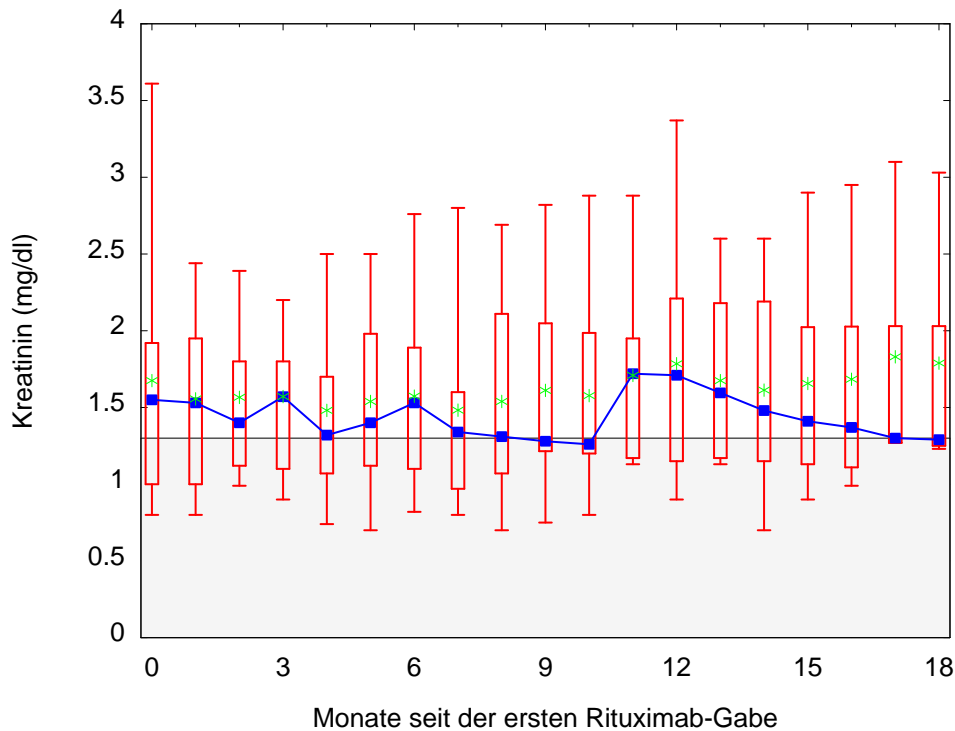


Abbildung 31: Entwicklung des Kreatinins bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.7 Urinsediment

Die Hämaturie wurde anhand des Urinsediments bestimmt und zu statistischen Zwecken auf einer Skala von 0-4 eingeteilt (Tabelle 5).

Tabelle 6: Einteilung der Hämaturie

Grad der Hämaturie	Zahl der Erythrozyten/ $\mu$ l
0	0-3
1	4-10
2	11-20
3	21-50
4	> 50

Vor der ersten Rituximab Gabe war bei 9 der 12 SLE-Patienten (Patienten 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12) eine Hämaturie nachzuweisen. Bei zwei Patienten (Patient 11, 12) konnte eine Hämaturie Grad 4 nachgewiesen werden, bei drei Patienten (Patienten 4, 5, 11) Grad 3 und bei vier Patienten (Patienten 2, 6, 7, 10) Grad 1. Nach 6 Monaten war bei drei Patienten (Patienten 2, 3, 10) keine Hämaturie mehr nachweisbar, bei Patient 12 ist sie auf Grad 1 gesunken. Nach 12 Monaten war bei weiteren drei Patienten (Patienten 5, 6, 11) keine Hämaturie mehr

nachweisbar. Bei Patient 7 blieb die Hämaturie unverändert.

Die Änderungen im Verlauf nach der Rituximab Gabe sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Vor der ersten Rituximab Gabe war bei 11 von 12 GPA-Patienten eine Hämaturie nachweisbar (alle außer Patient 2). Bei zwei Patienten (Patienten 1, 5) konnte eine Hämaturie Grad 4 nachgewiesen werden, bei drei Patienten (7, 11, 12) Grad 3, bei einem Patienten Grad 2 (Patient 1) und bei fünf Patienten Grad 1. Nach 6 Monaten hatten sich bei vier Patienten die Werte normalisiert (Patienten 3, 4, 10, 12), bei weiteren vier Patienten sind sie gesunken (Patienten 5, 7, 8, 11) und bei zwei Patienten (Patienten 6, 9) blieb der Wert unverändert. Patient 1 war gestorben. Nach 12 Monaten war bei weiteren drei Patienten keine Hämaturie mehr nachweisbar (Patienten 6, 8, 9).

Die Änderungen im Verlauf nach der Rituximab Gabe sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 7: Hämaturie vor und 6, bzw. 12 Monate nach Rituximab-Therapie bei GPA und SLE (Grad 0-4)

Zeitpunkt (Monate)	SLE		M. Wegener	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite
0	1	0-4	1	0-4
6	0	0-3	0	0-2
12	0	0	0	0-1

### 3.2.8 Proteinurie

Eine Proteinurie (Normwert < 0,1 gProt/gKrea) fand sich vor Beginn der Rituximab Gabe bei 10 von 12 SLE-Patienten (Patienten 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12). Nach 6 Monaten ließ sich bei einem Patienten (Patient 3) keine Proteinurie mehr nachweisen, bei drei Patienten (Patienten 6, 10, 12) hatte die Proteinurie abgenommen, bei drei Patienten (Patienten 5, 7, 11) war eine Zunahme zu beobachten und bei Patient 9 blieb sie unverändert. Patient 7 zeigte nach 12 Monaten ein Abnahme der Proteinurie.

Die Änderungen im Verlauf nach der Rituximab Gabe sind den Abbildungen 34-35 und der Tabelle 7 zu entnehmen.

Eine Proteinurie (Normwert < 0,1 gProt/gKrea) war vor Beginn der Rituximab Gabe bei 11 von 12 GPA (alle außer Patient 11) vorhanden. Nach 6 Monaten ließ sich bei zwei Patienten (Patienten 3, 4) keine Proteinurie mehr nachweisen, bei vier Patienten (Patienten 6, 8, 10, 12) hatte die Proteinurie abgenommen.

Bei zwei Patienten (Patienten 5, 7, 11) ist sie gestiegen und bei einem Patienten (Patient 9) blieb sie unverändert. Bei Patient 11, bei dem initial keine Proteinurie nachgewiesen werden konnte, wurde nach 6 Monaten eine Proteinurie nachgewiesen. Patient 1 war gestorben und für Patient 2 lagen nicht ausreichend Daten vor.

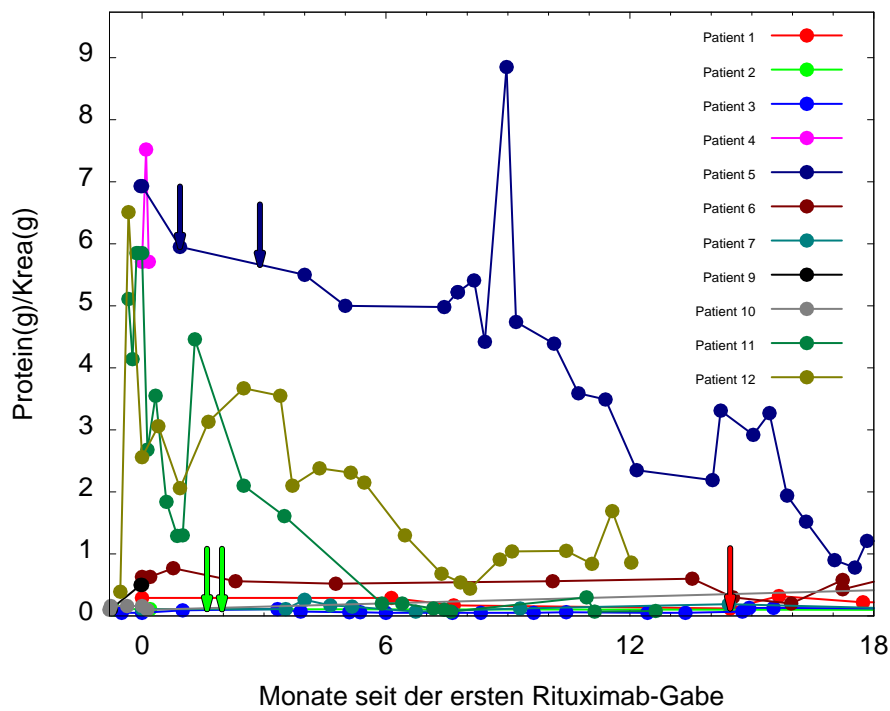


Abbildung 32: Entwicklung der Proteinurie bei SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab-Gabe. (1): Einzelwerte.



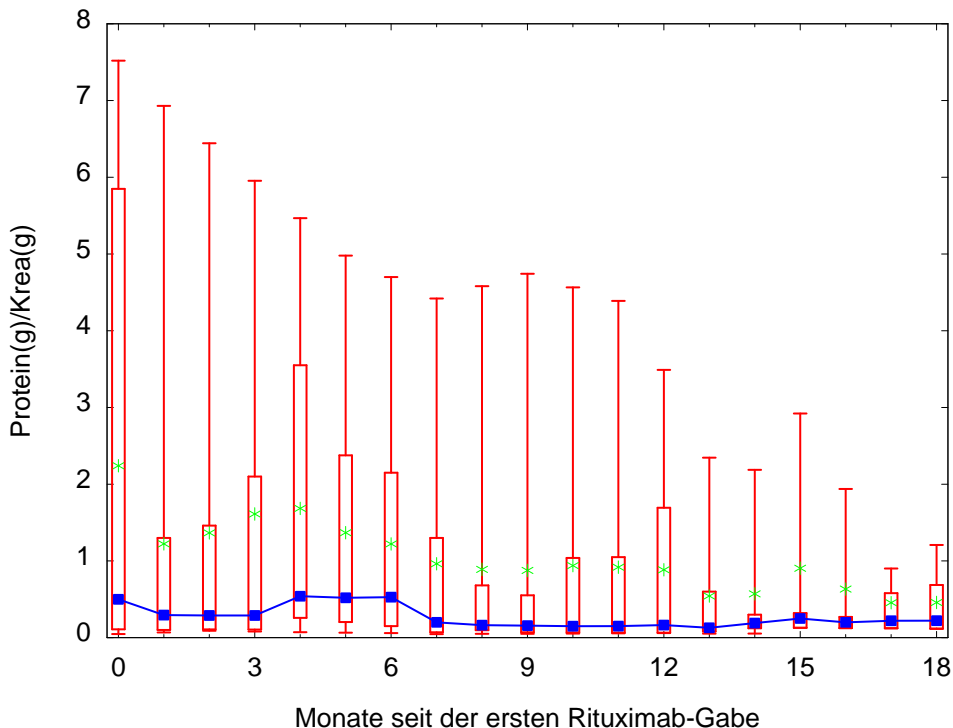


Abbildung 33: Entwicklung der Proteinurie bei SLE-Patienten nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

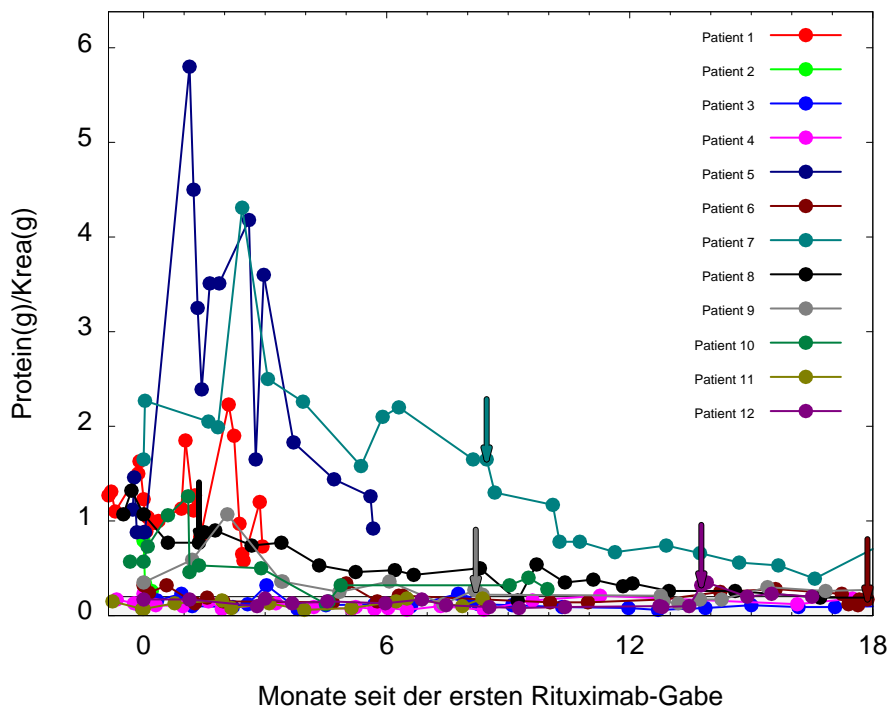


Abbildung 34: Entwicklung der Proteinurie bei GPA-Patienten nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab-Gabe. (1): Einzelwerte.

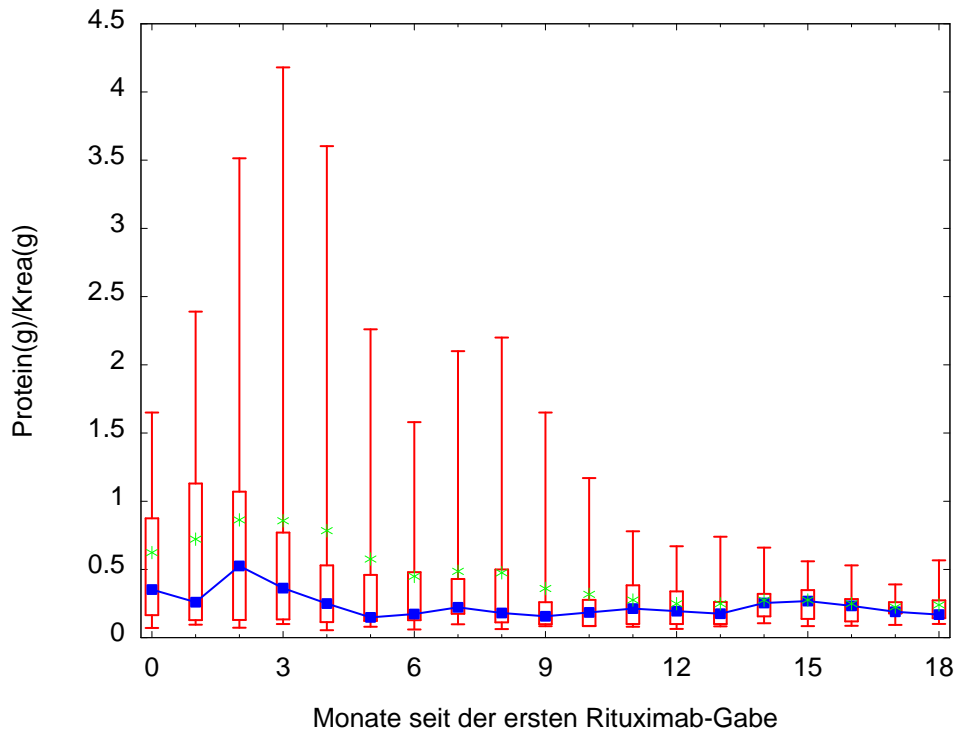


Abbildung 35: Entwicklung der Proteinurie bei GPA-Patienten nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

Tabelle 8: Proteinurie vor und 6, bzw. 12 Monate nach Rituximab-Therapie bei GPA und SLE

Zeitpunkt (Monate)	SLE		GPA	
	Median (gProt/gKrea)	Spannweite (gProt/gKrea)	Median (gProt/gKrea)	Spannweite (gProt/gKrea)
0	0.5	0.05-7.52	0.35	0.07-1.65
6	0.53	0.06-4.7	0.17	0.06-1.58
12	0.16	0.06-3.49	0.19	0.06-0.67
18	0.22	0.69-1.21	0.17	0.1-0.57

### 3.2.9 Medikamente

#### 3.2.9.1 Prednisolon

Eine Reduktion der Prednisolon-Dosierung wurde bei 10 von 12 der SLE-Patienten und bei 10 von 12 GPA-Patienten innerhalb von 6 Monaten beobachtet.

Die mediane Prednisolon-Dosierung bei den SLE-Patienten betrug zu Beginn der Rituximab-Therapie 25 mg/Tag (Spannweite 5-60 mg/d), nach 6 Monaten

10 mg/Tag (Spannweite 0-20 mg/d), nach 12 Monaten 5 mg/d (Spannweite 0-7.5 mg/d) und nach 18 Monaten 5 mg/d (Spannweite 0-50 mg/d).

Bei den GPA-Patienten betrug die mediane Dosierung zu Studienbeginn 40 mg/Tag (Spannweite 7,5-120 mg/Tag), nach 6 Monaten 7.5 mg/Tag (Spannweite 0-20 mg/Tag), nach 12 Monaten 5 mg/Tag (Spannweite 5-16 mg/Tag) und nach 18 Monaten 5 mg/Tag (Spannweite 5-40 mg/Tag).

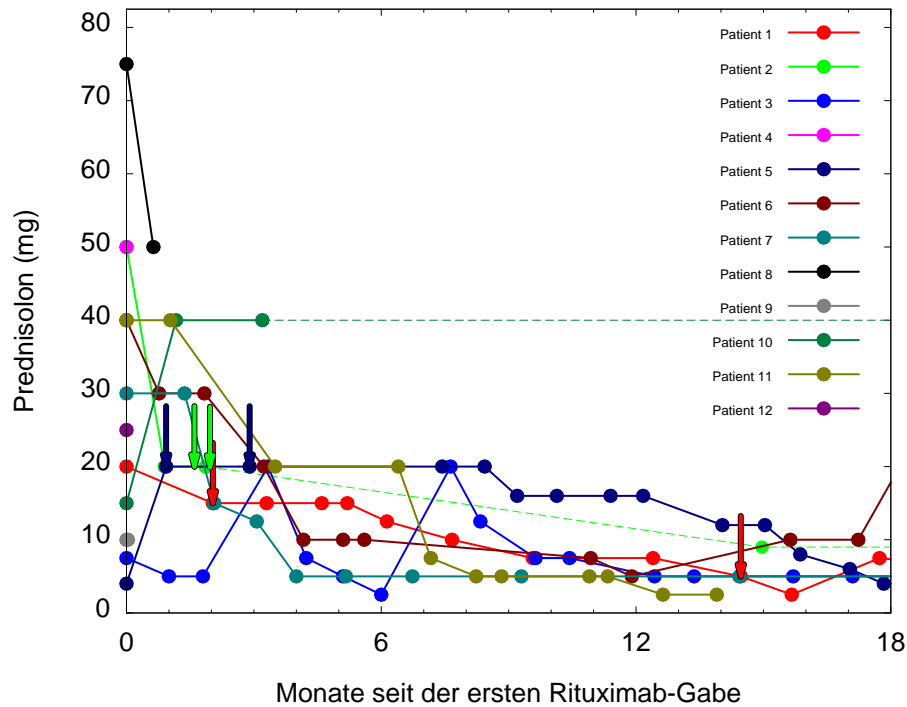


Abbildung 36: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei SLE nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab-Gabe. (1): Einzelwerte.

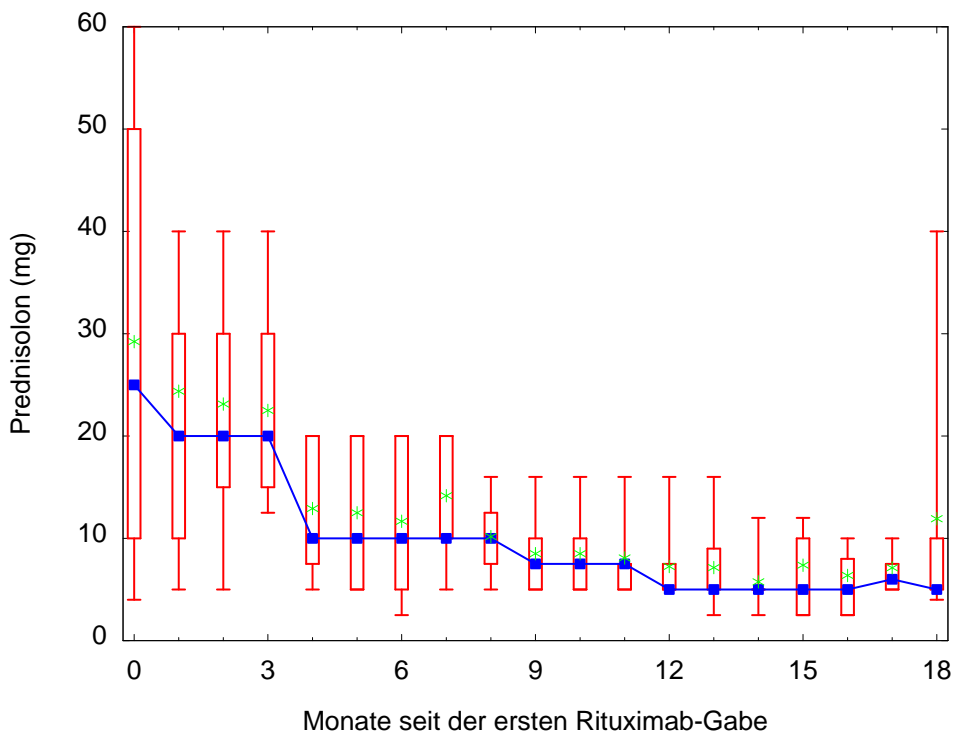


Abbildung 37: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei SLE nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

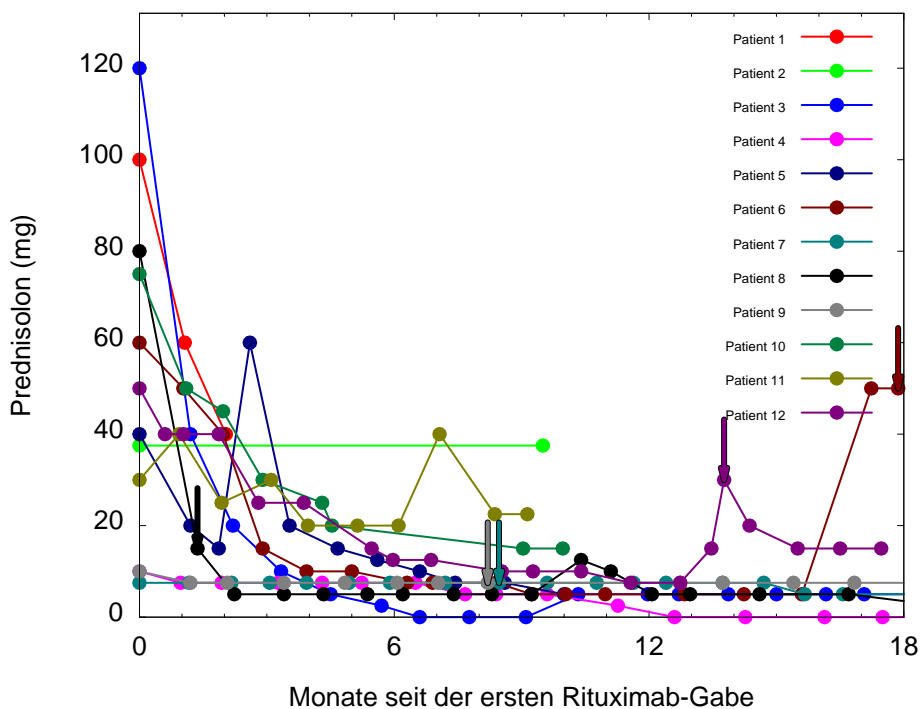


Abbildung 38: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei GPA nach Rituximab Gabe (1); dargestellt sind alle Einzelwerte der Patienten, wobei jedem Patienten eine Farbe zugeordnet ist. Die Pfeile markieren eine erneute Rituximab Gabe. (1): Einzelwerte.

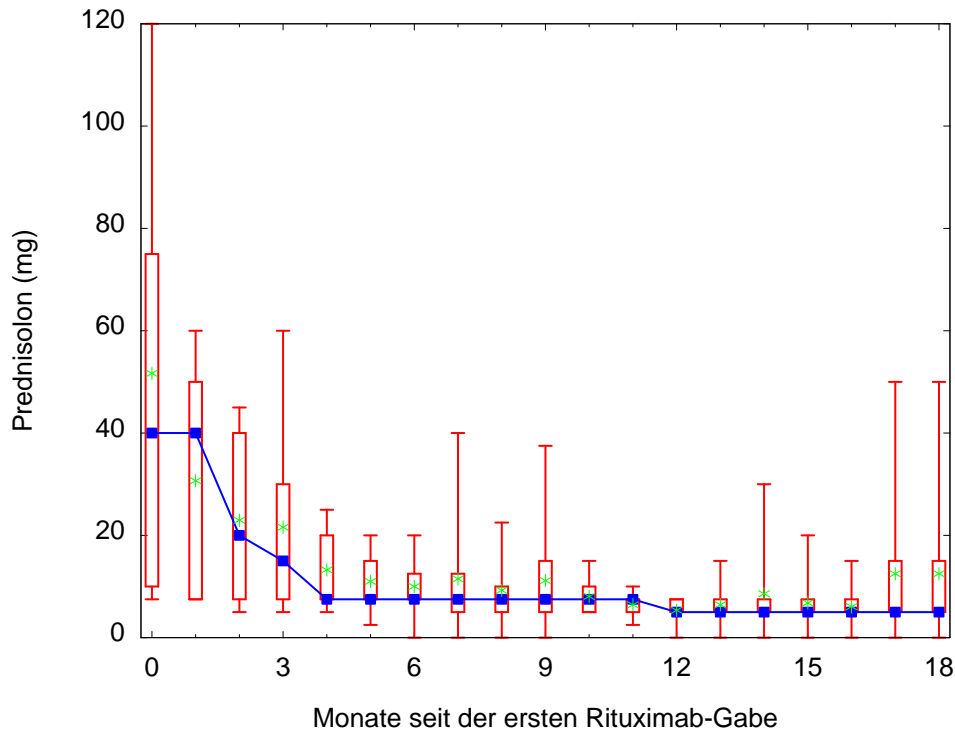


Abbildung 39: Entwicklung der Prednisolon-Dosis bei GPA nach Rituximab Gabe (2); dargestellt sind der Median (blauer Kasten), der Mittelwert (grüne Sternchen), die 25. und 75. Perzentile (roter Kasten) und das Minimum und Maximum (rote Striche). (2): Statistik.

### 3.2.9.2 Rituximab

Rituximab wurde sowohl in der Induktionstherapie als auch wiederholt in der Behandlung von Rezidiven eingesetzt. In einem Zeitraum von 48 Monaten wurde bei den SLE-Patienten und GPA-Patienten zusammen insgesamt 39mal Rituximab verabreicht.

Rezidive traten bei drei SLE-Patienten auf, die dreimal mit Rituximab behandelt wurden (Patienten 1, 2, 5).

Bei den GPA-Patienten traten bei 6 Patienten Rezidive auf, welche erneut mit Rituximab therapiert wurden: Drei Patienten (Patienten 5, 7, 12) wurden zweimal mit Rituximab behandelt und drei Patienten dreimal (Patienten 6, 8, 9).

Der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Rituximab Gabe bei den SLE-Patienten betrug 170 Tage, zwischen der zweiten und dritten Gabe 442 Tage. Bei den GPA-Patienten betrug der durchschnittliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Gabe 352 Tagen, zwischen der zweiten und dritten Gabe 672 Tage.

Die mediane Anzahl der hintereinander verabreichten Therapien mit Immunsuppressiva bei den SLE-Patienten lag vor Beginn der Rituximab-Therapie bei 2, bei den GPA-Patienten bei 3.

### 3.2.9.3 Mycophenolat Mofetil

Bei den SLE-Patienten erhielten 11 von 12 Patienten MMF als zusätzliche immunsuppressive Therapie. 4 der 11 Patienten mussten aufgrund auftretender Komplikationen die Therapie mit MMF beenden, 7 Patienten konnten die Therapie dauerhaft fortsetzen, wobei ein Patient aufgrund des Verdachts auf eine CMV-Infektion kurzfristig pausieren musste (siehe Tabelle 8).

11 von 12 GPA-Patienten erhielten als zusätzliche immunsuppressive Therapie MMF. 5 der 11 Patienten mussten wegen auftretender Komplikationen die Therapie mit MMF beenden, drei mussten die Therapie aufgrund passagerer Leukopenien unterbrechen und drei vertrugen die Therapie komplikationslos (siehe Tabelle 9).

## 3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Rituximab- und MMF-Therapie

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die während der Rituximab- und MMF-Therapie aufgetreten sind, werden für die SLE-Patienten in Tabelle 7 und für die GPA-Patienten in Tabelle 8 wiedergegeben. Patient 1 der GPA-Patienten starb an einer CMV-induzierten gastrointestinalen Blutung.

Tabelle 9: Unerwünschte Arzneimittelwirkung der Rituximab-/MMF-Therapie bei SLE-Patienten

Patient	Rituximab Gabe	Infusionsreaktionen	Komplikationen im Verlauf	MMF erhalten
1	1.	-	Mittelohr- u. Stirnhöhlenentzündung	+
	2.	-	HWI, HSV	+
	3.	-	HWI	+
2	1.	-	CMV, Exazerbation Erythem	+
	2.	-	-	+
	3.	-	-	+
3	1.	-	HWI, Leukopenien	+
4	1.	-	CMV	-
5	1.	-	-	+
	2.	Fieber, Schüttelfrost	Herpes labiales, HWI	-
	3.	-	-	-
6	1.	-	-	+
7	1.	-	HWI	+
8	1.	-	-	+
9	1.	-	-	+
10	1.	-	-	+
	2.	-	-	+
11	1.	-	CMV	+
12	1.	-	-	+

Tabelle 10: Unerwünschte Arzneimittelwirkung der Rituximab/MMF-Therapie bei den GPA-Patienten

Patient	Rituximab Gabe	Infusionsreaktionen	Komplikationen im Verlauf	MMF erhalten
1	1.	-	CMV, Panzytopenie	-
2	1.	-	Leukopenie, Infekt	+
3	1.	-	-	+
	2.	-	-	+
4	1.	Atemnot, Würgereiz	Keine	+
5	1.	-	schwerer Infekt: CMV, HSV	+
6	1.	-	CMV	+
	2.	-	-	+
	3.	-	-	+
7	1.	-	Diarrhoe, Infekt	+
	2.	-	-	+
8	1.	-	Leukopenien	+
	2.	-	-	+
	3.	-	-	+
9	1.	Schwindel, Übelkeit	-	Vor Rx-Gabe erhalten -> abgesetzt
	2.	-	-	-
	3.	-	-	-
10	1.	-	Infekt, Pneumonie	+
11	1.	-	-	+
12	1.	-	Leukopenien	+
	2.	-	-	+

## 3.4 Darstellung von Einzelverläufen

### 3.4.1 Fall 1: SLE-Patientin mit gutem Ansprechen auf Rituximab

#### 3.4.1.1 Patientin 1

Patientin 1 ist eine 22-jährige Frau, bei der 2001 die Diagnose eines Systemischen Lupus erythematoses gestellt wurde. Beteiligt waren das hämatologische System mit einer Anämie, einer Lymphopenie, erhöhtem BKS und erniedrigtem Komplementspiegel (C3 und C4). Die antinukleären Antikörper und die dsDNA-Antikörper waren erhöht. Im Jahr 2004 trat eine schubhafte Verschlechterung des SLE mit Arthralgien, Haut- (Schmetterlingserythem) und Nierenbeteiligung sowie Allgemeinsymptomen (Müdigkeit, geschwollene Lymphknoten) auf. In der Nierenbiopsie zeigte sich eine Lupusnephritis nach WHO Grad II. Auf die Therapie mit Azathioprin und Hydroxychloroquin sprach die Patientin nicht an. Eine Therapie mit Methotrexat musste aufgrund einer Unverträglichkeit abgebrochen werden. Aufgrund des Scheiterns vorheriger Therapieversuche und dem Fortschreiten der Erkrankung erfolgte 2004 die erste Verabreichung von Rituximab in Kombination mit MMF.

Die zweite Gabe von Rituximab erfolgte zwei Monate später aufgrund anhaltender Aktivitätszeichen (ANA und dsDNA anhaltend hoch, C3 und C4 erniedrigt). Im Verlauf kam es zu einer Abnahme des ECLAM-Wertes, welche sich aus der Beteiligung der Niere, des hämatologischen Systems, Arthralgien und der Haut ableiten ließ.

Nach 14 Monaten erlitt die Patientin einen erneuten Krankheitsschub und eine dritte Behandlung mit Rituximab erfolgte. Dabei standen eine Erhöhung der ANAs und ein livides palmares Erythem beidseits im Vordergrund. Des Weiteren war der Komplementspiegel C3 erniedrigt und die dsDNA leicht erhöht.

Nach 40 Monaten war eine deutliche Verbesserung nachzuweisen: Der ECLAM war auf 1 gesunken und setzt sich aus der Beteiligung der Niere und Haut zusammen. Bis auf die ANAs hatten sich alle Werte normalisiert (siehe Tabelle 11).



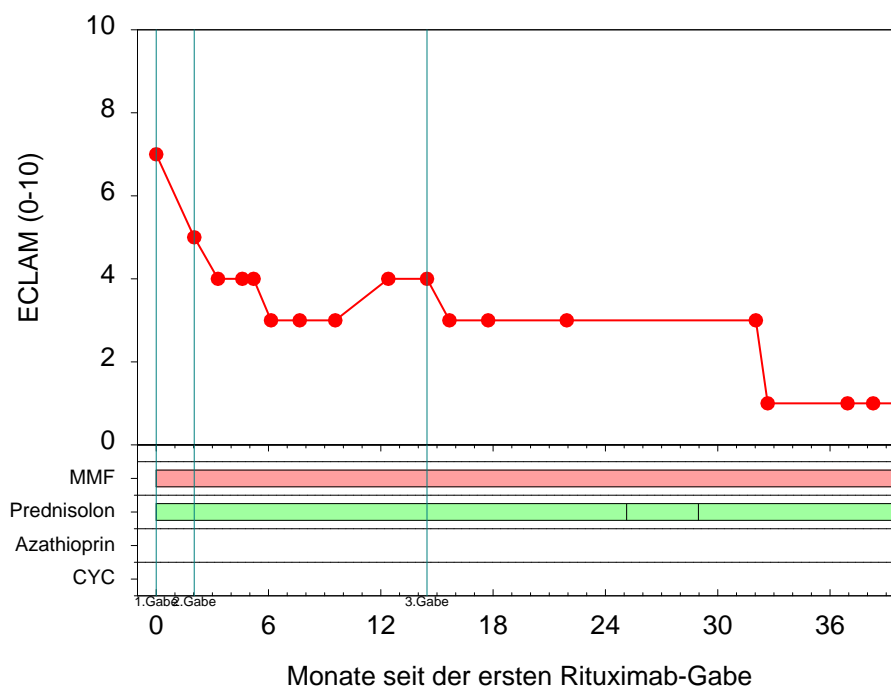


Abbildung 40: Entwicklung des ECLAM seit der 1. Rituximab Gabe bei Patientin 1; Patientin 1 erhielt eine 3-malige Gabe von Rituximab zum Zeitpunkt 0, nach 2 und 14 Monaten.

Tabelle 11: Veränderungen der Parameter im Verlauf der Rituximab-Therapie bei Patientin 1

Monate	ECLAM	BKS (< 20 mm/h)	ANA (< 1:120)	dsDNA (< 7 IU/ml)	Proteinurie (gProteinurie/gKreatinin)	Kreatinin (0,5-1,1 mg/dl)	C3 (90-180 mg/dl)	C4 (10-40 mg/dl)
0	7	48	1920	100.8	0.3	0.7	73	7
6	3	7	1920	19.7	0.29	0.9	79	12
12	4	8	3840	8.4	0.12	0.8	85	13
18	3	7	1920	9	0.11	0.9	111	18
24	3	7	960	6.6	0.23	0.82	119	22
30	3	6	960	2	0.1	0.89	115	23
36	1	18	960	6	0.21	0.98	112	20
42	1	2	960	2	0.18	0.96	97	20

### 3.4.2 Fall 2: GPA-Patient mit gutem Ansprechen auf Rituximab

#### 3.4.2.1 Patient 3

Patient 3 ist ein 62-jähriger Mann, bei dem 2005 die Diagnose einer GPA mit Niereninsuffizienz im Kreatinin-blinden Bereich, sowie einer Beteiligung des HNO-Traktes gestellt wurde. Aufgrund zunehmender Behinderung der Nasenatmung, erhöhter Aktivitätsparameter (ANCA, ANCA-PR3), erhöhter BKS und

des Nachweises eines aktiven Sedimentes erfolgte die erste Rituximab Gabe. Zeitgleich wurde die Therapie mit MMF begonnen. Es erfolgte nur eine partielle B-Zell-Depletion (CD 19: 2,1%, CD 20: 2,9%). Innerhalb von 12 Monaten war keine Aktivität mehr nachweisbar.

Nach 21 Monaten erfolgte eine zweite Rituximab Gabe aufgrund eines Hörverlustes auf dem rechten Ohr. Das Rezidiv war begleitet von einer vollständigen Repopulation der B-Zellen. Nach 30 Monaten seit der ersten Rituximab Gabe war keine Aktivität mehr nachweisbar, der Zustand war auch noch nach 40 Monaten stabil.

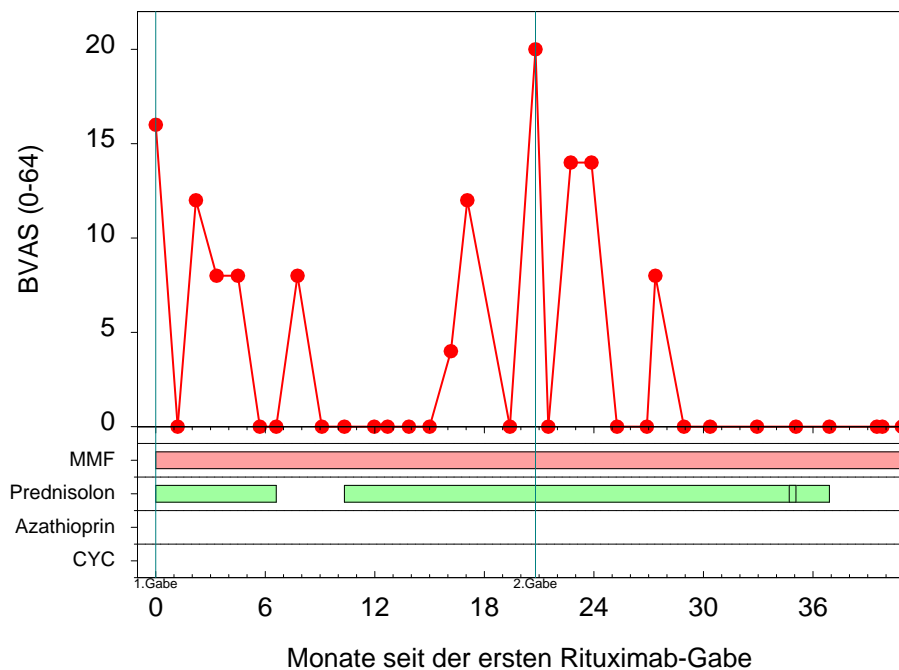


Abbildung 41: Entwicklung des BVAS nach der ersten Rituximab Gabe; Patient 3 erhielt eine zweimalige Gabe von Rituximab zum Zeitpunkt 0 und 21 Monate.

Tabelle 12: Veränderungen der Parameter nach Rituximab-Therapie bei Patient 3

Monate	BVAS	BKS (< 20 mm/h)	ANCA (< 1:8)	ANCA/PR3 (< 20 RE/ml)	Proteinurie (gProteinurie/gKreatinin)	Kreatinin (0,5-1,1 mg/dl)
0	16	46	32	76	0.16	1.22
6	0	8	< 1:8	8	0.12	1.37
12	0	6	< 1:8	8	0.08	1.19
18	0	12	1:16	8	0.09	1.37
24	6	12	1:8	51	0.15	1.18
30	0	4	1:8	8	0.09	1.26
36	0	11	1:8	8	0.11	1.21
42	0	15	1:8	8	0.08	1.31

### 3.4.3 Fall 3: Zögerliches Ansprechen der Therapie mit Rituximab bei SLE

#### 3.4.3.1 Patient 6

Patient 6 ist ein 40-jähriger Mann, der seit 1998 an einem SLE leidet. Im Vordergrund standen eine Beteiligung der Nieren und des hämatopoetischen Syndroms (erhöhte ANAs, erhöhte BKS und Anämie). Der Einsatz konventioneller Immunsuppressiva umfasste die Gabe von Cyclophosphamid sowie Antimalaria-Mittel.

Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Lungenbeteiligung im Rahmen des SLE erhielt er 2005 eine einmalige Gabe von Rituximab.

Im weiteren Verlauf kam es zu einer Abnahme des ECLAM, welcher sich aus der Beteiligung der Niere, Lunge und zeitweise durch das Auftreten von Allgemeinsymptomen zusammensetzte. Der Patientin erhielt MMF, musste dieses aber aufgrund einer Infektion mit CMV beenden. Nach 24 Monaten war der ECLAM von 6 auf 3 gesunken und setzte sich aus einer Beteiligung des hämatologischen Systems, der Niere und Lunge zusammen.

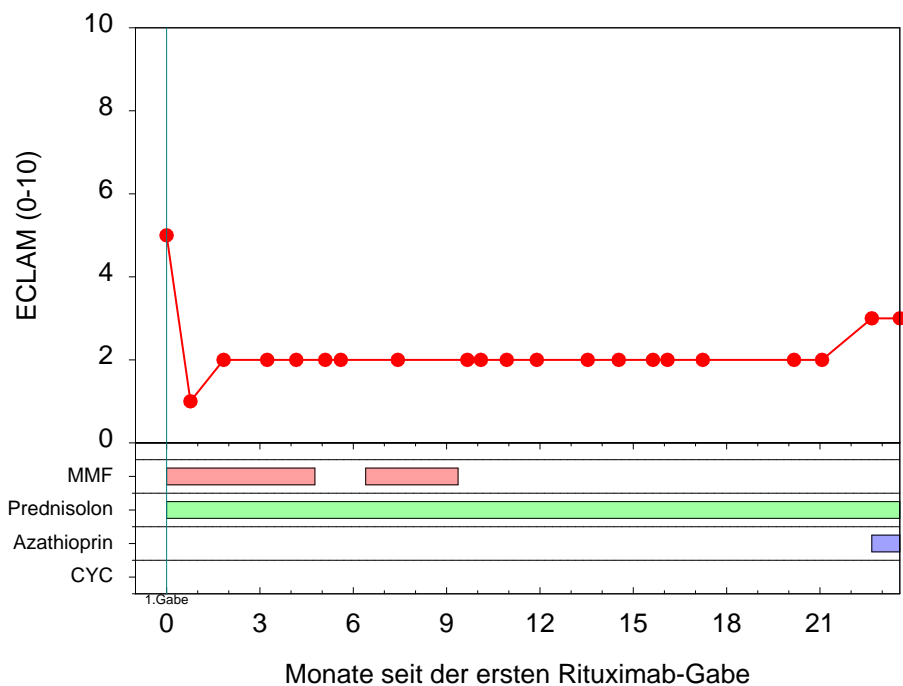


Abbildung 42: Entwicklung des ECLAM bei SLE-Patient 6

Tabelle 10: Veränderungen der Parameter nach Rituximab-Therapie bei Patient 6

Monate	ECLAM	BKS	dsDNA (IU/ml)	Proteinurie (gProteinurie/gKreatinin)	Kreatinin (mg/dl)	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)
0	5	11	2.0	0.63	1.1	41	3
6	2	12	11.2	0.52	1.0	59	3
12	2	9	2.0	0.56	1.39	58	3
18	2	19	11.2	0.58	1.19	52	3
24	3	12	2.0	0.53	1.02	56	3

### 3.4.4 Fall 4: Nichtansprechen der Therapie mit Rituximab bei GPA

#### 3.4.4.1 Patient 7

Patient 7 ist ein 54-jähriger Mann, bei dem 2002 die Erstdiagnose einer GPA gestellt wurde. Beteiligt waren die Niere mit terminaler Niereninsuffizienz bei fortgeschrittener Glomerulosklerose im Stadium der kompensierten Retention mit Zustand nach dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, sowie die Lunge mit Hämoptoen und Zustand nach respiratorischer Insuffizienz. Des Weiteren litt der Patient unter Arthralgien und Allgemeinsymptomen, sowie einer Anämie. Die BKS war erhöht.

Zu Beginn erfolgte eine Therapie mit Cyclophosphamid. Diese wurde aufgrund steigender ANCA's und Akanthozyten im Sediment sowie zunehmender Arthralgien im Sommer 2004 beendet.

Es erfolgte die erste Rituximab Gabe sowie eine Umstellung auf MMF. Eine Mittellappenpneumonie im Herbst 2004 führte zum Absetzen von MMF. Wegen zunehmender Arthralgien erfolgte die Therapie mit Azathioprin. Rezidivierende Leukopenien führten zu einer Dosisreduktion. Nach der ersten Rituximab Gabe kam es zu einer Abnahme des BVAS-Wertes, der im Bereich von 1-12 schwankte und sich aus der Beteiligung der Niere, Arthralgien und dem Auftreten von Allgemeinsymptomen zusammensetzte (Abb. 44).

Die zweite Rituximab Gabe erfolgte 8 Monate nach der 1. Gabe aufgrund des Anstieges des ANCA-Wertes und des Kreatinins sowie dem Auftreten von Allgemeinsymptomen. Der BVAS schwankte in den darauf folgenden Monaten im Bereich von 0-16 und setzte sich weiterhin aus den Parametern Niere, Arthralgien und Allgemeinsymptomen zusammen (Abb. 44). Die Retentionsparameter verschlechterten sich (Tab. 13).

Im Herbst 2008 wurde Azathioprin aufgrund steigender Kreatininwerte abgesetzt. Es erfolgte ein erneuter Therapieversuch mit MMF, welches kurze Zeit später wegen Diarrhoen abgesetzt werden musste und durch Cyclophosphamid ersetzt wurde.

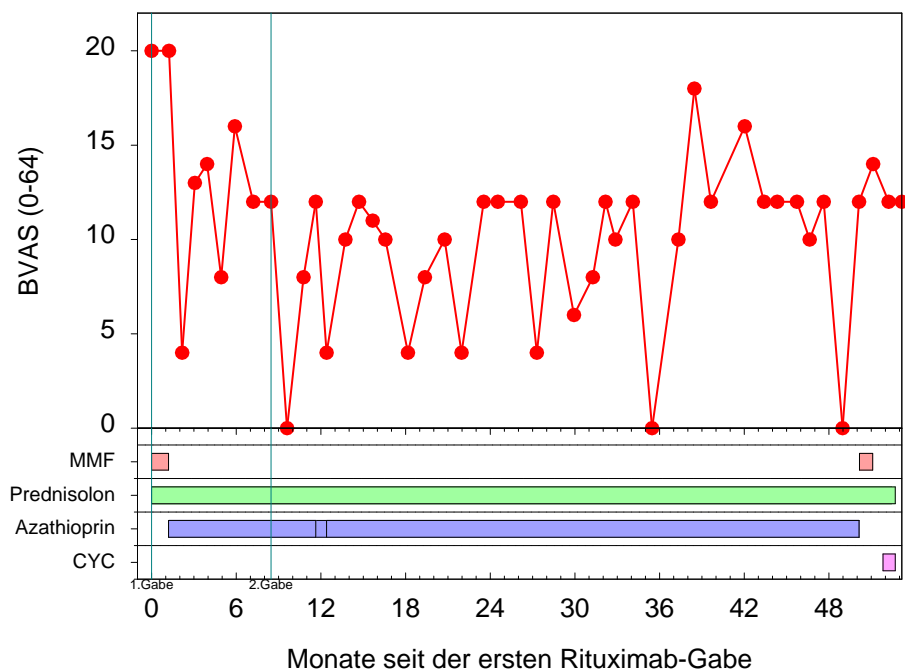


Abbildung 43: Verlauf des BVAS bei Patient 7;

die vertikalen Striche stellen die Rituximab Gaben dar; unter der Grafik ist die begleitende immunsuppressive Therapie aufgeführt.

Tabelle 13: Veränderungen der Parameter nach Rituximab-Therapie bei Patient 7

Monate	BVAS	BKS	ANCA (< 1:8)	ANCA/PR3 (< 20 RE/ml)	Proteinurie (gProteinurie/gKreatinin)	Kreatinin (mg/dl)
0	20	36	1:8	< 20	1.65	2.1
6	12	26	1:16	< 20	2.1	2.8
12	12	15	1:8	< 20	0.67	3.37
18	10	7	1:8	< 20	0.74	2.96
24	12	54	1:8	< 20	0.67	4.3
30	0	12	1:8	< 20	1.97	2.9
36	10	9	1:8	< 20	1.31	3.08
42	12	13	1:8	< 20	2.81	5.25

### 3.5 Darstellung von Langzeitverläufen

Als Langzeitverläufe wurde in beiden Patientengruppen ein Beobachtungszeitraum von mehr als 18 bis zu 49 Monaten definiert. Sowohl bei den SLE-Patienten als auch bei den Patienten mit GPA fielen jeweils 6 Patienten in diese Gruppe.

#### 3.5.1 Langzeitverläufe bei Patienten mit SLE

Tabelle 14: Daten der SLE-Patienten, die länger als 18 Monate beobachtet wurden

Patient	Gaben	Monate seit der 1. Rituximab Gabe	ECLAM	Krankheitsmanifestation
1	1	0	7	Häm, N, Ar, H, AS
	2	2	5	Häm, N, H, Ar
	3	14	4	Häm, N, H, Ar
	Endpunkt	40	1	N, H
2	1	0	8	Häm, N, Ar, H, My, ZNS
	2	2	7	Häm, N, Ar, H, My, ZNS
	3	32	8	Häm, N, Ar, H, My, ZNS
	Endpunkt	49	1	N, H
3	1	0	5	Häm, H, ZNS
	Endpunkt	29	2	H, ZNS
5	1	0	7	Häm, N, Ar, H
	2	1	4	Häm, N, H
	3	3	4	Häm, N, H
	Endpunkt	33	1	Häm, N
6	1	0	6	Häm, N, Lu, AS
	Endpunkt	24	3	Häm, N, Lu
7	1	0	8	N, Ar, H, ZNS, AS
	Endpunkt	20	4	N, Ar, H, ZNS

Abkürzungen: Ar, Arthritis; AS, Allgemeine Symptome; H, Haut; Häm, hämatologische Beteiligung; Lu, Lunge; My, Myositis; N, Nephritis; ZNS, Beteiligung des Zentralen Nervensystems

Tabelle 14 zeigt die Entwicklung der sechs SLE-Patienten, deren Daten länger als 18 Monate erfasst wurden. Bei allen 6 Patienten konnte eine Abnahme des ECLAMs und der Anzahl der beteiligten Organe beobachtet werden. Patienten

1 und 6 wurden in den Einzelverläufen näher beschrieben.

Bei Patientin 2 standen die Beteiligung der Niere und des ZNS im Vordergrund. Zum Endpunkt der Datenerfassung war der ECLAM von initial 8 vor der ersten Rituximab Gabe auf 1 nach 49 Monaten gesunken. Die Patientin litt zudem unter einer Borderline-Störung. Die Daten der Immunphänotypisierung lagen nur kurz nach der ersten Gabe und nach der zweiten und dritten Gabe vor: 6 Tage nach der ersten Gabe war schon eine partielle B-Zell-Depletion nachweisbar und nach der 2. und 3. Gabe war die B-Zell-Depletion vollständig.

Patientin 3 litt vor allem unter einer Beteiligung des ZNS bei Z. n. Sinusvenenthrombose. Der ECLAM verbesserte sich von 5 auf 2 nach 29 Monaten. Es lag keine Immunphänotypisierung vor.

Bei Patientin 5 stand die Beteiligung der Niere im Vordergrund (nephrotisches Syndrom bei membranöser Lupus-Glomerulonephritis) Der ECLAM sank im Behandlungsverlauf von 7 auf 1 nach 24 Monaten. Die Patientin begab sich nur in unregelmäßigen Abständen in unsere Behandlung und ließ sich auch in anderen Kliniken behandeln. Die Daten der Immunphänotypisierung lagen uns nicht vor.

Bei Patientin 7 war die Beteiligung des ZNS dominierend (Z. n. rezidivierenden zerebralen Ischämien links zerebellär und rechts okzipital). Der ECLAM sank von initial 8 auf 4 nach 20 Monaten. Die Daten der Immunphänotypisierung lagen nicht vor.



### 3.5.2 Langzeitverläufe bei Patienten mit GPA

Tabelle 15: Daten der GPA-Patienten, die länger als 18 Monate beobachtet wurden

Patient	Gaben	Monate seit der 1. Rituximab Gabe	BVAS	Krankheitsmanifestation
3	1	0	16	N, HNO
	2	21	20	N, HNO
	Endpunkt	41	0	Keine
4	1	0	27	N, Lu, PNS, HNO, Ar, AS, Häm
	Endpunkt	35	0	Keine
6	1	0	21	N, Lu, A, AS, HNO, Häm
	2	17	8	H, Lu
	3	32	14	Lu, N
	Endpunkt	36	4	Lu
7	1	0	20	N, Lu, HNO, ZNS, AS, Ar, Häm
	2	9	12	N
	Endpunkt	42	12	N
8	1	0	28	N, Lu, HNO, ZNS, H, SH, AS, Häm
	2	1	4	N
	3	31	12	N
	Endpunkt	44	4	N (kein Anhalt für Aktivität)
9	1	0	25	N, Lu, Ar, AS, HNO, Häm
	2	8	21	N, ZNS
	3	30	19	N, GIT, ZNS
	Endpunkt	48	0	Keine

Abkürzungen: A, Auge; Ar, Arthritis; AS, Allgemeine Symptome; GIT, gastrointestinale Beteiligung; H, Hautmanifestationen; Häm, Hämatologische Beteiligung; HNO, Hals-Nasen-Ohren-Beteiligung; Lu, Lunge; N, Nephritis; PNS, Peripheres Nervensystem; SH: Schleimhäute; ZNS, Zentrales Nervensystem

Tabelle 15 zeigt die Entwicklung der sechs GPA-Patienten, deren Daten länger als 18 Monate erfasst wurden. Bei allen 6 Patienten konnte eine Abnahme des BVAS und der Anzahl der beteiligten Organe beobachtet werden. Bei drei Patienten war zum Endpunkt der Datenerfassung keine Aktivität mehr nachweisbar. Patient 3 und 7 wurden in den Einzelverläufen näher beschrieben. Bei Patient 4 betrafen die Hauptmanifestationen die Niere (Z. n. akutem Nierenversagen, 5x Hämodialyse und chronischer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention) sowie die Lunge (Z. n. schwerer pulmonaler Beteiligung mit Z. n. beatmungspflichtiger Lungenblutung). Nach der Rituximab Gabe kam es zu einer vollständigen B-Zell-Depletion. Der BVAS sank von 27 auf 0 nach 35 Monaten.

Patient 6 litt vor allem an einer Beteiligung der Niere (Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention) sowie der Lunge. Nach der Rituximab Gabe kam es jeweils zur kompletten B-Zell-Depletion. Der BVAS sank nach 6 Monaten von 21 auf 4.

Bei Patient 8 stand die Beteiligung der Niere (Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention) und des HNO-Traktes im Vordergrund. Nach der ersten Rituximab Gabe kam es zu keiner vollständigen B-Zell-Depletion, nach der zweiten und dritten Rituximab Gabe kam es zu einer vollständigen B-Zell-Depletion. Nach der zweiten Gabe kam es zur Repopulation der B-Zellen nach 26 Monaten. Der BVAS sank von initial 28 auf 4 nach 44 Monaten.

Bei Patient 9 stand die Lungen- und Nierenbeteiligung (Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention) im Vordergrund. Der BVAS sank nach 48 Monaten von 25 auf 0. Die Daten einer Immunphänotypisierung lagen nicht vor.

## 4 Diskussion

Nach wie vor besteht ein relevanter Bedarf für eine sichere und effiziente Therapie bei schwer verlaufendem SLE und GPA. Wir untersuchten die Effektivität der Therapie mit Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen das CD 20-Molekül auf B-Lymphozyten, das in Kombination mit MMF bei Patienten mit SLE und GPA mit refraktärem Krankheitsverlauf sowie schwerer Organbeteiligung eingesetzt wurde. Rituximab erwies sich in der Kombination mit MMF als effektive Therapie bei schwer verlaufenden SLE und GPA.

### 4.1 Klinische Effektivität

Die Krankheitsaktivität nahm in beiden Patientenkollektiven deutlich ab:

Der Einsatz von Rituximab führte bei allen SLE-Patienten zu einer signifikanten Abnahme des ECLAM, jedoch erreichte kein Patient eine Vollremission. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Sfikakis et al. 2005, Smith et al. 2006).

Die bleibende Restaktivität betraf vor allem die Niere: wie in den meisten anderen Studien kam es zur Teilremission. Die Patienten mit Lupusnephritis erreichten zumindest einen partiellen Benefit (Sfikakis et al. 2005, Gunnarson et al. 2007, Vigna Perez et al. 2006, Boletis et al. 2009, Rovin et al. 2012).

Die Therapie der Lupusnephritis wurde in unterschiedlichen Studien untersucht, mit dem Ziel, die Cyclophosphamid-Dosis zu senken oder einer Therapie mit Cyclophosphamid vorzubeugen. Jedoch wurden in den letzten 60 Jahren für die Therapie des SLE nur Aspirin, Prednisolon und Hydroxychloroquin zugelassen (Lightstone 2012). Dies zeigt, wie schwierig und therapierefraktär die Behandlung der Lupusnephritis ist und wie schwierig es ist, Therapieerfolge zu messen.

Weitere refraktäre Organmanifestationen in unserem Patientengut betrafen die Haut, Lunge, ZNS und Arthralgien. Diese Ergebnisse sind konträr zu Looney et al., der das beste Ansprechen im muskuloskeletalen und dermatologischen System beobachtet hatte (Looney et al. 2004). Diese Studie war eine Phase I/II Dosis-Eskalations-Studie, welche Rituximab bei SLE in drei verschiedenen Therapieregimes zur begleitenden immunsuppressiven Therapie hinzufügte (niedrig dosiert als eine einmalige Infusion von 100 mg/m<sup>2</sup>, in einer mittleren Dosierung von 1 x 375 mg/m<sup>2</sup> und hochdosiert als vier Infusionen in wöchentlichen Abstand in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup>).

In der Studie von Li et al. wurde untersucht, ob die Kombination von Rituximab und Cyclophosphamid effektiver ist als die Rituximab-Therapie allein (Li et al. 2009). Hierfür wurden 19 Patienten randomisiert. Die Rituximab-Gruppe erhielt 1000 mg Rituximab zusammen mit intravenös und oral verabreichten Glukokortikoiden. Die zweite Gruppe mit der Kombination aus Rituximab und Cyclophosphamid erhielt 1000 mg Rituximab, gefolgt von 750 mg Cyclophosphamid zusammen mit intravenös und anschließend oral verabreichten Glukokortikoiden. Nach 48 Wochen zeigte sich die Therapie mit Rituximab als erfolgreich. Die zusätzliche Therapie mit Cyclophosphamid brachte weder weitere Verbesserungen in klinischen und labortechnischen Parametern noch in Nierenbiopsien oder der Dauer der B-Zell-Depletion (Li et al. 2009).

Das schlechte Abschneiden von Rituximab in der EXPLORER-Studie (siehe 1.4.1.7) könnte am strengen Studiendesign/-protokoll liegen, da das Auftreten eines neuen BILAG B Scores als Scheitern der Behandlung gewertet wurde. Das heißt, dass ein relativ mildes, kurz anhaltendes Rezidiv ausreicht, um als Therapieversager bewertet zu werden (Merrill et al. 2010). Der größte Benefit wurde in beiden Gruppen in den ersten 28 Tagen unter einer Prednisolon-Stoßtherapie erreicht, wobei die begleitende immunsuppressive Therapie die Remission aufrechterhalten konnte und die additive Therapie mit Rituximab keine weiteren Verbesserungen brachte. Das Studienversagen wäre so eher auf das Studiendesign zurückzuführen als auf die Ineffektivität von Rituximab. Rituximab in Kombination mit MTX brachte den Patienten einen zusätzlichen Benefit (Merrill et al. 2010, Looney et al 2010), so dass in weiteren Studien untersucht werden sollte, ob eines der Immunsuppressiva in Kombination mit Rituximab den anderen überlegen ist. Grund für das schlechte Abschneiden könnte darüber hinaus die begrenzte Beobachtungszeit von 52 Wochen sein: In einer post-hoc-Analyse (ACR 2009) fanden sich unter Rituximab weniger BILAG A Schübe (Merrill et al. 2010). Merrill et al. konnte allerdings zeigen, dass bei Afro-Amerikanern/Hispanics Rituximab bei Patienten mit mäßig-starkem SLE wirksamer als das Placebo war (Merrill et al. 2010).

Auch die Ergebnisse der LUNAR-Studie (siehe 1.4.7) waren enttäuschend, jedoch konnten vermehrt Teilremissionen unter Rituximab-Therapie nachgewiesen werden, wobei die Studie nur darauf ausgelegt war, den Unterschied bezüglich kompletter und nicht nur Teilremissionen zu erfassen. Zudem wurden Patienten mit therapierefraktären Verläufen ausgeschlossen, deren Therapie mit Rituximab sich in anderen Studien als erfolgreich erwiesen hat (Smith et al. 2006). Der Hauptunterschied zu diesen Studien ist jedoch, dass LUNAR eine randomisierte, kontrollierte Studie war (Rovin et al. 2012).

Rituximab zeigte sich sowohl in der Induktionsbehandlung als auch in der Rezidivbehandlung von Patienten mit GPA erfolgreich:

Der Einsatz von Rituximab führte beim Großteil unserer GPA-Patienten mit therapierefraktären Verlauf zu einer deutlichen Abnahme der Krankheitsaktivität: In 88% der Fälle war nach 6 Monaten keine Aktivität mehr nachweisbar und bei den restlichen 12% kam es zu einer Abnahme des BVAS. Dies deckt sich mit der Erfolgsrate von 80-90% von bisher durchgeführten Studien (Smith et al. 2006, Walsh et al. 2007, Keogh et al. 2006, Keogh et al. 2005, Stasi et al. 2006, Stone et al. 2010, Jones et al. 2010, Lovric et al. 2009, Holle et al. 2011) und lässt auf ein gutes Ansprechen der GPA-Patienten auf die Therapie mit Rituximab schließen. In refraktären und rezidivierenden Verläufen zeigte sich Rituximab der Standardtherapie sogar überlegen (Stone et al. 2010, Jones et al. 2010). Um die Effekte der Rituximab-Therapie in der RITUXIVAS-Studie (siehe 1.4.1.8) richtig bewerten zu können, wäre eine längere Beobachtungszeit (> 12 Monate) nötig. Zudem wurden ältere Menschen mit einbezogen, die starke Prädiktoren für ein Nicht-Ansprechen (Tod) sind (Booth et al. 2003).

Die Restaktivität bei zwei Patienten mit GPA (Patienten 6,7) in unserer Analyse lässt sich auf Folgendes zurückführen:

Bei Patientin 6 stand die Beteiligung der Lunge mit Granulomen im Vordergrund. Sowohl die Induktionstherapie als auch die Rezidivbehandlung waren erfolgreich und zeigten eine (Teil)-Remission. Allerdings kam es zweimal zu Rezidiven. Aries et al berichtete, dass nur 3 von 8 Patienten mit Granulomen auf die Therapie mit Rituximab ansprachen (Aries et al. 2006) Ebenso kam es zu einem Nicht-Ansprechen eines Patienten mit retroorbitalen Granulomen bei Jones et al. (Jones et al. 2010). Allerdings war in dieser Studie die Therapie bei einem Großteil der mit Rituximab behandelten Patienten mit Granulomen effektiv (Jones et al. 2009). Lovric et al. berichtet ebenso über ein Nicht-Ansprechen eines Patienten mit Granulomen (Lovric et al. 2009) und auch Holle et al. berichtet über ein Nicht-Ansprechen/Fortschreiten der Erkrankung aufgrund granulomatöser Manifestationen, v.a. retroorbital (Holle et al. 2012). Jedoch war eine eindeutige Differenzierung zwischen Narbengewebe und Granulom nicht möglich. Bildgebende Verfahren sollten dabei helfen, zwischen Narbe und aktiver Entzündung zu differenzieren (Lovric et al. 2009).

Die Rezidive in unserem Patientengut waren jedes Mal mit einer Repopularisation der B-Zellen verbunden. Dies lässt vermuten, dass Granulome der Rituximab-Therapie schwerer zugänglich sind und spricht für die Chronizität und Refraktärität der Erkrankung in diesem Patientengut (Smith et al. 2006). Aries et

al. vermutet, dass der granulomatösen Beteiligung eine andere Pathogenetik zugrunde liegt als bei vaskulitischen Manifestationen (Aries et al. 2006).

Bei Patient 7 lag eine präterminale/ terminale Niereninsuffizienz bei fortgeschrittener Glomerulosklerose im Sinne einer End-stage-Niere vor. Diese Schäden waren irreversibel. Rituximab zeigte sich als wirksam, um die Krankheit in ihrem Fortschreiten aufzuhalten, irreparable Schäden sind unter Rituximab-Therapie aber auch nicht rückgängig zu machen. Zudem bewirkt im BVAS bereits eine minimale Erhöhung im Kreatininwert eine Verschlechterung im BVAS, obwohl bei dem Patienten klinisch kein Hinweis für eine erneute Aktivität vorlag.

Rezidive traten auf, aber die Rezidivbehandlung mit Rituximab erwies sich wie in anderen Studien (Stasi et al. 2006, Jones et al. 2010) als erfolgreich: Bei allen Patienten, außer Patient 7, führte die erneute Rituximab Gabe zu einer vollständigen Remission. Bei Patient 7 kam es zu einer Teilremission aufgrund der irreversiblen Schäden der Niere bei Glomerulosklerose. Auch Holle et al. berichtet über eine hohe Rezidivrate mit gutem Ansprechen (Holle et al. 2011).

Rhee et al. setzte Rituximab erfolgreich als Erhaltungstherapie bei ANCA-positiven Vaskulitiden ein. Kritikpunkt hierbei war jedoch die Länge des Beobachtungszeitraumes sowie die niedrige Krankheitsaktivität der Patienten im Vergleich zu anderen Studien (Rhee et al. 2010). Stasi et al. hingegen hält Rituximab als Erhaltungstherapie nicht für empfehlenswert. In seiner prospektiven Studie untersuchte er die Langzeiteffekte von Rituximab in Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis, die refraktär zur konventionellen Therapie waren oder zwei oder mehr Rezidive hatten. Er befand Rituximab als effektive und sichere Therapie für Patienten mit ANCA-positiven Vaskulitiden. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab hielt er nicht für erforderlich, da Rituximab in der Rezidivbehandlung schnell und effektiv ist, so dass eine Erhaltungstherapie trotz niedrigerer Komplikationsraten vermieden werden sollte (Stasi et al. 2006), nicht zuletzt weil das Langzeitnebenwirkungsprofil von Rituximab noch nicht bekannt ist (Lovic et al 2009).

Calich et al. untersuchte in seiner retrospektiven Studie die Effektivität und Sicherheit von Rituximab in Kombination mit Glukokortikoiden als Induktions- und Erhaltungstherapie bei 66 GPA-Patienten (Calich et al. 2014). Die Dosierung in der Induktionsphase wurde an den Schweregrad der Erkrankung angepasst (92,4% erhielten Rituximab im Lymphomschema und 7,6% im RA-Schema). Nach 6 Monaten erreichten 78,8% dieser Patienten eine partielle oder komplette Remission. Dies entspricht trotz niedrigerer Dosierung der Glukokortikoide (32.8 +/- 23.4 mg/Tag) gleichen Remissionsraten wie in den Studien von Jones et al. (76%) und Stone et al. (64%) (Jones et al. 2010, Stone et al. 2010).

Auch die Erhaltungstherapie mit niedrig dosiertem Rituximab über 18 Monate (375 mg/m<sup>2</sup> oder 500 mg alle 6 Monate) erwies sich als sicher und effektiv mit 11,2 Rezidiven/100 Patientenjahren (Calich et al. 2014). Da die meisten Rezidive erst nach zwei Jahren entstehen, stellt sich die Frage, ob Rituximab als Erhaltungstherapie über einen längeren Zeitraum (> 18 Monate) verabreicht werden sollte, um zu einem späteren Zeitpunkt auftretende Rezidive zu verhindern (Calich et al. 2014).

Aufgrund der Aggressivität der Erkrankung wurde Cortison bei jedem Rituximab-Zyklus initial als Stoßtherapie verabreicht um die Erkrankung frühzeitig unter Kontrolle zu bekommen und allergische Nebenwirkungen auf Rituximab zu reduzieren. Das sofortige klinische Ansprechen der Patienten kann zum Großteil auch auf die hohe Prednisolondosis zu Beginn der Therapie zurückgeführt werden (Keogh et al. 2006). Da es aber zu einer anhaltenden Remission kam, ist es unwahrscheinlich, dass bei ausschleichender Dosierung Cortison der Langzeit-Therapieerfolg zugeschrieben werden kann (Jones et al. 2010).

Bei Patient 5 mit ZNS-Beteiligung kam es nach Rituximab Gabe zu einem erneuten Rezidiv bezüglich der ZNS-Beteiligung, so dass der Patient Cyclophosphamid erhielt. Rituximab ist bei zerebraler Beteiligung sehr gut wirksam (Tokunaga et al. 2007). Allerdings hat Rituximab ein großes molekulares Gewicht und kann somit die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren. Tokunaga et al. kam zu dem Ergebnis, dass Rituximab B-Zellen mit funktionellen Molekülen eliminieren und durch eine Downregulation kostimulatorischer Moleküle die Interaktion zwischen diesen Zellen und T-Zellen inhibieren kann und vielleicht ebenso durch die Reduktion der Produktion von bestimmten Zytokinen und Komplementaktivierung. Diese Mechanismen könnten die Verbesserungen der ZNS-Beteiligung unter Rituximab erklären (Tokunaga et al. 2007). Eine Wirkung von Rituximab bei zerebraler Vaskulitis wäre somit nur bei entzündlichen Prozessen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke möglich. Daher könnte bei diesem Patienten die ZNS-Symptomatik nicht auf eine zerebrale Vaskulitis bei GPA, sondern auf eine hypertensive Enzephalopathie zurückzuführen sein. Ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Rituximab zeigte Patient 5 jedoch im Bereich der Niere (Normalisierung Kreatinin, Reduktion Proteinurie, Abnahme aktives Sediment) und Lunge. Allerdings waren diese Veränderungen zum Teil erst im Langzeitverlauf zu sehen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung ist die Differenzialdiagnostik häufig schwierig und deswegen kann der BVAS auch verzerrt sein.

In unserem Patientengut zeigten die Patienten, die MMF vertrugen, eine anhaltende Remission und somit verbesserte Krankheitskontrolle, bei zuvor refraktärem Verlauf. Besonders erfolgsversprechend im Remissionserhalt waren die Parameter vollständige B-Zell-Depletion und MMF-Therapie.

Diesen erfolgreichen Einsatz von MMF in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei SLE wurde durch zahlreiche Studien belegt:

MMF hat sich bei Patienten mit SLE/Lupusnephritis in der Induktionstherapie (Chan et al. 2005, Ginzler et al. 2005, Cross et al. 2005, Kingdon et al. 2001, Hu et al. 2002, Ong et al. 2005, Flores-Suarez et al. 2006) als auch in der remissionserhaltenden Therapie (Contreras et al. 2004, Chan et al. 2005) bewährt.

Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse bezüglich der Effektivität von MMF in der Rezidivprävention von ANCA-positiven Vaskulitiden konträr: MMF hat sich als Induktionstherapie (Hu et al. 2008) und zum Remissionserhalt bei ANCA-positiven Vaskulitiden bewährt (Langford et al. 2004, Nowack et al. 1999, Iatrou et al. 2009, Kazderova et al. 2008), jedoch zeigte sich MMF in anderen Studien weniger effektiv als Azathioprin zum Remissionserhalt bei ANCA-positiven Vaskulitiden (Hiemstra et al. 2010, Koukoulaki et al. 2006). Obwohl die gleiche Dosierung eingesetzt wurde (2000 mg/d), welche bei anderen Autoimmunerkrankungen (Chan et al. 2005) zur Anwendung kommt, könnte für die Therapie ANCA-positiver Vaskulitiden eine höhere Dosierung notwendig sein (Hiemstra et al. 2010). Silva et al. erhöhte bei Nichtansprechen auf 3000 mg/d (Silva et al. 2010). Es bleibt jedoch zu klären, ob dadurch nicht ein erhöhtes Risiko an UAW auf Kosten weniger Effizienz eingegangen wird (Hiemstra et al. 2010).

## **4.2 Klinisches Ansprechen**

### **4.2.1 Immunologie**

Ein gutes klinisches Ansprechen auf die Rituximab-Therapie spiegelt sich in einem Abnehmen im anti-dsDNA-Titer, sowie einem Anstieg des Komplementspiegel C3 wieder (Tokunaga et al. 2006, Sfikakis et al. 2005, Leandro et al. 2005, Cambridge et al. 2006). Rituximab hat jedoch keinen einheitlichen Effekt auf die dsDNA-Antikörper: Zu einer signifikanten Reduktion kam es bei Sfikakis et al. und Leandro et al., ansonsten war die Reduktion aber nicht signifikant (Sfikakis et al. 2005, Vigna-Perez et al. 2006, Leandro et al. 2005, Smith et al. 2006). In der EXPLORER-Studie kam es zu einem Abfall der dsDNA und einem Anstieg des Komplementspiegels (C3 und C4), wohingegen es zu keiner eindeutigen Änderung des ANA-Titers kam. Diese Ergebnisse sind mit unseren Ergebnissen übereinstimmend.

Auf lange Sicht könnte das gute serologische Ansprechen ein Benefit sein, da serologisch aktive, aber klinisch stumme SLE Patienten ein höheres Risiko haben, ein Rezidiv zu erleiden (Ng et al. 2006).



Die Auswirkungen auf den ANCA-Titer werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben: Es gibt Studien, in denen bei 60-80% der Patienten die ANCAs unter die Nachweisgrenze gesunken sind (Smith et al. 2006, Keogh et al. 2006, Keogh et al. 2005, Stasi et al. 2006), wohingegen keine signifikanten Änderungen trotz B-Zell-Depletion bei Eriksson et al. und Aries et al. nachgewiesen werden konnten (Eriksson et al. 2005, Aries et al. 2006). Bei unseren GPA-Patienten kam es bei allen zu einer Reduktion der ANCA, bei 45% zu einer Normalisierung bzw. ein Abfall in den grenzwertig positiven Bereich.

Stone et al. berichtet über einen größeren PR3-Verlust unter Rituximab als unter Cyclophosphamid, was seine Ursache in einer unterschiedlichen Modulation der PR3-produzierenden Zellen haben könnte. Zudem geht eine Senkung der ANCA-PR3 mit einer Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit einher (Stone et al. 2010). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen: Bei allen Patienten war eine Remission verbunden mit einem Sinken/einer Normalisierung von ANCA, ANCA-PR3, Reduktion des BVAS sowie einer B-Zell-Depletion. Ein Rezidiv war mit einer Erhöhung des ANCA und PR3-Titer verbunden und einer Repopulation oder nur Teil-B-Zell-Depletion nach der ersten Rituximab Gabe. Bei Patientin 9 kam es nur zu einer zögerlichen Reduktion des ANCA-Wertes und PR3-Titers; die Immunphänotypisierung lag uns nicht vor. Holle et al. berichtet jedoch über keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des ANCA-Titers zum Zeitpunkt der Remission und Auftreten eines Rezidivs (Holle et al. 2012).

#### **4.2.2 Humorale Entzündungsparameter**

Bei den SLE-Patienten war bei allen, bei denen die BKS initial erhöht war, nach der Rituximab Gabe eine Normalisierung (33%) bzw. Senkung (66%) der BKS zu beobachten, der CRP-Wert hatte sich bei 80% normalisiert.

Die BKS sank (27%) bzw. normalisierte (64%) sich beim Großteil der GPA-Patienten. Nach Rituximab Gabe kam es bei diesen Patienten in 50% der Fälle zu einer Senkung/Normalisierung des CRP-Wertes, wie dies z.B. auch bei Holle et al. nach Rituximab-Therapie zu einer signifikanten CRP-Senkung kam (Holle et al. 2012). Rezidive waren begleitet von einer BKS-Erhöhung, das CRP war bei Krankheitsaktivität nur teilweise erhöht.

Anzumerken ist, dass die BKS sowie das CRP unspezifische Parameter sind, die auch bei Infekten und UAW erhöht sein können. Deswegen sind diese Parameter nur eingeschränkt aussagekräftig und sollten nur im Rahmen von Scores wie den ECLAM und BVAS mit erfasst werden, da diese die Krankheitsaktivität besser widerspiegeln können.

### 4.2.3 Niere

Eine Verbesserung der Nierenfunktion konnte sowohl für SLE (Sfikakis et al. 2005, Gunnarson et al. 2007, Vigna Perez et al. 2006, Boletis et al. 2009) als auch für GPA in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Stone et al. 2010, Holle et al. 2010, Iatrou et al. 2009, Hu et al. 2008). Dies konnten wir auch in unseren Gruppen beobachten:

Den Verlauf der Therapieabbrecher bei den SLE-Patienten (Patienten 4, 9), deren Kreatinin initial erhöht war, konnten wir leider nicht weiter verfolgen. Bei Patient 6, dessen Kreatinin zu Beginn grenzwertig erhöht war und im Verlauf anstieg, kam es im Langzeitverlauf zu einer Normalisierung. Bei Patient 5 kam es im Verlauf zu einer Erhöhung des Kreatinins, welches auch im weiteren Verlauf keine Normalisierung zeigte. Bei den GPA-Patienten kam es im Verlauf in 71% der Fälle zu einer Normalisierung/Senkung des Kreatinins.

In beiden Gruppen kam es zu einer deutlichen Abnahme der Hämaturie. Dies deckt sich mit anderen Studien für SLE (Vigna-Perez et al. 2006) und GPA (Holle et al. 2012).

Ebenso zeigte sich bei 66% der GPA Patienten und bei 70% der SLE-Patienten eine Abnahme/einem Fehlen der Proteinurie, ähnlich wie in der Studie von Vigna-Perez et al. (Vigna-Perez et al. 2006). Eine anhaltende Proteinurie kann auch mit einer Glomerulosklerose und nicht zwingend mit einer anhaltende Krankheitsaktivität assoziiert sein (Smith et al. 2006).

Kontrollierte, randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Stoßtherapie mit Cyclophosphamid effektiv in der Behandlung von mäßig bis schwerer proliferativer Lupusnephritis ist und dass dieses Schema ein besseres Toxizitätsprofil hat als täglich verabreichtes orales Cyclophosphamid (Austin et al. 1986). Nach der Induktionstherapie ist eine Erhaltungstherapie essentiell, um das Risiko an Rezidiven zu senken (Boumpass et al. 1992). Houssiau et al. behandelte in seiner Studie 90 Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III und IV. Das durchschnittliche Serumkreatinin lag bei 1,2 mg/dl, die durchschnittliche Proteinurie bei 3,0 g/dl. Als Induktionstherapie erhielt eine Gruppe hochdosiert Cyclophosphamid i. v. (6 Stöße in monatlichen Intervallen und zwei Stöße in vierteljährlichem Abstand), die andere Gruppe erhielt niedrig-dosiertes, intravenöses Cyclophosphamid (6 Stöße im vierzehntägigen Abstand in einer Dosis von 500 mg). Beide Gruppen erhielten an drei aufeinander folgenden Tagen 750 mg Methylprednisolon i. v., danach wurde auf orales Prednisolon 0,5-1 mg/kg/Tag umgestellt. Hierunter wurde eine Remission der Niere von 71% (in der niedrig-dosierten Gruppe) versus 54% (in der hochdosierten Gruppe) erreicht (Houssiau et al. 2002).

### 4.3 B-Zell-Depletion

Rituximab übt seinen Effekt vor allem durch B-Zell-Depletion aus (Golay et al. 1985, Tedder et al. 1985, Tedder et al. 1994). B-Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von SLE und GPA, da eine B-Zell-Depletion mit klinischer Remission assoziiert war und ein Rezidiv im Großteil der Fälle mit einer Repopularisation der B-Zellen verbunden war.

In den meisten Studien erreichten 90-100% der SLE-Patienten eine komplette periphere B-Zell-Depletion (Favas et al. 2009), ebenso wurde bei den GPA-Patienten eine periphere B-Zell-Depletion nach der Behandlung mit Rituximab erreicht (Eriksson et al. 2005, Smith et al. 2006, Keogh et al. 2006, Keogh et al. 2005, Omdal et al. 2005, Stasi et al. 2006, Jones et al. 2010, Rovin et al. 2012). Auch in unserer Studie waren alle SLE-Patienten, von denen eine Immunphänotypisierung vorlag, und 75% der GPA-Patienten nach der ersten Rituximab Gabe B-Zell-depletiert. Bei 25% der GPA-Patienten trat eine inkomplette B-Zell-Depletion auf, bei erneuter Rituximab Gabe waren auch diese Patienten B-Zell-depletiert.

Der Grad und die Dauer der B-Zell-Depletion korrelieren mit einer Verbesserung der klinischen Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Das Versagen, eine komplette Remission oder anhaltende B-Zell-Depletion zu erreichen, geht oft mit schlechtem Therapieansprechen einher (Gunnarson et al. 2007, Albert et al. 2008, Sfikakis et al. 2005). Jedoch waren bei anderen Autoimmunerkrankungen, inklusive SLE, der Grad der B-Zell-Depletion weniger aussagekräftig (Keogh et al. 2005). Der Grad der B-Zell-Depletion der Patienten wurde in Zusammenhang gebracht mit der Rituximab-Dosis, Ethnizität, Fc $\gamma$ RIIIa-Rezeptor-Polymorphismus und die Entwicklung humaner anti-chimärer Antikörper (Keogh et al. 2005, Looney et al. 2004, Anolik et al. 2003).

Bei unseren GPA-Patienten war der Grad der B-Zell-Depletion stark mit dem klinischen Ansprechen sowie das Auftreten eines Rezidivs bei allen Patienten mit einer partiellen, bzw. kompletten Repopularisation der B-Zellen assoziiert. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (Smith et al. 2006, Keogh et al. 2005, Omdal et al. 2005, Ferraro et al. 2005), in denen zumindest eine partielle Rekonstruktion der peripheren B-Zellen einem Rezidiv vorausging. Dies lässt auf die besondere Bedeutung der B-Zellen in der Pathogenese der GPA schließen und sollte ein engeres Monitoring der B-Zellen zur Folge haben. Eine Ausnahme stellte Patientin 6 da, die trotz anhaltender B-Zell-Depletion nach Rituximab Gabe zweimalig ein Rezidiv erlitt. Ebenso zeigten zwei der drei SLE-Patienten (Patienten 1 und 2), bei denen es im Verlauf zu Rezidiven kam, eine anhaltende B-Zell-Depletion nach Rituximab Gabe. In der EXPLORER-Studie

war eine signifikante B-Zell-Depletion innerhalb von zwei Wochen nachweisbar, jedoch erfuhren auch hier 9,5 % keine B-Zell-Depletion. Ursache hierfür könnte die zelluläre Rekonstruktion von nativen B-Zellen bzw. der Einfluss extravaskulärer B-Zellen sein (Merrill et al. 2010). Ein genaues Untersuchen der wieder auftretenden B-Zellen erlaubt womöglich eine genauere Vorhersage über zukünftige Rezidive (Smith et al. 2006). Anzumerken ist jedoch, dass uns nicht ausreichend Daten über die Immunphänotypisierung unserer SLE-Patienten im Verlauf vorlagen, so dass die Daten für eine statistische Auswertung bezüglich Rezidivbehandlung nicht verwendbar waren.

Wie Keogh et al. benutzen wir ein Dosisregime, das abhängig von der Körperoberfläche war (Keogh et al. 2005) und sich deshalb von anderen Dosisregimen, welche bei RA- und SLE-Studien verabreicht werden (Leandro et al. 2002, Edwards et al. 2002), unterscheidet. Unsere niedrige Rituximab-Dosis könnte bei einem Teil der Patienten nur zu einer inkompletten B-Zell-Depletion mit nur konsekutiver Teilremission geführt haben. Eine Rezidivbehandlung führte zu kompletter B-Zell-Depletion und vollständiger Remission (GPA-Patienten 3, 7).

All diese Faktoren sollten in zukünftigen Studien untersucht werden, um herauszufinden, welche weiteren B-Zell-Funktionen mit der Pathogenese von SLE, bzw. GPA assoziiert sind und wenn ja, welche. Nur mit der vollständigen Aufklärung der Pathogenese dieser Erkrankungen können zukünftig erfolgversprechende Therapien entwickelt werden.

#### **4.4 Stärken/Limitationen**

Die Stärke unserer retrospektiven Analyse liegt im langen Beobachtungszeitraum, der individualisierten Therapie, sowie der niedrigeren Rituximab-Dosis.

Niedrigere Rituximab-Dosen bringen geringere Nebenwirkungsraten mit sich: so kommt es seltener zu Immunglobulin-Mangelsituationen sowie Infektionen (Vital et al. 2011). Die Immunglobulin-Konzentrationen wurden in unserer Kohorte jedoch nicht erfasst.

Das Fehlen einer Standardisierung des Einsatzes von Rituximab bei Patienten mit SLE hat zum Einsatz unterschiedlicher Therapieregime geführt: so wird sowohl das Lymphom-Schema (Li et al 2009, Pepper et al. 2009, Merrill et al. 2010) als auch das bei der Rheumatoiden Arthritis eingesetzte Regime (Sfikakis et al. 2005, Smith et al. 2006, Gunnarsson et al. 2007, Boletis et al. 2009, Melander et al. 2009) verwendet. Bei GPA wird Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> im wöchentlichen Abstand über 4 Wochen verabreicht (Ozaki et al. 2007).

Im Gegensatz dazu erhielten unsere Patienten einmalig Rituximab in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup>. Die Notwendigkeit einer erneuten Rituximab Gabe wurde abhängig vom Krankheitsverlauf der Patienten individuell entschieden. Dadurch wurde nur soviel Rituximab verabreicht wie nötig und das damit verbundene Risiko von Nebenwirkungen gesenkt. Dies ist ein Vorteil unseres individuellen Therapieansatzes im Vergleich zu den bisher fest eingesetzten Therapieregimes.

Der Nachteil einer niedrigeren Dosierung von Rituximab könnte jedoch Ursache für die partielle Depletion bei einem Teil unserer Patienten und das damit erhöhte Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, sein. Mit einer höheren Dosierung hätte möglicherweise bei Patienten mit partiellem, bzw. schlechtem Ansprechen ein besseres Ergebnis erzielt werden, bzw. ein Rezidiv verhindert werden können. Als Beispiel sei hier Patient 3 der GPA-Patienten genannt, der nach der ersten Rituximab Gabe nur partiell B-Zell-depletiert war. Aufgrund eines Rezidives erhielt er eine zweite Gabe, woraufhin er vollständig B-Zell-depletiert war und auch rezidivfrei blieb. Eine höhere Dosierung hätte möglicherweise eine Wiederbehandlung mit Rituximab überflüssig gemacht.

Andererseits hat bei 75% unseres Patientenkollektivs die niedrigere Dosierung zur vollständigen B-Zell-Depletion und nachfolgenden Remission ausgereicht. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Studie von Vital et al. (Vital et al. 2011).

Eine Besonderheit unserer Studie lag in der Länge der Beobachtungszeit: Wir konnten sowohl 6 Patienten mit SLE als auch 6 Patienten mit GPA über einen Zeitraum von länger als 18 Monate beobachten. Im Langzeitverlauf konnte sowohl bei einmaliger Rituximab-Behandlung als auch bei Rezidivbehandlung eine deutliche Remission/Abnahme der Krankheitsaktivität in beiden Gruppen beobachtet werden, obwohl die GPA-Patienten öfter eine komplette Remission zeigten als die SLE-Patienten. Dies könnte auf den trägen Effekt der B-Zell-Depletion zurückzuführen sein.

Unter den Patienten mit SLE brachen drei der Patienten die Behandlung vorzeitig ab: ein Patient wurde im Ausland weiter behandelt, die anderen beiden Patientinnen litten unter Depressionen bei ZNS-Beteiligung im Rahmen ihres SLE, bzw. einer der Patienten hatte zusätzlich noch eine Borderline-Störung. Die Kooperation bei den depressiven Patienten gestaltete sich schwieriger als bei den restlichen Patienten, was sich im Abbruch der Behandlung und in unregelmäßigen Behandlungszyklen mit häufigem Wechsel des Krankenhauses bemerkbar machte.

Die Therapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und sichere Behandlung von erwachsenen SLE-Patienten (Favas et al. 2009). Die häufigsten Nebenwir-

kungen sind leichte bis mäßige Infusionsreaktionen. Schwere UAW werden häufig durch eine fehlende Prämedikation mit i. v. verabreichten Steroiden oder Antihistaminika beobachtet.

Bei drei von den insgesamt 24 Patienten kam es zu unmittelbaren Infusionsreaktionen. Bei einem Patienten mit SLE kam es zu Fieber und Schüttelfrost. In dem GPA-Kollektiv kam es bei einem Patienten zu Atemnot, bei einem anderen zu Schwindel und Übelkeit. Das Auftreten von Infusionsreaktionen liegt im Rahmen des Erwarteten und deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (Smith et al. 2006, Sfikakis et al. 2005, Merrill et al. 2010).

Die Datenlage zum Schweregrad der unerwünschten Nebenwirkungen ist gespalten: so wurde Rituximab in einer Vielzahl von Studien sehr gut vertragen und beim Großteil der Patienten traten nur leichte Nebenwirkungen auf (Sfikakis et al. 2005, Vigna-Perez et al. 2006, Smith et al. 2006). Dies traf bei einem Großteil unserer Patienten auch zu: 17 der 24 Patienten hatten nur leichte Nebenwirkungen in Form von leichten Infekten, Harnwegsinfekten und Herpes labialis.

Im Gegensatz dazu berichteten neuere Studien vom gehäuften Auftreten schwerer Nebenwirkungen: So berichtete Jones et al. in 42% der Fälle über schwere Infektionen nach Rituximab Gabe, so dass Rituximab keinen Vorteil gegenüber Cyclophosphamid brachte (Jones et al. 2010). Ebenso zeigten zwei kontrollierte SLE-Studien (Jones et al. 2010, Stone et al. 2010) ein leicht erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Jedoch war in diesen drei Studien kein Unterschied zu den Kontrollgruppen in Bezug auf die Rate schwerer Infektionen nachweisbar (Tony et al. 2011). Deshalb kann die begleitende immunsuppressive Therapie als Ursache für die erhöhte Rate schwerer Infektion nicht ausgeschlossen werden (Jones et al. 2009, Furie et al. 2009, Merrill et al. 2010). Insbesondere Glukokortikoide haben einen herausragenden Einfluss auf T-Zellen und es konnte gezeigt werden, dass diese einen wichtigen prädisponierenden Faktor für Infektionen darstellen (Glück et al. 2005).

Venhoff et al. zeigte zudem, dass es bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vasculitiden zu einem Abfall der Immunglobulin-Konzentration im Serum kam (Venhoff et al. 2012). Eine Therapie mit Rituximab/Cyclophosphamid führte zu einem weiteren Abfall der Immunglobulin-Konzentration mit einer deutlich verzögerten B-Zell-Repopulいたion. Bei 54 % der Patienten, die mit Cyclophosphamid/Rituximab behandelt wurden, kam es zu einem Abfall der Immunglobulin-Konzentration auf 7,0 g/L (Normwert > 6,8 g/L) und bei 21% auf 5,0 g/L. Aufgrund einer gehäuften Infektionsrate musste bei einem Teil der Patienten (Ig-Konzentration < 5,0 g/L) Immunglobuline substituiert werden (Venhoff et al.

2012). Obwohl in unserem Patientengut die Immunglobulin-Konzentration nicht erfasst wurde, könnte unser Einsatz von niedrig dosiertem Rituximab zu einem weniger ausgeprägten Abfall der Immunglobulin-Konzentration im Serum führen und damit auch das Risiko schwerer Infektionen minimieren.

Stone et al. berichtete über ein 5%-iges Auftreten von Malignomen nach Rituximab Gabe bei Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis (Stones et al. 2010). Allerdings war ein Großteil dieser Patienten in der Vergangenheit mit Medikamenten behandelt worden, die dafür bekannt sind, das Risiko an Malignomen zu erkranken, zu erhöhen (Cyclophosphamid, Azathioprin). Dies konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht beobachten.

Bei 7 von unseren Patienten wurden ebenfalls schwere Nebenwirkungen beobachtet, die vor allem durch CMV-Infektionen hervorgerufen wurden. Eine unserer GPA-Patientinnen starb an CMV-induzierter gastrointestinalen Blutung sowie respiratorischer Insuffizienz infolge Pneumonie (PCP, HSV, *P. aeruginosa*) bei Panzytopenie. Bei dieser vital bedrohlichen Verlaufsform des GPA mit pulmonalem Syndrom und Cyclophosphamid-therapierefraktärem Verlauf war die Rituximab-Therapie die letzte Therapieoption.

Weitere Todesfälle wurden in anderen Studien nach Rituximab Gabe beobachtet. Bei Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis beobachtete Jones et al. eine Todesrate von 18% nach Rituximab Gabe, wobei die Haupttodesursachen Infektionen, KHK und terminales Nierenversagen umfassten (Jones et al. 2010). Das mediane Alter lag in dieser Studie bei 76 Jahren, was dem Alter von unserer verstorbenen Patientin (71) sehr nahe kommt. Ein weiterer Todesfall durch Malignome wurde von Stones et al. nach Rituximab Gabe beobachtet (Stone et al. 2010). Vigna-Perez et al. berichtete über einen Todesfall bei einem Patienten mit SLE aufgrund invasiver Histoplasmose (Vigna-Perez et al. 2006).

Harris et al berichtete über einen Patienten, welcher 12 Monate nach Rituximab Gabe an PML starb (Harris et al 2008). Jedoch erkrankten 20 Patienten mit SLE ebenso an PML, die zuvor nicht mit Rituximab behandelt worden sind (Calabrese et al. 2007). Dies könnte daran liegen, dass eine Immunsuppression generell in der Behandlung von Patienten mit SLE das Risiko für PML erhöht (Favas et al. 2009).

Nach Rituximab Gabe erhielten 22 von 24 Patienten MMF. Von diesen 22 Patienten mussten 9 aufgrund der aufgetretenen Komplikationen das Medikament absetzen. Die Komplikationen umfassten vor allem Leukopenien, Diarrhoe und Infektionen mit CMV. Die UAW von MMF sind im Großteil der Fälle mild und waren sofort mit dem Absetzen von MMF verschwunden, im Gegensatz zu Cyclophosphamid (schwere und z. T. lebensbedrohliche Infektionen, Myelosupp-

ression, Infertilität und sekundäre Malignitäten, Nephrotoxizität) oder langfristigen Azathioprin-Therapie (Myelosuppression und Hepatotoxizität) (Kazderova et al. 2008).

Zusammenfassend ist anzumerken, dass nicht alle Nebenwirkungen auf die Rituximab Gabe allein zurückgeführt werden können, sondern eher in der Zusammenschau von der Kombination aus Rituximab, MMF und anderen immunsuppressiven Medikamenten gesehen werden müssen, insbesondere die Langzeitnebenwirkungen von Cyclophosphamid. Dies im Nachhinein zu unterscheiden gestaltet sich als sehr schwierig.



## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Therapie bei Systemischen Lupus erythematoses (SLE) und bei Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Morbus Wegener) mit refraktärem Krankheitsverlauf stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Effektivität einer individualisierten Therapie mit Rituximab, einem monoklonalen Antikörper gegen das CD 20-Molekül auf B-Lymphozyten, die zu einer passageren B-Zelldepletion führt, bei Patienten mit SLE und GPA mit refraktärem Krankheitsverlauf sowie schwerer Organbeteiligung. Dafür wurden die Daten von 24 Patienten (12 SLE- und 12 GPA-Patienten) zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2008 retrospektiv analysiert.

Rituximab wurde einmalig in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Weitere Gaben erfolgten individuell bei einer Zunahme der Krankheitsaktivität und erneutem Auftreten der CD 19-positiven B-Zellen im peripheren Blut. Die Patienten erhielten nach der Behandlung mit Rituximab Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg/KG, welches im weiteren Verlauf langsam reduziert wurde. 22 der 24 Patienten erhielten eine Basistherapie mit dem Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil (MMF) mit einer Zieldosis von bis zu 2 g/Tag. Andere Immunsuppressiva wurden bei MMF Unverträglichkeit verabreicht. Das Ansprechen der Therapie wurde beurteilt über eine Veränderung der Krankheitsaktivitätsscores (ECLAM für den SLE und den BVAS für die GPA-Patienten), CRP, BKS, Immunserologie, Kreatinin, Urineiweiß-Ausscheidung, sowie der täglichen Prednisolon-Dosis.

Die Krankheitsaktivität nahm nach 6 Monaten in beiden Patientenkollektiven signifikant ab (ECLAM  $p=0.011$ , BVAS  $p=0.012$ ).

Bei 60% der SLE-Patienten kam es zu einer Abnahme und bei 20% zu einer Normalisierung der dsDNA-Antikörper. Ebenso kam es zu einem Anstieg (13%) bzw. Normalisierung (67%) des Komplementspiegels von C3. Bei 57% kam es zu einer Senkung des ANA-Titers, bei 43% blieb der ANA-Titer unverändert. Eine Remission war bei den SLE-Patienten verbunden mit einer Abnahme/Normalisierung der dsDNA-Antikörper, einem Komplementanstieg von C3, einer Reduktion des ECLAM und einer B-Zell-Depletion.

Bei allen GPA-Patienten kam es zu einer Abnahme/Normalisierung des ANCA-Titers: Bei 18% der GPA-Patienten hatte sich der ANCA-Titer normalisiert, bei 27% blieb er grenzwertig erhöht und bei 55% war er gesunken. Die ANCA-

PR3/MPO-Antikörper waren bei 75% der GPA-Patienten nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar und bei 12,5% kam es zu einer Abnahme der ANCA-PR3/MPO-Antikörper. Eine Remission war bei allen GPA-Patienten verbunden mit einem Sinken/Normalisierung von ANCA, ANCA-PR3/-MPO, Reduktion des BVAS sowie einer B-Zell-Depletion.

Rezidive traten bei drei SLE-Patienten auf. Eine eindeutige Assoziation mit einem Anstieg der dsDNA-Antikörper und einem Komplementabfall von C3 konnte nicht festgestellt werden. Auch kam es zu keinem erneuten Anstieg des ECLAM, jedoch blieb der ECLAM bei diesen Patienten nach Rituximab-Gabe erhöht. Ebenso lag bei diesen Patienten nach der ersten Rituximab-Gabe eine anhaltende B-Zell-Depletion vor. Hier stellt sich die Frage nach der Rolle extravaskulärer B-Zellen. Bei den GPA-Patienten traten bei 6 Patienten Rezidive auf. Ein Rezidiv war mit einer Erhöhung des ANCA- und PR3-Titers verbunden und einer Repopularisation oder nur einer Teil-B-Zell Depletion nach Rituximab-Gabe.

Eine Verbesserung der Nierenfunktion konnte sowohl für die SLE- als auch für die GPA-Patienten nachgewiesen werden. In der SLE-Kohorte war das Serumkreatinin initial nur bei 17% erhöht und durch eine bereits irreversible Schädigung der Niere durch die Therapie nicht mehr beeinflussbar. Bei den GPA-Patienten kam es bei 14% zu einer Normalisierung und bei 14% (nach 18 Monaten bei 57%) zu einer Abnahme des Serumkreatinins. Ebenso kam es zu einer Abnahme/Fehlen der Hämaturie: bei 75% der SLE-Patienten war nach 6 Monaten keine Hämaturie mehr nachweisbar und in 12,5% der Fälle kam es zu einer Abnahme der Hämaturie. Ebenso konnte bei 80% der GPA-Patienten nach 6 Monaten keine Hämaturie mehr nachgewiesen werden und bei 20% kam es zu einer Abnahme der Hämaturie. Bei 20% der SLE-Patienten war nach 6 Monaten keine Proteinurie mehr nachweisbar, in 50% der Fälle kam es zu einer Abnahme der Proteinurie. Nach 6 Monaten war bei 22% der GPA-Patienten keine Proteinurie mehr nachweisbar, bei 44% nahm die Proteinurie ab.

Ebenso kam es in beiden Patientengruppen zu einer Normalisierung/Abnahme des CRP-Wertes: 80% der SLE-Patienten zeigten eine Normalisierung des CRP-Wertes. 17% der GPA-Patienten zeigten ebenfalls eine Normalisierung des CRP-Wertes und 33% eine Abnahme. Zu einer Normalisierung der BKS kam es bei 33% der SLE-Patienten, bei 66% kam es zu einer Abnahme der BKS. Bei den GPA-Patienten kam es bei 64% der Patienten zu einer Normalisierung und bei 27% zu einer Abnahme der BKS.

Nach der ersten Rituximab-Gabe waren alle SLE-Patienten und 75% der GPA-Patienten B-Zell-depletiert. Bei 25% der GPA-Patienten trat eine inkomplette B-Zell-Depletion auf, bei erneuter Rituximab-Gabe waren auch diese Patienten B-Zell depletiert.

58% der SLE-Patienten hatten unter Rituximab unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), wobei es sich in 77% um Infekte handelte - davon hatten 30% der Patienten schwere Infekte. Bei 83% der GPA-Patienten kam es zu UAW, wovon 50% Infekte waren und in 50% der Fälle es sich um schwere Infekte handelte. Jedoch ist anzumerken, dass nicht alle Nebenwirkungen auf die Rituximab Gabe allein zurückgeführt werden können, sondern eher in der Zusammenschau von der Kombination aus Rituximab, MMF und anderen immunsuppressiven Medikamenten gesehen werden müssen, insbesondere die Langzeitnebenwirkungen von Cyclophosphamid. Dies im Nachhinein zu unterscheiden, gestaltet sich als sehr schwierig.

MMF als remissionserhaltende Therapie wurde von 60% der Patienten komplikationslos vertragen. 40% der Patienten mussten die Therapie im Verlauf aufgrund der aufgetretenen Komplikationen (vor allem Leukopenien) abbrechen.

Wir setzten Rituximab in einer niedrigen Dosierung mit nur einem Zyklus à 375 mg/m<sup>2</sup> im Gegensatz zu den bei anderen Studien eingesetztem Therapieregimes ein. Im Gegensatz zu den höher dosierten Rituximab-Schemata, wurde jedoch in unserer SLE und GPA Kohorte die Notwendigkeit einer erneuten Rituximab Gabe abhängig von der Krankheitsaktivität und der B-Zellpopulation im peripheren Blut für jeden Patienten individuell entschieden. Die wiederholte Rituximab-Therapie führte zum Einsparen von Glukokortikoiden und damit zur Reduktion der damit verbundenen UAW.

Unsere individualisierte Therapie ermöglichte eine Rezidivfrüherkennung, wobei die Rezidivbehandlung mit Rituximab sich als erfolgreich erwies. Erwartungsgemäß waren Rezidive assoziiert mit einer Repopularisation der B-Zellen. Trotz der niedrigen Rituximab-Dosierung war ein Großteil der Patienten nach der einmaligen Gabe unserer niedrigen Rituximab-Dosierung B-Zell-depletiert.

12 Patienten (6 SLE-Patienten, 6 GPA-Patienten) konnten über einen Zeitraum von länger als 18 Monaten (bis zu 49 Monaten) beobachtet werden. Im Langzeitverlauf wurde bei allen SLE- und GPA-Patienten eine weitere Abnahme der Krankheitsaktivität beobachtet, wobei keiner der SLE-Patienten eine komplette Remission erreichte. Im Gegensatz dazu erreichten 50% der GPA-Patienten im Langzeitverlauf eine komplette Remission.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rituximab in der Kombination mit MMF in unserer Patientenkohorte eine effektive Therapie bei schwer verlaufenden, refraktären SLE und GPA war.

Die optimale Dosierung und den optimalen Zeitpunkt einer erneuten Rituximabgabe zu bestimmen wird noch Thema weiterer Studien sein. Ebenso stellt die Identifikation neuer Biomarker eine Herausforderung dar, um Rezidive vorauszusagen und ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen zu ermöglichen. Ziel wäre die Entwicklung von Leitlinien für die Wiederbehandlung mit Rituximab.

## 6 Anhang

### 6.1 Klassifikation der Lupus-Nephritis nach ISN/RPS

Histologische Klassifikation der Lupusnephritis		Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
Name	Geb.-Datum	Datum
I Minimale mesangiale Lupusnephritis (LM-, IF+)		<input type="checkbox"/>
II Mesangial proliferative Lupusnephritis (LM+, IF+)		<input type="checkbox"/>
III Fokale Lupusnephritis (< 50 % aller Glomeruli)		
A (aktiv) = fokal proliferative Nephritis		<input type="checkbox"/>
A/C (aktiv/chronisch) = fokal proliferative/sklerosierend		<input type="checkbox"/>
C (chronisch) = fokal sklerosierende Nephritis		<input type="checkbox"/>
IV Diffuse (> 50 % aller Glomeruli), segmentale (S) oder globale (G) Lupusnephritis		
S (A, A/C, C)		<input type="checkbox"/>
G (A, A/C, C)		<input type="checkbox"/>
V Membranöse Lupusnephritis (auch kombiniert mit III, IV)		<input type="checkbox"/>
VI Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis (> 90 % der Glomeruli)		<input type="checkbox"/>
LM = Lichtmikroskopie; IF = Immunfluoreszenz		
<p><b>Verweise:</b>            Interpretation: Medial Rheumatologie, Seite 79</p>		

Abbildung 44: Klassifikation der Lupus-Nephritis nach ISN/RPS

## 6.2 ECLAM

ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measurement		Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	
Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 1/2
>	<b>Manifestation</b>	<b>Punkte</b>	
1.	Allgemeinsymptome: <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Müdigkeit	0,5	<input type="text" value="0,5"/>
2.	Gelenksbeschwerden: <input type="checkbox"/> Arthritis <input type="checkbox"/> neue Arthralgien	1	<input type="text" value="1"/>
3.	Haut-Schleimhaut-Beteiligung: <input type="checkbox"/> Schmetterlingserythem <input type="checkbox"/> generalisiertes Erythem <input type="checkbox"/> diskoides Erythem <input type="checkbox"/> Vaskulitis der Haut <input type="checkbox"/> orale Ulzera	0,5 wenn neu oder ver- schlechtert: +1	<input type="text" value="0,5"/> <input type="text" value="1"/>
4.	Myositis	2	<input type="text" value="2"/>
5.	Perikarditis	1	<input type="text" value="1"/>
6.	Intestinale Beteiligung: <input type="checkbox"/> Vaskulitis <input type="checkbox"/> sterile Peritonitis	2	<input type="text" value="2"/>
7.	Pulmonale Beteiligung: <input type="checkbox"/> Pleuritis <input type="checkbox"/> Pneumonitis <input type="checkbox"/> zunehmende Dyspnoe	1	<input type="text" value="1"/>
8.	ZNS-Beteiligung: <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen, Migräne <input type="checkbox"/> Krampfanfälle <input type="checkbox"/> Schlaganfall <input type="checkbox"/> hirnorganisches Psychosyndrom <input type="checkbox"/> Psychose	2	<input type="text" value="2"/>
9.	Nierenbeteiligung: <input type="checkbox"/> Proteinurie ( $\geq 500$ mg/d) <input type="checkbox"/> pathologisches Sediment <input type="checkbox"/> Hämaturie <input type="checkbox"/> Funktionseinschränkung	0,5 wenn neu oder ver- schlechtert: +2	<input type="text" value="0,5"/> <input type="text" value="2"/>

Fortsetzung auf Seite 2

Abbildung 45: ECLAM - Seite 1

ECLAM – European Consensus Lupus Activity Measurement		Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	
Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 2/2
<b>Manifestation</b>	<b>Punkte</b>		
10. Hämatologische Beteiligung:	1	<input type="text" value="1"/>	
<input type="checkbox"/> nicht-hämolytische Anämie <input type="checkbox"/> hämolytische Anämie <input type="checkbox"/> Leuko- oder Lymphopenie <input type="checkbox"/> Thrombopenie			
11. BSG (Erhöhung)	1	<input type="text" value="1"/>	
12. Komplementerniedrigung:	1	<input type="text" value="1"/>	
<input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> CH50			
<p>Falls die Punkte 4, 8 oder 9 die einzige SLE-Manifestation sind, werden 2 Punkte zusätzlich addiert.</p>			
Summe Punkte:			<input type="text"/>
<b>Verweise:</b>			
Auswertung:	Medal Rheumatologie, Seite 91		
Online-Rechner:	<a href="http://www.medal-org.de">http://www.medal-org.de</a> (Deutsch) <a href="http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.07/ch22.07.13.php">http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.07/ch22.07.13.php</a> (Englisch) <a href="http://www.rheumanet.org/uploads/content/m1/k3/k311/Arbeitsbereich1112/doc/ECLAM_RZD.pdf">http://www.rheumanet.org/uploads/content/m1/k3/k311/Arbeitsbereich1112/doc/ECLAM_RZD.pdf</a>		

Abbildung 46: ECLAM - Seite 2

## 6.3 BVAS

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Name
Geb.-Datum
Datum
Seite 1/5

➤ **Allgemeinsymptome**

Parameter	Befund	Punkte	
Übelkeit	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	1	<input type="checkbox"/>
Myalgie	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	1	<input type="checkbox"/>
Arthralgie/Arthritis	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	1	<input type="checkbox"/>
Fieber	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja, aber < 38,5 °C	1	<input type="checkbox"/>
	ja, und ≥ 38,5 °C	2	<input type="checkbox"/>
Gewichtsverlust	nein	0	<input type="checkbox"/>
	< 1 kg	0	<input type="checkbox"/>
	1–2 kg im vergangenen Monat	2	<input type="checkbox"/>
	> 2 kg im vergangenen Monat	3	<input type="checkbox"/>

Summe Punkte:

→

Subscore 1 (max. 3):

---

➤ **Haut**

Parameter	Befund	Punkte	
Infarkt	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Purpura	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Andere Hautvaskulitis	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Ulkus	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Gangrän	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	6	<input type="checkbox"/>
	multiple Finger-/Zehen-Gangrän	6	<input type="checkbox"/>

Summe Punkte:

→

Subscore 2 (max. 6):

Fortsetzung auf Seite 2

Abbildung 47: BVAS - Seite 1



BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

---

Name
Geb.-Datum
Datum
Seite 2/5

➤ **Schleimhäute/Augen**

Parameter	Befund	Punkte
Mundschleimhaut-Ulzera	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	1 <input type="checkbox"/>
Genitale Ulzera	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	1 <input type="checkbox"/>
Konjunktivitis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	1 <input type="checkbox"/>
Epi-/Skleritis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	2 <input type="checkbox"/>
Uveitis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>
Retinale Exsudation	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>
Retinale Hämorrhagien	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>

Summe Punkte:  → Subscore (max. 6):

---

➤ **Hals, Nasen, Ohren**

Parameter	Befund	Punkte
Nasenausfluss oder Obstruktion	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	2 <input type="checkbox"/>
Sinusitis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	2 <input type="checkbox"/>
Epistaxis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	4 <input type="checkbox"/>
Borken	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	4 <input type="checkbox"/>
Ohrenausfluss	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	4 <input type="checkbox"/>
Otitis media	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	4 <input type="checkbox"/>
Neu aufgetretene Taubheit	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>
Heiserkeit/Laryngitis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	2 <input type="checkbox"/>
Subglottische Beteiligung	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>

Summe Punkte:  → Subscore (max. 6):

Fortsetzung auf Seite 3

Abbildung 48: BVAS - Seite 2

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score		Systemische Vaskulitis	
Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 3/5
<b>Lunge</b>			
Parameter	Befund	Punkte	
Dyspnoe oder Giemen	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Knoten oder Fibrose	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Pleuraerguss/Pleuritis	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Infiltrate	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Hämorrhagie/Hämoptysen	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
	massiv	6	<input type="checkbox"/>
Summe Punkte:			Subscore (max. 6):
	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
<b>Kardiovaskuläres System</b>			
Parameter	Befund	Punkte	
Hämatome	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	2	<input type="checkbox"/>
Neu aufgetretener Pulsverlust	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Aorteninsuffizienz	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Perikarditis	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	4	<input type="checkbox"/>
Neu aufgetretener Myokardinfarkt	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	6	<input type="checkbox"/>
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie	nein	0	<input type="checkbox"/>
	ja	6	<input type="checkbox"/>
Summe Punkte:			Subscore (max. 6):
	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>

Fortsetzung auf Seite 4

Abbildung 49: BVAS - Seite 3

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Name
Geb.-Datum
Datum
Seite 4/5

**Abdomen**

Parameter	Befund	Punkte
Bauchschmerz	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	3 <input type="checkbox"/>
Blutige Diarrhoen	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>
Gallenblasenperforation	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>
Darminfarkt	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>
Pankreatitis	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>

Summe Punkte:  → Subscore (max. 9):

---

**Niere**

Parameter	Befund	Punkte
Hypertonie (diastolisch > 90 mm Hg)	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	3 <input type="checkbox"/>
Proteinurie	nein	0 <input type="checkbox"/>
	≤ 1+ oder ≤ 0,2 g/24 h	0 <input type="checkbox"/>
	> 1+ > 0,2 g/24 h	4 <input type="checkbox"/>
Hämaturie	nein	0 <input type="checkbox"/>
	≤ 1+ oder ≤ 10 Erys/ml	0 <input type="checkbox"/>
	> 1+ oder > 10 Erys/ml	8 <input type="checkbox"/>
Kreatinin	< 125 µmol/l	0 <input type="checkbox"/>
	125–249 µmol/l	8 <input type="checkbox"/>
	250–499 µmol/l	10 <input type="checkbox"/>
	≥ 500 µmol/l	12 <input type="checkbox"/>
Kreatininanstieg	nein	0 <input type="checkbox"/>
	< 10 %	0 <input type="checkbox"/>
	≥ 10 %	12 <input type="checkbox"/>

Summe Punkte:  → Subscore (max. 12):

Fortsetzung auf Seite 5.

Abbildung 50: BVAS - Seite 4

## BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

## Systemische Vaskulitis

---

Name
Geb.-Datum
Datum
Seite 5/5

**Nervensystem**

Parameter	Befund	Punkte
Organisch bedingte Verwirrtheit oder Demenz	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	3 <input type="checkbox"/>
Krampfanfälle (nicht Hypertonie-bedingt)	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>
Schlaganfall	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>
Rückenmarksläsion	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>
Periphere Neuropathie	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	6 <input type="checkbox"/>
Mononeuritis multiplex	nein	0 <input type="checkbox"/>
	ja	9 <input type="checkbox"/>

Summe Punkte:  → Subscore **1** (max. 9):

---

**Berechnung**

	<b>1</b>	Subscore Allgemeinsymptome
+	<b>2</b>	Subscore Haut
+	<b>3</b>	Subscore Schleimhäute/Augen
+	<b>4</b>	Subscore Hals/Nasen/Ohren
+	<b>5</b>	Subscore Lunge
+	<b>6</b>	Subscore Kardiovaskuläres System
+	<b>7</b>	Subscore Abdomen
+	<b>8</b>	Subscore Niere
+	<b>9</b>	Subscore Nervensystem
=		<b>BVAS</b>

---

**Verweise:**

Interpretation: [Medal Rheumatologie, Seite 133](#)

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.20.ch22.20.01.php> (Englisch)

Abbildung 51: BVAS - Seite 5

## 7 Danksagung

Ich möchte mich vielmals bei meiner Doktormutter, PD Dr. Frauke Förger, für die Überlassung meines Themas und die gute persönliche und fachliche Betreuung während der Datenerhebung und –auswertung sowie der Verfassung der Dissertation bedanken. Vielen Dank, dass Du mich trotz der zuletzt großen räumlichen Distanz zu Ende betreut hast!

Ebenso möchte ich mich bei meinem Vater fürs Korrekturlesen bedanken, auch wenn Du nichts verstanden hast, Papa!

Auch meiner Freundin Mareike möchte ich fürs Korrekturlesen und für Ihre fachlichen Anregungen danken, genauso möchte ich meiner Freundin Gabi für Ihre Hilfe beim Formatieren bedanken.

## 8 Literaturverzeichnis

Adu D, Cross J, Jayne DR. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus*. (2001);10(3):203-8. Review.

Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. (2003);12(8):633-5.

Albert D, Dunham J, Khan S, Stansberry J, Kolasinski S, Tsai D, Pullman-Mooar S, Barnack F, Striebich C, Looney RJ, Prak ET, Kimberly R, Zhang Y, Eisenberg R. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis*. (2008) 67(12):1724-31.

Alexander T, Biesen R, Jacobi A., Hoyer B, Bruns A, Hiepe F. Systemischer Lupus erthematodes. *Z Rheumatol* 2009.68:23-29.

Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, Looney RJ. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. (2003);48(2):455-9.

Anolik JH, Looney RJ, Lund FE, Randall TD, Sanz I. Insights into the heterogeneity of human B cells: diverse functions, roles in autoimmunity, and use as therapeutic targets. *Immunol Res*. (2009).

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12.

Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. (2006);65(7):853-8.

Aringer M, Hiepe F. Systemischer Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2011. 70:313-323.

Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kötter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dörner T. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus,

including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland-a consensus report. *Lupus*. 2012 Apr;21(4):386-401.

Aringer M., Fischer-Betz R, Hiepe F und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Kommission Pharmakotherapie: Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil bei SLE. [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/mmf\\_bei\\_sle\\_maerz\\_2013.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/mmf_bei_sle_maerz_2013.pdf).

Aringer M, Schneider M. Kochrezepte Systemischer Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2014.

Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. (1986). Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-619.

Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, Shark KB, Grande WJ, Hughes KM, Kapur V, Gregersen PK, Behrens TW. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100(5):2610-5.

Bagavant H, Fu SM. Pathogenesis of kidney disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 September; 21(5): 489–494.

Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knop S, Noppeney R, Viardot A, Hess G, Schuler M, Einsele H, Brandl C, Wolf A, Kirchinger P, Klappers P, Schmidt M, Riethmüller G, Reinhardt C, Baeuerle PA, Kufer P. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008 Aug 15;321(5891):974-7.

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195-205.

Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Cervera R, Dalakas M, Doria A, Hanly JG, Huizinga TW, Isenberg D, Kallenberg C, Piette JC, Schneider M, Scolding N, Smolen J, Stara A, Tassioulas I, Tektonidou M, Tincani A, van Buchem MA, van Vollenhoven R, Ward M, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the

EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2074-82.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782.

Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematoses: Pathogenesis and Clinical Features. [http://www.eular.org/myUploadData/files/sample%20chapter20\\_mod%2017.pdf](http://www.eular.org/myUploadData/files/sample%20chapter20_mod%2017.pdf). Zugegriffen: 5.4.2014.

Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. 3. Auflage, April 2004. Elsevier GmbH München. ISBN 3-437-42381-9.

Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24:2157-2160.

Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, Limburg PC, Tervaert JW. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep;43(9):2025-33.

Booth AD, Almond M, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84.

Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE (1992). Controlled trial of pulse versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340:741-745.

Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. (2007);56(7):2116-28. Review.

Calich AL, Puéchal X, Pugno G, London J, Terrier B, Charles P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun*. 2014 May;50:135-41.



- Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, Edwards JC. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum.* (2006); 54(11):3612-22.
- 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.* 2011 Jan;23(1):12-7.
- Chan EY, Mok TM, Lawton JW, Ko OK, Ho L, Lau CS. Comparison of counter immunoelectrophoresis with immunoblotting for detection of anti-extractable nuclear antigen antibodies in systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999 Dec;17(4):275-9.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* (2005)16(4):1076-84. Epub 2005 Feb 23.
- Clatworthy MR, Jayne DR. Acquired hemophilia in association with ANCA-associated vasculitis: response to rituximab. *Am J Kidney Dis.* (2006); 47(4):680-2.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):971-80.
- Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med.* 2010 Feb;16(2):47-57.
- Cross J, Dwomoa A, Andrews P, Burns A, Gordon C, Main J, Mathieson P, O'Donoghue D, Jayne D; Renal Association Clinical Trials Subcommittee. My-

cophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* (2005);100(3):c92-100. Epub 2005 Apr 11.

Csernok E, Ahlquist D, Ullrich S, Gross WL. A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Nov;41(11):1313-7.

Davis JC, Jr, Totoritis MC, Rosenberg J, Sklenar TA, Wofsy D. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):95-101.

D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1994 Oct;46(4):1223-41.

De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; 58:1215-1221.

Dereure O, Navarro R, Rossi JF, Guilhou JJ. Rituximab-induced vasculitis. *Dermatology.* 2001;203(1):83-4.

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365:1886.

Edward M., Vital, Andrew C. Rwastron, Shouvik Dass, Karen Henshaw, Julie Madden, Paul Emery, and Dennis McGonagle. Reduce-Dose Rituximab in Rheumatoid Arthritis. Efficacy Depends on Degree of B Cell Depletion. *Arthritis and Rheumatism* Vol.63, No. 3, March 2011, pp 603-608.

Edwards JCW, Leandro MJ, Cambridge G. B-lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. *Biochem Soc Trans.* 2002 Aug;30(4):824-828.

Edwards JC, Szczepanski I, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.

Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400.

Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* (2005);257(6):540-8.

- Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med.* 2009 Apr;265(4):496-506.
- Falk RJ, Schur PH, Appel GB. Therapy of diffuse or focal proliferative lupus nephritis. <http://www.uptodate.com/contents/therapy-of-diffuse-or-focal-proliferative-lupus-nephritis>. Zugegriffen am 12.08.2014
- Falk RJ, Schur PH, Appel GB. Clinical features and therapy of membranous lupus nephritis. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-therapy-of-membranous-lupus-nephritis>. Zugegriffen am 12.08.2014
- Falk RJ, Schur PH, Appel GB. Therapy of resistant or relapsing diffuse or focal proliferative lupus nephritis. <http://www.uptodate.com/contents/therapy-of-resistant-or-relapsing-diffuse-or-focal-proliferative-lupus-nephritis>. Zugegriffen am 12.08.2014.
- Favas C, Isenberg DA. B-cell-depletion therapy in SLE--what are the current prospects for its acceptance? *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Dec;5(12):711-6.
- Ferraro AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO. Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:622-625.
- Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R, Schneider M. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol.* 2012 Nov.
- Fischer-Betz R, Schneider M. Moderne Therapie bei systemischem Lupus erythematodes. *Z Rheumatol* 2007.66:662-671.
- Fischer R, Schneider M. Lupus erythematodes – evidenzbasierte Empfehlungen zur Überwachung und Therapie. *Z Rheumatol* 2008.67:491-499.
- Fleischmann RM Progressive multifocal leucoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis (2009) *Arthritis Rheum* 60:3225-3228.
- Flores-Suárez LF. Remission of severe relapsing or persistent lupus nephritis using mycophenolate mofetil. *Arch Med Res.* (2006);37(1):68-73.
- Furie R, Looney RJ, Rovin B, Latinis KM, Appel G, Sanchez-Guerrero J, Ferrienza FC, Maciucă R, Brunetta P, Zhang D, Garg J: Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III Lunar study. *Arthritis Rheum* 2009, 60 (Suppl 10):1149.

Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, Kalden JR, Braun J, Bresnihan B, Burmester GR, De Benedetti F, Dörner T, Emery P, Gibofsky A, Kavanaugh A, Kirkham B, Schiff MH, Sieper J, Singer N, Van Riel PL, Weinblatt ME, Weisman MH, Winthrop K. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69 Suppl 1:i2-29.

Gause AM, Rubbert-Roth A, Kommission für Pharmakotherapie. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2014;73:287-289.

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2219-28.

Glück T, Kiefermann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J: Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005, 32:1473-1480.

Gross W, Schmitt W, Csernok E. ANCA and associated diseases. immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 2001; 1993: 1-2.

Golay JT, Clark EA, Beverley PC. The CD20 (Bp35) antigen is involved in activation of B cells from the G0 to the G1 phase of the cell cycle. *J Immunol.* 1985 Dec;135(6):3795-801.

Gunnarsson, I., Sundelin, B., Jónsdóttir, Jacobson, S. H., Henriksson, E. W., van Vollenhoven, R.F. Histopathologic and clinical Outcome of Rituximab Treatment in Patients with Cyclophosphamide-Resistant Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum.* (2007);56(4):1263-72.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzias GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012Jun; 64(6):797-808.

Harris HE Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab (2008) 47:224-225.

Heckmann M, Holle JU, Arning L, Knaup S, Hellmich B, Nothnagel M, Jagiello P, Gross WL, Epplen JT, Wiczorek S. The Wegener's granulomatosis quantita-

tive trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):972-9.

Heemann U, Kliem V, Budde K, Hamza A, Jürgensen JS, Juarez F, Arns W, Rath T, Haller H. Mycophenolate mofetil maintenance therapy in renal transplant patients: long-term results of the TranCept STAY study. *Clin Transplant.* 2012 Nov-Dec;26(6):919-26.

Hellerstedt B, Ahmed A. Delayed-type hypersensitivity reaction or serum sickness after rituximab treatment. *Ann Oncol.* (2003);14(12):1792.

Hellmich B, Csernok E, Gross W. 20 Years with ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies): from seromarker to major pathogenic player in vasculitis. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 1-2.

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DGI, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605–617

Heyder P, Bekeredjian-Ding I, Parcina M, Blank N, Ho AD, Herrmann M, Lorenz HM, Heeg K, Schiller M. Purified apoptotic bodies stimulate plasmacytoid dendritic cells to produce IFN-alpha. *Autoimmunity.* 2007 Jun;40(4):331-2.

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488

Hoffman A, Peene I, Meheus L, Huizinga T W J, Cebecauer J, Isenberg D, De Bosschere K, Hulstaert F, Veys E M, De Keyser K. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. Concise report. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-1158.

Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulo-

matosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):257-66.

Holle, Julia U, Dubrau Christin, Herlyn Karen, Heller, Martin, Ambrosch, Petra, Noelle Bernhard, Rheinhold-Keller Eva, Gross Wolfgang L. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener`s granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:327-333.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan.

Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* (2008) 23(4):1307-12.

Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* (2002);115(5):705-9.

Iatrou C, Zerbala S, Revela I, Spanou E, Marinaki S, Nakopoulou L, Boletis J. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin Nephrol.* 2009 72(1):31-7.

Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton).* 2009 Feb;14(1):42-8. Review.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van ES LA, Waldherr R, Wiik A, Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187–92.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus Cyclophospha-

mide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *The New England Journal of Medicine* (2010) 211-20.

Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, Savage CO, Jayne DR. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* (2009); 60(7):2156-68.

Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Mourão AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug.

Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* (2005);20(12):2725-32.

Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A, Hubert V, Feenstra T, Sengölge G, Stegeman C, Heeringa P, Lyons PA, Smith KG, Kallenberg C, Rees AJ. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;23(3):556-66.

Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT et al. (2001). Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46:3251-3258.

Kazderova M, Jancova E, Rysava R, Merta M, Tesar V. Mycophenolate mofetil in low doses stabilizes and improves antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and lupus nephritis. *Arch Med Res.* (2008) 39(1):115-9.

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf) (Accessed on December 23, 2013).

Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* (2005);52(1):262-8.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis. Report of a Prospective, Open-Label Pilot Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* (2006); 173(2): 180–187.

Kesel N, Köhler D, Herich L, Laudien M, Holl-Ulrich K, Jüngel A, Neidhart M, Gay S, Gay RE, Csernok E, Lamprecht P, Gross WL, Schumacher U, Ullrich S. Cartilage destruction in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulo-

matosis) is mediated by human fibroblasts after transplantation into immunodeficient mice. *Am J Pathol.* 2012 May;180(5):2144-55.

Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* (2009);82:25-32.

Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E, Davenport A, Powis SH, Sweny P, Burns A. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus.* (2001);10(9):606-11.

Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract.* (2006)102(3-4):c100-7.

Kuipers/Zeidler/Köhler. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen. 2006 wiskom e.K. Medal Rheumatologie. ISBN 3-939581-00-3.

Kuipers/Zeidler/Köhler. [http://vasculitis.org/images/documetns/bvas\\_v3.0.pdf](http://vasculitis.org/images/documetns/bvas_v3.0.pdf). Zugegriffen 1.12.2009.

Kuipers/Zeidler/Köhler. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

[http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximap\\_final\\_aav\\_maerz2014.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximap_final_aav_maerz2014.pdf). Zugegriffen:1.4.2014.

Kuipers,Zeidler,Köhler. ACR Klassifikationskriterien.

[http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Kriterien/PDFs/17-VAS-01.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Kriterien/PDFs/17-VAS-01.pdf). Zugegriffen: 12.4.2014

Lamprecht P, Moosig F, Gause A, Herlyn K, Gross WL. Birmingham vasculitis activity score, disease extent index and complement factor C3c reflect disease activity best in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 319-325.

Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* (2004) 51(2):278-83.

Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2673-2677.

Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* (2005);44(12):1542-5. Epub 2005 Sep 27.



Leavitt RY, Fauci AS, Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1101–7.

Ledford DK. Chapter 19: Immunologic aspects of vasculitis and cardiovascular disease. *JAMA.* 1997; 278:1962–71.

Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, Leung YY, Wong KC, Szeto CC. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)* (2009) 48:892--898.

Lightstone Liz. Editorial. The Landscape After LUNAR: Rituximab's Crater-Filled Path *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 962–965.

Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L; European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036-43.

Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, Alm GV, Rönnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1861-72.

Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand JA, Rosenblatt J, Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* (2004) 50(8):2580-9.

Looney RJ, Anolik J, Sanz I. A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE. *Mod Rheumatol.* 2010 Feb; 20(1): 1–10.

Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, Haller H, Haubitz M. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant.* (2009); 24(1):179-85.

Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* (2009) 15;61(4):482-7.

Lu Tim Y.-T., Ng Kristine P., Cambridge Geraldine, Leandro Maria J., Edwards Jonathan C. W., Ehrenstein Michael, Isenberg David A. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythema-

tosus at University College London Hospital: The first fifty patients. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. Vol 61, No. 4, April 15, 2009, pp 482-487.

Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, Dellaripa PF, Seo P, Spiera RF, Rouhani FN, Brantly ML, Merkel PA. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3760-7.

Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):834-8.

Mei H, Dörner T. Translationale Aspekte zur Rolle von B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie* July 2009, Volume 68, Issue 5, pp 364-369.

Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S., Belenfant X., Daugas E. Rémy P, Zarrouk V, Pillebout E, Jacquot C, Boffa JJ, Karras A, Masse V, Lesavre P, Elie C, Brocheriou I, Knebelmann B, Noël LH, Fakhouri F. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long term renal outcome. (2009) *Clin J Am Soc Nephrol* 4:57-587.

Merill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg D A, Hsieh H-J, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus. The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis and Rheumatism* Vol. 62, No. 1 (2010) 222-233.

Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Review. *J Clin Pathol* 2003; 56:481-490.

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R, Doria A, Jayne D, Khamashta MA, Kuhn A, Gordon C, Petri M, Rekvig OP, Schneider M, Sherer Y, Shoenfeld Y, Smolen JS, Talarico R, Tincani A, van Vollenhoven RF, Ward MM, Werth VP, Carmona L. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74.

Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S126-9.

Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, Duncker G, Beigel A, Brinkmann G, Gross WL, Heller M. MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 1997; 7: 566-570.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):310-7.

Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Autoimmune Rheumatic Diseases* 2. *Lancet* 2013; 382: 809–818.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.

Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. (2006);55(6):900-4.

Nowack R, Birck R, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet*. (1997) 15;349(9054):774.

Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. (1999) 10(9):965-71.

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

Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Shaariah W, Tan CC, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction

therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. (2005);10(5):504-10.

Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs*. (1999) 58(1):79-88.

Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int*. 2007 Jun;56(2):87-96.

Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. (2004);43(12):1532-5.

Paulsen JI, Rudert H. Manifestations of primary vasculitis in the ENT region. *Z Rheumatol*. 2001 Aug;60(4):219-25.

Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, Lightstone L, Cairns T. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24:3717-3717-3723.

Petri M, Orbai A-M, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, Bruce I, Isenberg D, Wallace D, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae S-C, Hanly J, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth V, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Jacobsen S, Buyon J, Maddison P, Dooley M, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo J, Callen J, Lim S, Fessler B, Inanc M, Kamen D, Rahman A, Steinsson K, Franks Jr. A, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman M, McGwin Jr. G, and Magder. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.

Press OW, Howell-Clark J, Anderson S, Bernstein I. Retention of B-cell-specific monoclonal antibodies by human lymphoma cells. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1390-7.

Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;77:152-160.

Ramos-Casals M., Diaz-Lagares C., Soto-Cardenas M.-J., Brito-Zeron P., Cuadrado M.-J., Sanna G., Bertolaccini L., Khamashta M. A. Rituximab Therapy in Lupus Nephritis: Current Clinical evidence. *Clinic Rev. Allerg immunol* (2010).

Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. (2009);18(9):767-76. Review.

Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):326-32.

Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, Prabu A, Situnayake D, Gordon C. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus.* (2009);18(1):67-73.

Rhee Eugene P, Laliberte Karen A., Niles John L. Rituximab as Maintenance Therapy for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc. Nephrol* 5: 1394-1400, 2010.

Romero F, Rodríguez-Iturbe B, Parra G, González L, Herrera-Acosta J, Tapia E. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. *Kidney Int.* (1999);55(3):945-55.

Rovin Brad H., Furie Richard, Latinis, Looney R. John, Fervenza Fernando C., Sanchez-Guerrero Jorge, Maciucă Romeo, Zhang David, Garg Jay P., Brunetta Paul, Appel Gerald, for the LUNAR Investigator Group. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 1215-1226.

Rubbert-Roth A, Burmester GR und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximab\\_2013\\_final.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximab_2013_final.pdf). Zugegriffen:1.4.2014

Rubbert-Roth A, Burmester GR und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh. [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Therapie-Ueberwachung/1Arztversionen\\_M\\_\\_rz\\_2008/rituximab.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Ueberwachung/1Arztversionen_M__rz_2008/rituximab.pdf). Zugegriffen:1.4.2014

Rubbert-Roth A. Anti-B-Zell-Strategien bei Vaskulitiden und Kollagenosen. *Z Rheumatol* 2009. 68:390-396.

Rubbert-Roth A (2014) Empfehlungen zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* (im Druck).

Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, Ugalde J, Aguirre C. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(12):900-5.

Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan.

Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. (2006);45(6):724-9.

Schiffer L, Sinha J, Wang X, Huang W, von Gersdorff G, Schiffer M, Madaio MP, Davidson A. Short term administration of costimulatory blockade and cyclophosphamide induces remission of systemic lupus erythematosus nephritis in NZB/W F1 mice by a mechanism downstream of renal immune complex deposition. *J Immunol*. 2003 Jul 1;171(1):489-97.

Schiller M, Lorenz H-M, Blank N. Neue Aspekte zur Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* (2007);66:505–509.

Schnabel A, Reuter M, Gloeckner K, Muller-Quernheim J, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profiles in Wegener's granulomatosis. *Respir Med* 1999; 93: 498-506.

Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, Davis JC, Ytterberg SR, St Clair EW, McCune WJ, Specks U, Allen NB, Luqmani RA, Stone JH; WGET Research Group. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2168-78.

Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, Moutsopoulos HM. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. (2005);52(2):501-13.

Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, Fervenza FC. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2010);5(3):445-53.

Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K; Working Group on the Rituximab Consensus Statement. *Ann Rheum Dis*. (2007) 66(2):143-50.

Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. (2006);54(9):2970-82.

Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, Smith KG, Jayne DR. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil

cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3760-9.

Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. renal Transplant Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation* 1995; 60:225-232.

Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* (2001);44(12):2836-40.

Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* (2006);45(11):1432-6. Epub 2006 Apr 21.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group (2010). Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221-232.

Sutter JA, Kwan-Morley J, Dunham J, Du YZ, Kamoun M, Albert D, Eisenberg RA, Luning Prak ET. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20): factors associated with B lymphocyte recovery. *Clin Immunol.* (2008)126(3):282-90.

Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. *Rheumatology (Oxford).* (2005);44(4):561-2.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.

Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* (2007);17(3):191-7.

Tarner IH. Neue Anti-B-Zell-Strategien für die Therapie rheumatischer Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie.* July 2009, Volume 68, Issue 5, pp 380-389.

Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM, Schlossman SF. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol.* 1985 Aug;135(2):973-9.

Tedder TF, Zhou LJ, Engel P. The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. *Immunol Today.* 1994 Sep;15(9):437-42.

Terrier B, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F. Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmatic antibodies ANCA-associated vasculitis (MAINRITSAN): follow up at 34 months. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2783.

Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):917-25.

Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* (2007);66(4):470-5.

Tony Hans-Peter, Burmester Gerd, Schulze-Koops Hendrik, Grunke Mathias, Henes Joerg, Kötter Ina, Haas Judith, Unger Leonore, Lovric Svjetlana, Haubitz Marion, Fischer-Betz Rebecca, Chehab Gamal, Rubbert-Roth Andrea, Specker Christof, Weinerth Jutta, Holle, Julia, Müller-Ladner, König Ramona, Fiehn Christoph, Burgwinkel Philip, Budde Klemens, Sörensen Helmut, Meurer Michael, Aringer Martin, Kieseier Bernd, Erfurt-Berge Cornelia, Sticherling Michael, Veelken Roland, Ziemann Ulf, Strutz Frank, von Wussow Praxis, Meier Florian MP, Hunzelmann Nico, Schmidt Enno, Bergner Raoul, Schwarting Andreas, Eming Rüdiger, Hertl Michael, Stadler Rudolf, Schwarz-Eywill, Wassenberg Siegfried, Fleck Martin, Metzler Claudia, Zettl Uwe, Westphal Jens, Heitmann Stefan, Herzog Anna L, Wiendl Heinz, Jakob Waltraud, Schmidt Elvira, Freivoel Klaus, Dörner Thomas and GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from an national registry (GRAID). *Arthritis Research Therapy* 2011, 13:R75.

Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, Risselada A, Klareskog L, van Vollenhoven R, Malmström V, Trollmo C. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* (2007);122(1):62-74.

Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, Limsuwan T, MD, Ngamjanya-porn P, Janwityanujit S (2011). Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii*



pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 41:497-502.

van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, Macey K, Sweetser M, Kelman A, Rao R. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):558-67.

Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, Schlesi-er M, Voll RE, Thiel J. Impact of Rituximab on Immunoglobulin Concentrations and B Cell Numbers after Cyclophosphamide Treatment in Patients with ANCA-Associated Vasculitides. *PLoS One*. 2012.

Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, González-Amaro R. Clinical and immunologi-cal effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to convention-al therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R83. Epub 2006 May 5.

Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goëb V, Henshaw K, Ponchel F, Emery P. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: pre-dictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1273-9.

Vital EM, Rawstron AC, Dass S, Henshaw K, Madden J, Emery P, McGonagle D.. Reduced-Dose Rituximab in Rheumatoid Arthritis. Efficacy Depends on De-gree of B Cell Depletion. *Arthritis Rheum* Vol. 63, No. 3, March 2011, pp 603–608.

Vitali, C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Neri R, Bombardieri S, Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Re-search.II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use inthe development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:541–7.

Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheu-matoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):772-8.

Voswinkel J. Wege zur Diagnose bei systemischen Vaskulitiden. *Arztinformati-on vom 01.09.2005. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.* <http://dgrh.de/?id=1664>.

Waiser J, Budde K, Braasch E, Neumayer HH. Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil. *Am J Kidney Dis*. (1999);34(3):e9.

Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int.* (2007);72(6):676-82.

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, De Zoysa J, Ives N, Clark WF, Quillen K, Winters JL, Wheatley K, Jayne D; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Mar 14;14:73.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):521-30.

Winzer M, Aringer M. Use of methotrexate in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S156-9.

Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3660–65.