



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Bedeutung der „single-dose“ Rituximab-Therapie in
der Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie
bei ANCA-assoziiertes Vaskulitis**

Michael Egon Probst

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 22.6.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 5.1.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	10
1.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA).....	11
1.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	11
1.3 Klinischer Verlauf der GPA und MPA.....	12
1.4 Therapieprinzipien	12
<i>Rituximab</i>	13
2. Studiendesign und Methoden	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Therapeutische Strategie	20
2.3 Klinische und laborchemische Datenanalyse	21
2.3.1 Klinische Scores: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und Vasculitis Damage Index (VDI).....	21
2.3.1.1 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	22
2.3.1.2 Vasculitis Damage Index (VDI)	23
2.3.2 Bewertung und Definition des Therapieansprechens.....	24
2.3.2.1 Remission	25
2.3.2.2 Therapieansprechen	26
2.3.2.3 Therapietoxizität	26
2.3.3 Labordiagnostik	27
2.3.3.1 ANCA-Diagnostik	28
2.3.3.2 Zirkulierende B-Zellen	28

2.4 Statistische Analyse.....	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Übersicht.....	30
3.2 Gesamtes Patientenkollektiv	39
3.2.1 Remissionsinduktion.....	39
3.2.2 Krankheitsrezidive	46
3.2.3 Unerwünschte Ereignisse	47
3.2.4 Biomarker	49
3.2.4.1 ANCA	49
3.2.4.2 Zirkulierende B-Zellen	52
3.3 RTX-Primärtherapie	54
3.3.1 Remissionsinduktion.....	54
3.3.2 Krankheitsrezidive	58
3.3.3 Unerwünschte Ereignisse	58
3.3.4 Biomarker	59
3.4 RTX-Sekundärtherapie nach Rezidiv bei CYC-Primärtherapie.....	60
3.4.1 Remissionsinduktion.....	60
3.4.2 Krankheitsrezidive	64
3.4.3 Unerwünschte Ereignisse	64
3.5 Patientin unter Erhaltungstherapie nach Cyclophosphamid-Induktion	64
3.6 Patient mit refraktärer Pachymeningitis.....	65
4. Diskussion	67
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis.....	77
7. Publikationen	89
8. Anhang	90
8.1 Patientenidentifikationsnummern	90

8.2 BVAS-Erhebungsbogen.....	91
8.3 VDI-Erhebungsbogen	94

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile c(z)yttoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS-WG	BVAS für Wegener Granulomatose
c-ANCA	cytoplasmatic-ANCA
CD20	Cluster of differentiation 20
CHCC	Chapel-Hill-Consensus-Conference
CRP	C-reaktives Protein
CYC	Cyclophosphamid
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
eGFR	estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
eGPA	eosinophile Granulomatose und Polyangiitis
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie)
GC	Glukokotikoid
GPA	Granulomatosis with polyangiitis (Wegener)
HNO	Hals/Nase/Ohren
IIF	indirekte Immunfluoreszenz
IRR	infusion related reaction (infusionsbedingte Reaktion)
KOF	Körperoberfläche
LEF	Leflunomid
MAINRITSAN (Studie)	RTX versus AZA for maintenance in ANCA-associated vasculitis

MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
pANCA	perinuclear ANCA
PNS	peripheres Nervensystem
PR3	Proteinase-3
PS	Plasmaseparation (Plasmapherese)
RA	rheumatoide Arthritis
RAVE (Studie)	RTX versus CYC for ANCA-associated vasculitis
RCT	randomised controlled trial
RITUXVAS (Studie)	RTX versus CYC in ANCA-associated renal vasculitis
RTX	Rituximab
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VDI	Vasculitis Damage Index
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
Tabelle 2: ACR-Klassifikationskriterien (nach Medal Rheumatologie).....	17
Tabelle 3: CHCC-Krankheitsdefinitionen der GPA und MPA.....	18
Tabelle 4: Definitionen der AAV-Aktivitätszustände.....	24
Tabelle 5: Therapietoxizität.....	27
Tabelle 6: Patientencharakteristik zum Zeitpunkt der ersten RTX-Behandlung.....	32
Tabelle 7: Zusammenfassung klinisches Patientenoutcome	34
Tabelle 8: Therapietoxizität und unerwünschte Ereignisse.....	38
Tabelle 9: Indikationen für RTX-Reevaluation	39
Tabelle 10: VDI-Dynamik innerhalb 24 Monate bei n Patient*innen (%) der jeweiligen Subgruppen	43
Tabelle 11: Aufteilung der Patienten-ID aufgrund der Subgruppenzugehörigkeit.....	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BVAS-Score-Dynamik im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie	41
Abbildung 2: VDI-Score-Dynamik im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie	42
Abbildung 3: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie	44
Abbildung 4: Überblick über die Verteilung der Anzahl der Rezidive auf die jeweiligen Subgruppen.....	46
Abbildung 5: Überblick über die Verteilung der Anzahl der infektiösen Komplikationen auf die jeweiligen Subgruppen.....	47
Abbildung 6: PR-3-Dynamik der PR3-positiven Patient*innen 24 Monate nach erster RTX-Therapie	49
Abbildung 7: Antikörperspiegel (U/l) während der 24 Monate bei Patient*innen (n = 8) mit rezidivfreiem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie	50
Abbildung 8: Antikörperspiegel (U/l) während der 24 Monate bei Patient*innen (n = 9) mit rezidivierendem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie, alle Patient*innen PR3-positiv	51
Abbildung 9: CD20-Zellzahlen (%) während der 24 Monate bei Patient*innen mit rezidivfreiem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie	52
Abbildung 10: CD20-Zellzahlen (%) während der 24 Monate bei Patient*innen mit rezidivierendem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie	53
Abbildung 11: BVAS-Score-Dynamik der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie	55
Abbildung 12: VDI-Score-Dynamik der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie	56
Abbildung 13: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie.....	57

Abbildung 14: PR3-Antikörpertiter (U/l) eines ausgewählten Patienten (PRTX4) unter RTX-Primärtherapie bei rezidivierender GPA.....	59
Abbildung 15: Entwicklung der CD20-positiven Zellen (%) eines ausgewählten Patienten (PRTX4) unter RTX-Primärtherapie bei rezidivierender GPA.....	60
Abbildung 16: BVAS-Score-Dynamik der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie	61
Abbildung 17: VDI-Score-Dynamik der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie	62
Abbildung 18: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie	63

1. Einleitung

Vaskulitiden stellen eine heterogene Gruppe von Systemerkrankungen dar, die generell durch entzündliche Veränderungen an den Blutgefäßen mit konsekutiver Schädigung der betroffenen Organe charakterisiert sind. Im Allgemeinen unterscheidet man primäre, sogenannte idiopathische, von sekundären Vaskulitiden [1]. Während erstere als eigenständiges Krankheitsbild als Folge einer pathologischen Immunreaktion des Körpers auftreten, entstehen letztere auf dem Boden einer Grunderkrankung bzw. eines exogenen Agens. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Evaluation einer niedrig dosierten Rituximab-Therapie zweier Entitäten aus dem Formenkreis der primären Vaskulitiden:

- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), früher Morbus Wegener oder Wegenersche Granulomatose
- mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Die Einteilung der primären Vaskulitiden erfolgt anhand der 2012 überarbeiteten Kriterien der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) [1], die neben der Größe des Gefäßes, den Organbefall, Symptome sowie histologische und immunpathologische Merkmale berücksichtigt [2]. Dadurch ergibt sich eine weitere Unterscheidung in sog. Immunkomplexvaskulitiden und ANCA-assoziierte Vaskulitiden. GPA und MPA werden mitverursacht durch eine spezielle Form von Autoantikörpern, den antineutrophilen z(c)yttoplasmatischen Antikörpern (ANCA). Als Autoantigene sind mehrere Enzyme azurophiler und spezifischer Granula neutrophiler Granulozyten [3] [4] und Monozyten [4] beschrieben. Die wichtigsten Antigene sind Proteinase-3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO) [4] [5]. Diese Vaskulitiden werden als ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) bezeichnet.

1.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)

Die Granulomatose mit Polyangiitis ist gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Vaskulitis, die kleine bis mittelgroße Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen befällt, und durch granulomatöse Entzündungen betroffener Organe [2]. Primär tritt sie häufig lokalisiert als granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts auf und verläuft nachfolgend unbehandelt meist als systemische Kleingefäßvaskulitis mit potentieller Schädigung mehrerer Organsysteme. Neben der pulmonalen Beteiligung ist die renale Manifestation hervorzuheben, welche prognostisch ungünstig ist. Auch heutzutage kommt es im Erkrankungsverlauf bei noch bis zu 23 % [6] der Patient*innen zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und damit verbundenen Komorbiditäten.

Die Prävalenz der GPA beträgt ca. 50 Fälle auf 1 Million Einwohner [7], die Inzidenz wird mit zwei bis zwölf Fällen auf 1 Million Einwohner pro Jahr angegeben [8]. Die Erkrankung tritt meistens zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Immunologischer Leitbefund sind antizytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster (c-ANCA), die sich gegen das Hauptzielantigen Proteinase-3 richten (PR3-ANCA) [9]. Die Spezifität beträgt 95 bis 99 %, die Sensitivität ist vom Stadium und der Aktivität der Erkrankung abhängig und liegt in der Initialphase bei ca. 50 % und in der aktiven Generalisationsphase bei 90 % [10].

1.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Dies ist eine Form der Vaskulitis mit obligatem Befall kleinerer Gefäße (Kapillaren, Venolen und Arteriolen) [1] und fakultativer Ausdehnung auf mittelgroße Gefäße. Die Inzidenz beträgt drei bis vier Fälle pro einer Million Einwohner pro Jahr. Die Mehrzahl der Patienten ist zu Beginn der Erkrankung über 50 Jahre alt [11]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Die MPA manifestiert sich als Systemerkrankung mit prognostisch wichtiger pulmonaler und renaler Beteiligung und kann der generalisierten GPA im klinischen Erscheinungsbild sehr stark ähneln. Der wesentliche Unterschied zur GPA besteht darin, dass

bei der MPA keine Granulombildung stattfindet [1]. Immunologischer Leitbefund sind ANCA mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (p-ANCA) und der Myeloperoxidase (MPO) als Hauptzielantigen [12]. Die MPO-ANCA haben eine Spezifität von 99 % und eine Sensitivität bis 85 % [13]. Die Konzentration der MPO-ANCA kann mit der Krankheitsaktivität korrelieren [14].

1.3 Klinischer Verlauf der GPA und MPA

B-Zellen spielen als Antikörper-Produzenten eine wichtige Rolle bei der pathologischen Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, den wichtigsten Effektorzellen der Gefäßschädigung oder einer Granulomentstehung [15] [16] [17]. Neben der Antikörperproduktion und der akuten Entzündungsreaktion sind B-Zellen aufgrund der Zytokin-vermittelten Bildung von lymphoidem Gewebe in betroffenen Organen an der Entstehung und Aufrechterhaltung eines chronischen Entzündungsprozesses beteiligt [18].

Der progredient destruktive Charakter der GPA und MPA ist verbunden mit hoher Morbidität und einer einjährigen Mortalitätsrate von bis zu 80 %, sofern unbehandelt [19]. Die Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden richtet sich nach dem jeweiligen Stadium der Erkrankung [20]. Eine immunsuppressive Therapie reduziert die erkrankungsbedingte Mortalität deutlich. Es werden bei AAV 1-Jahres-Mortalitätsraten von drei bis 18 % [6] und z. B. fünf Jahresüberlebensraten bei der MPA von 75 % erreicht [21] [22]. Unter adäquater Therapie in spezialisierten Zentren kann mittlerweile für einen Großteil der Patient*innen eine Lebenserwartung erreicht werden, welche sich nicht mehr signifikant von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet [23] [24].

1.4 Therapieprinzipien

Ziel der Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist immer die Remission, also eine deutliche Reduktion oder gar das Sistieren von Krankheitsaktivität bzw. -beschwerden.

Dabei besteht ein wichtiger Unterschied, ob man in einem akuten Schub eine Verringerung der Krankheitsaktivität (Remissionsinduktion) erreichen will oder ob versucht wird, ein Wiederaufflammen der Krankheitsaktivität (Remissionserhaltung) zu vermeiden. Eckpfeiler der Therapie generalisierter und schwerer Verläufe waren lange Zeit vorwiegend Glukokortikoide (GC) und Cyclophosphamid (CYC), die selbst allerdings eine Reihe von kurz- und langfristigen Nebenwirkungen haben. GC führen bekanntermaßen u. a. zu steroidinduzierten Diabetes mellitus, Hypertonus, Lipidstoffwechselstörungen, Hypertonus, kardiovaskulären Ereignissen sowie Osteoporose und aufgrund der Immunsuppression zu einer gesteigerten Infektionsneigung. Im Rahmen einer CYC-Therapie können u. a. eine sekundäre Immundefizienz sowie Amenorrhoe und maligne Erkrankungen der Blase und des Knochenmarks induziert werden [25]. Damit sind einerseits die erprobten Medikamente in ihrem Einsatz dosislimitiert. Andererseits tragen mittlerweile infektiöse Komplikationen als Hauptursache der Mortalität der AAV im ersten Behandlungsjahr (59 %) mehr zur Gesamtmortalität bei als Komplikationen der Krankheiten selbst (11 %) [26] [27]. Trotz deutlicher Fortschritte in der Therapie der AAV in den vergangenen Jahrzehnten besteht seit Langem die Notwendigkeit zur Reduktion therapieassoziiierter Nebenwirkungen.

Rituximab

Um die Jahrtausendwende ist Rituximab (RTX) als einer der ersten Wirkstoffe einer neuen Generation von Antikörper-basierten Medikamenten bzw. Behandlungsoptionen zur zielgerichteten Tumortherapie in Erscheinung getreten. Die Zulassung ist zuerst für die onkologische Therapie der cluster of differentiation 20 (CD 20)-positiven, refraktären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome [28] (Zulassung FDA 1997, Rituxan®, Roche [29]) erfolgt.

RTX ist ein chimärer murin-humaner, monoklonaler Antikörper. Therapeutische Antikörper erkennen antigentragende Zellen und markieren diese für das Immunsystem des Patienten. RTX bindet an das Oberflächenantigen CD20 [30]. Die Präsentation des Zielantigens ist abhängig vom Reifestadium der B-Lymphozyten und wird nur auf unreifen, reifen und malignen B-Lymphozyten, nicht aber auf hämatopoetischen Stammzellen, Pro-B-Zellen oder Antikörper-produzierenden Plasmazellen expri-

miert [31] [32]. Es depletiert CD20-positive B-Zellen dem aus peripherem Blut und lymphoidem Gewebe durch komplementabhängige und zellvermittelte Zytotoxizität [33] [34].

Auf Basis der Erkenntnisse aus der Tumorthherapie und der bestehenden Notwendigkeit einer effektiven und nebenwirkungsärmeren B-Zell-Depletion bei den AAV haben bald erste Publikationen aus dem Jahr 2001 [35] die Wirksamkeit von RTX bei den AAV gezeigt.

Aufgrund des zu erwartenden günstigeren Nebenwirkungsprofils und zunehmender Hinweise bezüglich der Wirksamkeit von RTX bei AAV wird die AAV-Therapie mit RTX am Klinikum rechts der Isar der TU München seit 2003 praktiziert. Initial im Konsens bei ausgewählten AAV-Patienten mit therapierefraktärem Verlauf in einem Off-Label-Verfahren. Die Mehrzahl der Patienten hat einen rezidivierenden Erkrankungsverlauf und ist mit verschiedenen Immunsuppressiva, insbesondere GC und CYC, vorbehandelt worden.

Im Verlauf ist es mit der Erweiterung der RTX-Zulassung (2006) auf die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) [36] auch zur Ausweitung der Therapieindikationen außerhalb der Onkologie bei B-Zell-bedingten Erkrankungen gekommen. Zur Remissionsinduktion der AAV ist anfangs einerseits auf RA-Protokolle (2 x 1000 mg), andererseits auf das bewährte Lymphom-Dosierungsschema, bestehend aus vier intravenösen Infusionen mit einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) im wöchentlichen Abstand [37] [38], zurückgegriffen worden. Da der Großteil der pharmakokinetischen Daten von Lymphompatient*innen stammt, hat es damals keinen eindeutigen Hinweis auf eine minimal wirksame Dosis von RTX bei Autoimmunerkrankungen gegeben.

Zunehmend haben sich jedoch die Hinweise auf die Wirksamkeit einer niedrig dosierten RTX-Therapie bei einer Reihe eigenständiger Erkrankungen außerhalb der Onkologie verdichtet. Beschrieben sind z. B. die autoimmune hämolytische Anämie [39], Myasthenia gravis [40], systemischer Lupus erythematodes [41] [42] oder membranöse Nephropathie nach Transplantation [43] und Pemphigus [44]. Darüber hinaus ist berichtet, dass bereits eine Einzeldosis RTX von 50 mg/m² KOF die peripheren B-Zellen bei Patient*innen, die für eine Nierentransplantation gelistet sind, wirksam

reduziert [45]. Dabei treten keine signifikanten Unterschiede in der B-Zell-Reduktion und der Serumhalbwertszeit des Arzneimittels in Abhängigkeit unterschiedlicher Dosierungsschemata (exemplarisch 50, 150, oder 375 mg/m² KOF) auf. Periphere B-Zellen erholen sich in allen Gruppen erst ein Jahr nach Infusion [45].

Aufgrund der pharmakologischen und klinischen Beobachtungen entschloss man sich in der Abteilung für Nephrologie bereits früh zu einer „single-dose“ Rituximab-Therapiestrategie.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Effektivität einer dosisreduzierten RTX-Therapie auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis retrospektiv zu überprüfen.

2. Studiendesign und Methoden

2.1 Studiendesign

Analysiert werden alle Patient*innen mit gesicherter Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis oder einer mikroskopischen Polyangiitis, die in der Abteilung für Nephrologie zwischen 2003 und 2011 behandelt worden sind und bei denen eine Befunderhebung zwei Jahre nach der ersten RTX-Infusion möglich war. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Alter > 18 Jahre	- Alter < 18 Jahre - Gravidität - fehlende Einwilligungsfähigkeit
Vaskulitis-Typ	MPA, GPA	eGPA
Therapieregime	single-dose RTX-Therapie	- alleinige CYC-Therapie - RTX-Therapie nach Lymphom- oder RA-Schema
Behandlungszeitraum/ Follow up	2003 – 2011 mindestens 24 Monate	> 2011 < 24 Monate

Haupteinschlusskriterium für die Auswertung ist die Behandlung mit einem dosisreduzierten RTX-Therapieregime zur Remissionsinduktion oder Erhaltungstherapie. Patient*innen mit Diagnose einer eosinophilen Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss, eGPA) sowie einer anderen primären oder sekundären Form einer Vaskulitis sind ausgeschlossen.

Die Diagnose einer GPA und MPA ist bei allen Patient*innen u. a. durch den positiven ANCA-Nachweis oder im Rahmen der GPA nach den erfüllten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) – Urinsediment, radiologischer Befund

des Röntgenthorax, nasaler oder oraler Befall, nachgewiesene granulomatöse Entzündung in der Biopsie – gesichert [46] [47] (Tabelle 2). Die ACR-Kriterien basieren somit auf der Analyse der Histopathologie und dem klinischen Erscheinungsbild.

Die ACR-Kriterien erfassen allerdings nicht die MPA, deshalb ist für letztere ein zweites Klassifikationssystem nötig. Für die MPA finden die von der Chapel-Hill-Consensus-Conference (CHCC) von 2012 vereinbarten Krankheitsdefinitionen Anwendung (Tabelle 3). Die CHCC-Definitionen basieren auf Expertenmeinungen und sind in erster Linie eine Klassifizierung auf der Grundlage der Histopathologie. Das Vorliegen von ANCA wird von beiden Klassifikationssystemen nicht gefordert.

Tabelle 2: ACR-Klassifikationskriterien (nach Medal Rheumatologie)

Kriterium	Kommentar
Nasale oder orale Entzündung	Entwicklung schmerzhafter oder schmerzloser oraler Ulzera, eitriger oder blutiger Ausfluss aus der Nase
Pathologisches Röntgenbild des Thorax	Vorliegen von Knötchen, fixierten Infiltraten oder Hohlräumen
Urinsediment	Mikrohämaturie (> fünf Erythrozyten bei 400-facher Vergrößerung im Mikroskop) oder Erythrozyten-Zylinder
Biopsie mit Nachweis einer granulomatösen Entzündung	Granulomatöse Entzündung innerhalb der Wand einer Arterie oder im perivaskulären oder extravaskulären Bereich (Arterie oder Arteriole)
Mindestens zwei der Kriterien müssen für die Klassifikation der GPA erfüllt sein.	

Nach J.G.K. Kuipers, H. Zeidler, L. Köhler. Medal Rheumatologie. 2015; Friedrichshafen: wiskon e.K. S. 210.

Tabelle 3: CHCC-Krankheitsdefinitionen der GPA und MPA (nach [1])

GPA	MPA
<p>Nekrotisierende, granulomatöse Entzündung:</p> <p>Beteiligung des oberen oder unteren Respirationstraktes</p> <p>Nekrotisierende Vaskulitis: vorrangiger Befall kleinerer und mittlerer Gefäßkaliber (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen)</p> <p>Nekrotisierende Glomerulonephritis wahrscheinlich</p>	<p>Nekrotisierende Vaskulitis, ohne granulomatösen Verlauf:</p> <p>pulmonale Kapillaritis</p> <p>vorrangiger Befall kleiner Gefäße (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen)</p> <p>Befall mittlerer Gefäßkaliber möglich</p> <p>wenig oder keine Immunkomplexablagerungen</p> <p>Nekrotisierende Glomerulonephritis sehr wahrscheinlich</p>

Der gewählte Beobachtungszeitraum von acht Jahren beruht weniger auf der geringen Inzidenz und Prävalenz der GPA bzw. MPA, als vielmehr auf der Tatsache, dass die großen Zulassungsstudien RAVE und RITUXVAS Zweifel an der Effizienz des gewählten Therapieregimes mit evtl. zu geringer RTX-Dosierung geschürt haben, welchen mit einem ausreichend langem Beobachtungszeitraum begegnet werden soll.

Für alle Patient*innen müssen retrospektiv ab der ersten RTX-Gabe eine entsprechend lange Behandlungsdauer und eine Patientenbegleitung bzw. -dokumentation von mindestens zwei Jahren nachvollziehbar sein.

Zur Auswertung und besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien werden die Patient*innen zudem in Subgruppen eingeteilt, die sich wie folgt verteilen:

- Patient*innen mit RTX-Primärtherapie
- RTX-Sekundärtherapie nach Rezidiv bei CYC-Primärtherapie
- RTX-Erhaltungstherapie nach CYC-Induktion
- Refraktärer Krankheitsverlauf unter CYC-/RTX-Kombination.

Den Patient*innen werden entsprechend der Einordnung in die jeweiligen Subgruppen individuelle Patienten-Identifikationsnummern (ID) zugeordnet (siehe Anhang S. 90). Es erfolgt eine retrospektive Analyse aller Patientendaten. Klinische Befunderhebung und Ergebnisdaten sind über einen Zeitraum eines Zwei-Jahres-Follow-ups ab der ersten RTX-Behandlung gesammelt, Krankenakten bzw. Epikrisen mit herangezogen worden.

2.2 Therapeutische Strategie

Die Patient*innen sind mit dem Ziel der Remissionsinduktion mit einer Einzeldosis RTX (375 mg/m² Körperoberfläche) in folgenden Fällen behandelt worden:

- im Rahmen einer neu diagnostizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis
- bereits vorbestehende ANCA-assoziierte Vaskulitis mit rezidivierendem Verlauf oder refraktärer Erkrankung.

Patient*innen mit CYC-refraktärem Verlauf sind unter dem Gesichtspunkt der Erhaltungstherapie mit einer RTX-Einzeldosis (375 mg/m² Körperoberfläche) in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs mittels unterschiedlicher, individuell angepasster Behandlungsindikationen erneut evaluiert worden.

Weitere Einzelgaben von RTX (375 mg/m² Körperoberfläche) sind nach ärztlichem Ermessen anhand folgender Strategien erfolgt:

- entweder in einem festgelegten zeitlichen Behandlungsintervall, in der Regel sechs bis neun Monate
- einem nachgewiesenem ANCA-Antikörperanstieg oder
- einer mittels FACS-Analyse bestätigten Rekonvaleszenz der CD20-positiven-B-Zellen.

Für keine der genannten Strategien sind zum Behandlungszeitpunkt valide klinische Studien vorgelegen, wobei alle drei Strategien damals als mögliche therapeutische Orientierung für den RTX-Einsatz unter Vaskulitis-Experten diskutiert worden sind. Bei CYC vorbehandelten Patient*innen mit RTX als Erhaltungstherapie ist analog verfahren worden.

Die Applikation von RTX ist stationär erfolgt. Aufgrund der intravenösen Applikation des Wirkstoffes und besonders wegen der chimären Zusammensetzung des

Antikörpers mit murinem Anteil besteht potentiell die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion. Zur Vermeidung einer infusionsbedingten Reaktion (IRR) sei auf das gängige Prämedikations- und Applikationsschema verwiesen [48].

Abhängig vom klinischen Erscheinungsbild und der Indikation zur RTX-Gabe findet im Rahmen der Remissionsinduktion oder Remissionserhaltung eine Steroidtherapie als Stoßtherapie (1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent/d, maximal 80 mg) [20] oder die individuelle Fortführung bzw. Dosiserhöhung einer bestehenden Langzeittherapie statt.

Ergänzend ist die Gabe von Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) zur Prophylaxe einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie erfolgt.

2.3 Klinische und laborchemische Datenanalyse

2.3.1 Klinische Scores: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) und Vasculitis Damage Index (VDI)

Chronische Erkrankungen können durch zwei separate Komponenten beschrieben werden: Krankheitsaktivität und Krankheitsschaden.

Die Krankheitsaktivität repräsentiert die reversiblen Aspekte der Krankheit, während der Krankheitsschaden irreversible Folgen der Krankheit bezeichnet. Das Konzept ist für die klinische Versorgung von Patient*innen mit AAV wichtig, um zu differenzieren, welche Krankheitsmanifestation (k)einer Immunsuppression bedarf, wodurch eine Über-/Unterbehandlung vermieden wird, eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität. Das Konzept ist auch für klinische Studien wichtig, da es den aktuellen und langfristigen Krankheitsverlauf abbildet.

2.3.1.1 Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Der Birmingham Vasculitis Activity Score dient als klinischer Index zur Erfassung der Krankheitsaktivität, als Grundlage für das aktuelle Therapieansprechen und zur Einschätzung der AAV-Aktivität, um bei Bedarf eine Therapieeskalation einzuleiten.

Die ursprüngliche Version ist im Jahr 1994 [49] eingeführt und seitdem mehrfach überarbeitet worden [50] [51]. In dieser Studie erfolgt die Analyse der Krankheitsaktivität mithilfe der aktuellsten dritten Version des BVAS aus dem Jahr 2003 (BVAS v.3) [52], siehe Anhang BVAS-Erhebungsbogen S. 91. Auf diese Version wird im Folgenden Bezug genommen, wenn in der Ergebnisauswertung und der anschließenden Diskussion BVAS genannt wird. Eine spezielle Variante des BVAS, der BVAS für Patient*innen mit Wegener Granulomatose (BVAS-WG), wird nicht verwendet, da dieser nur für die GPA validiert ist [53] [54] und damit die MPA im Patientenkollektiv nicht berücksichtigt wäre. Der BVAS ist in therapeutischen Studien ein weit verbreiteter und validierter Index [51] [55]. Hervorzuheben ist, dass der BVAS empfindlich auf Aktivitätsänderungen reagiert und zwischen verschiedenen Krankheitszuständen, z. B. Remission und aktive Krankheitsphasen, unterscheiden kann [56].

Um der AAV als Multisystemerkrankung gerecht zu werden, dient der BVAS als umfassende klinische Multisystembewertung aller relevanten Organsysteme.

Insgesamt sind neun Organ-/Systemgruppen aufgelistet. Darunter finden sich die Kategorien: Allgemeinsymptome, Haut, Schleimhäute/Augen, Hals/Nase/Ohren, Lunge, kardiovaskuläres System, Gastrointestinaltrakt, Nieren und Nervensystem.

Diese sind unterteilt in diverse Symptomunterkategorien (siehe Anhang BVAS, S. 91), die potentiell auf eine Vaskulitis zurückzuführen sind.

Die Beurteilung beruht auf einem abhängig von der klinischen Relevanz gewichteten Score, um Veränderungen des Gesundheitszustandes der Patient*innen in den vorangegangenen vier Wochen zu messen. Die Symptome müssen in diesem Zeitraum neu aufgetreten sein oder sich verschlechtert haben und auf die Vaskulitis zurückzuführen sein.

Die Berechnung erfolgt aus Addition der erreichten Punkte in den neun Organ-/Systemgruppen. Mehr als die definierten Maximalwerte in den jeweiligen Organ-/Systemgruppen können nicht erreicht werden, selbst wenn sich aus der Addition der Symptomunterkategorien höhere Werte ergeben. Die Summe der Organsystemwerte

entspricht dem Endergebnis, dem BVAS-Score. Minimaler Score ist null, welcher einer Remission entspricht. Maximaler Score ist 63. Je höher der BVAS, desto höher ist die Aktivität der Vaskulitis.

2.3.1.2 Vasculitis Damage Index (VDI)

Der Vasculitis Damage Index ist ein standardisierter klinischer Index zur Beurteilung der durch die Vaskulitis oder Vaskulitistherapie verursachten Organschädigung [57]. Gemeint sind irreversible Veränderungen im Sinne einer Narbenbildung [58], die nicht mehr auf eine immunsuppressive Therapie anspricht. Da die klinische Unterscheidung zwischen Aktivität und Schaden schwierig sein kann, ist der Schaden über einen bestimmten Zeitraum hinweg zu definieren. Die Funktionseinschränkung muss über drei Monate bestehen. Eine Ausnahme von dieser Regel stellen definitive Ereignisse dar, wie z. B. eine krankheitsbedingte Darmresektion infolge Darmischämie, welche von Natur aus irreversibel ist. Die gewertete Funktionseinschränkung stellt keine Indikation zur Therapieintensivierung dar. Der VDI umfasst elf Organ-/Systemgruppen: muskuloskelettales System, Haut, Hals/Nase/Ohren, Lunge, kardiovaskuläres System, Niere, Gastrointestinaltrakt, peripheres Gefäßsystem, Augen, neuropsychiatrische und sonstige Symptome [59] (siehe Anhang VDI, S. 94).

Die Hauptgruppen sind unterteilt in diverse Symptomunterkategorien (siehe Anhang VDI, S. 94). Vergeben wird je Symptomunterkategorie ein Punkt. Der Vasculitis Damage Index als Ausdruck der kumulativen Krankheitslast entspricht somit der Summe der ungewichteten Symptomunterkategorien. Als Konsequenz der irreversiblen Schädigung ist per definitionem ein positiver Befund im Verlauf immer als positiv zu werten. Deshalb kann der VDI im Gegensatz zum BVAS-Score nicht abnehmen. Der Standard-Referenzpunkt für die Zunahme des VDI ist der Score zum Zeitpunkt der Ersterhebung. Minimaler Score ist null. Der maximale Score ist 64, obwohl 65 Symptomunterkategorien aufgelistet sind. Das letzte Element wird nicht punktuell bewertet, sondern dient zur gutachterlichen Ergänzung. Je größer der VDI im Verlauf, desto größer ist die Schädigung im Beobachtungsintervall. Die Empfindlichkeit des Index zur Schadenserfassung sowie im Intermethodenvergleich zu anderen Testverfahren ist in

mehreren Studien bestätigt [57] [60] [61]. Es besteht allenfalls eine schwache Korrelation zwischen VDI und aktueller Krankheitsaktivität, gemessen am BVAS und dem C-reaktivem Protein (CRP) [62]. Der VDI-Score korreliert allerdings nachweislich mit der Krankheitsaktivität gemessen nach BVAS-WG [57] im Vorjahr.

2.3.2 Bewertung und Definition des Therapieansprechens

Für die Bewertung des Therapieansprechens und der klinischen Ergebnisse müssen im Rahmen der AAV als chronische Multisystemerkrankung unterschiedliche Krankheitsaktivitätszustände definiert werden.

Die Definitionen der Aktivitätszustände der AAV, also Remission, Therapieansprechen und Rezidiv, orientieren sich an den EULAR-Empfehlungen (European League Against Rheumatism) für die Durchführung klinischer Studien zur systemischen Vaskulitis [63]. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Definitionen der AAV-Aktivitätszustände

Remission	<ul style="list-style-type: none"> - vollständiges Fehlen der Krankheitsaktivität - beschwerdefreies Intervall von mindestens drei Monaten - stabile Dosis von weniger als 7,5 mg Prednisolon (oder Prednisolon-Äquivalent) pro Tag - stabile Dosis eines Erhaltungsimmunosuppressivums
Therapieansprechen	
Verbesserung der AAV-Aktivität	BVAS-Score-Reduktion um > 50 % im Monat sechs nach primärer RTX-Gabe
Refraktär	BVAS-Score-Reduktion um < 50 %

Fortsetzung Tabelle 4: Definitionen der AAV-Aktivitätszustände

<p>Rezidiv</p> <p>Majorrezidiv</p> <p>Minorrezidiv</p>	<p>Wiederauftretende Krankheitsaktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> - lebens- oder organbedrohende Krankheitsaktivität - schwere Organmanifestation, nicht beherrschbar durch alleinige Erhöhung der Steroiddosis - zusätzliche Eskalation der immunsuppressiven Therapie erforderlich <p>Wiederauftreten von nicht lebens- oder organbedrohender Krankheitsaktivität</p>
<p>Therapieversagen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlen einer klinischen Besserung - Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach RTX-Gabe - Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse auch bei klinischer Verbesserung der Vaskulitisaktivität

2.3.2.1 Remission

Remission ist als das vollständige Fehlen einer Krankheitsaktivität, die auf eine aktive Vaskulitis zurückzuführen ist, definiert. Das beschwerdefreie Intervall soll mindestens drei Monate betragen. Patient*innen mit einer stabilen Dosis von weniger als 7,5 mg Prednisolon (oder Prednisolonäquivalent) pro Tag (sog. Cushing-Schwelle) und einer zusätzlichen stabilen Dosis eines Erhaltungsimmunosuppressivums sind aufgrund der Notwendigkeit einer fortgesetzten Immunsuppressionstherapie zur Remissionserhaltung [64] ebenfalls als in Remission befindlich eingestuft. Die Notwendigkeit einer fortgesetzten Immunsuppression besteht selbst im Status der Remission aufgrund der hohen Rezidivraten bei vollständigem Absetzen der immunsuppressiven Therapie [65].

2.3.2.2 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen mit Verringerung der Krankheitsaktivität beschreibt mindestens eine Reduktion des BVAS um > 50 % im Monat sechs nach primärer RTX-Gabe.

Ein therapierefraktärer Verlauf ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Krankheitsaktivität bei einer Reduktion des BVAS < 50 %.

Krankheitsrezidive können zur genaueren Analyse anhand des klinischen Schweregrades und der Relevanz in Major- und Minorrezidive unterteilt werden.

Ein Majorrezidiv beschreibt eine schwere, neu aufgetretene oder progrediente Organmanifestation der AAV, die potentiell organ- oder lebensbedrohlich ist, durch alleinige Erhöhung der Steroiddosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann und zusätzlich eine Eskalation der immunsuppressiven Therapie erfordert. Andere Rezidive werden als geringfügiger (Minorrezidiv) eingestuft.

Patient*innen gelten als refraktär im Sinne eines Therapieversagens, wenn eine klinische Besserung oder eine Remissionsinduktion ausbleibt, ein Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach RTX-Gabe eintritt oder nach Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse (UE) unter RTX-Therapie trotz klinischer Verbesserung der Vaskulitisaktivität.

2.3.2.3 Therapietoxizität

Zentral ist die Auswertung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). Bezogen auf das Patientenkollektiv bedeutet dies die Erfassung von Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine intravenöse Therapie erforderlich machen, von Serumkrankheit oder Anaphylaxie, von Entstehung maligner Erkrankungen oder des Exitus letalis.

Mildere unerwünschte Ereignisse sind mildere Infusionsreaktionen (z. B. Juckreiz, Übelkeit, Cephalgie) und Infektionen, die symptomatisch oder mit einer oralen antimikrobiellen Therapie behandelt werden können.

Tabelle 5: Therapietoxizität

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<ul style="list-style-type: none"> - Serumkrankheit oder Anaphylaxie - Infektionen mit stationärer und/oder i. v.-Therapie - Entstehung maligner Erkrankungen - Exitus letalis
Mildere unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - milde Infusionsreaktionen (z. B. Juckreiz, Übelkeit, Cephalgie) - Infektionen mit symptomatischer oder oral antimikrobieller Therapie

2.3.3 Labordiagnostik

Ein weiteres Augenmerk wird auf die Entwicklung der PR3-/MPO-Antikörpertiter sowie der CD20-Zellzahlen im Zwei-Jahres-Verlauf der RTX-Therapie gelegt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist eine lückenlose zeitliche Korrelation zwischen den Biomarkern und dem klinischen Verlauf nicht in jedem Fall gegeben. Die Parameter sind bei einigen Patient*innen nicht in standardisierten Intervallen, sondern in Abhängigkeit des klinischen Kontextes bestimmt worden und stehen deshalb meistens nur in einem eingeschränkten Umfang zur Verfügung. Alle verfügbaren Messungen sind insbesondere im Hinblick auf mögliche Unterschiede und die Dynamik bei Patient*innen mit rezidivierendem und nicht rezidivierendem Krankheitsverlauf analysiert worden.

2.3.3.1 ANCA-Diagnostik

Die Bestimmung der p/cANCA ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik der MPA bzw. GPA. Neben der Diagnostik dient die serologische Bestimmung der Autoantikörper zur Einschätzung der Krankheitsaktivität.

Anti-MPO- und Anti-PR3-Assays sind ELISA-Testverfahren zur quantitativen Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Myeloperoxidase bzw. Proteinase-3 im humanen Serum oder Plasma. Der Nachweis erfolgt mit Methoden der indirekten Immunfluoreszenz (IIF), gefolgt von einem antigenspezifischen ELISA.

Bei einer Mehrzahl der Patient*innen ist die Bestimmung der Antikörpertiter nach der ersten RTX-Gabe innerhalb des ersten Jahres im Rahmen der Nachsorge alle drei Monate rekonstruierbar. Im zweiten Jahr des Follow-ups ist der Testabstand bei einigen Patient*innen auf ca. sechs Monate erweitert worden. Für diesen Zeitraum besteht meistens eine kleinere Datendichte als für das erste Beobachtungsjahr. Vorgezogene bzw. ergänzende Antikörpertiterbestimmungen sind abhängig vom klinischen Verlauf, also bei Verdacht auf klinische Aktivität durchgeführt worden. Zur Datenanalyse sind jeweils die höchsten vorliegenden Antikörpertiter verwendet worden, falls aufgrund einer erhöhten Testfrequenz, z. B. bei steigender Krankheitsaktivität nach Routine-Follow-up, um einen Beobachtungszeitraum mehrere ANCA-Bestimmungen erfolgt sind.

2.3.3.2 Zirkulierende B-Zellen

Die Laboranalysen werden in die Ergebnisauswertung und die Diskussion mit eingebracht und deshalb müssen neben den klinischen Parametern auch die Grenzwerte im Bereich des Biomonitorings definiert werden. Für die mittels FACS-Analyse erhobenen Daten der B-Zellpopulation sollen folgende Bestimmungen gelten: Eine B-Zell-Depletion ist definiert als CD20-positive-Zellen $< 10/\mu\text{l}$ oder $< 1\%$ der Lymphozyten.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Aufarbeitung ist nach Anlegen einer Binärdatei (Microsoft Excel) erfolgt. Daraus resultieren grafische und tabellarische Darstellungen.

Dabei wird der Wilcoxon-Matched-Pairs-Test verwendet, um die Veränderung der BVAS- und VDI-Scores, der Glukokorticoide-Dosis und der Antikörperspiegel zwischen dem RTX-Therapiebeginn, nach sechs und nach 24 Monaten zu messen.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht

Insgesamt sind im Zeitraum von 2003 bis 2011 25 Patient*innen behandelt, aber nur 17 letztlich in die retrospektive Analyse miteinbezogen worden. Die übrigen acht Patient*innen sind von der Studie aus folgenden Gründen ausgeschlossen worden:

- ein Patient aufgrund von Bedenken über die Richtigkeit der gestellten Diagnose bei nicht zweifelsfrei bestätigter und letztlich fraglicher Vaskulitis; mit klinischer Präsentation einer Manifestation eines entzündlichen und osteolytisch wachsenden Pharynxtumors, ungeklärter Ätiologie ohne histologischen Nachweis eines Malignoms, Granuloms oder Vaskulitis, ANCA negativ
- sieben Patient*innen mit gesicherter GPA bzw. MPA unter RTX-Therapie mit entweder bestehender, jedoch zu kurzer Anbindung an unser Zentrum von einem Jahr oder weil sie für die Nachuntersuchungen nicht mehr angebunden waren und für die Befunderhebung nach zwei Jahren Therapie nicht mehr zur Verfügung standen.

Die Auswertung erfolgt für 17 Patient*innen. Zehn sind männlich (59 %) und sieben weiblich (41 %). Das Durchschnittsalter beträgt 58 Jahre (39–83 Jahre). Einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der ersten RTX-Infusion ($t = 0$ m) und damit dem Studienbeginn zeigt Tabelle 6.

Die Verteilung der Krankheitsentitäten beruht auf 15 Patient*innen mit gesicherter Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis (88 %) und zwei Patient*innen mit mikroskopischer Polyangiitis (12 %). Erfolgreicher ANCA-Nachweis bei 16 Patient*innen (94 %), davon 13 (76 %) mit PR-3-Spezifität und zwei (12 %) mit MPO-Spezifität. Ein GPA-Patient ist durch einen positiven ANCA-Nachweis, bei allerdings negativer MPO-/PR-3-Spezifität, gekennzeichnet.

Seit Diagnosestellung beläuft sich die gemittelte Krankheitsdauer auf 3,3 Jahre (0–16 Jahre). Im Rahmen der Multisystemerkrankung ergeben sich im Patientenkollektiv mannigfaltige Organmanifestationen. Dabei sind erwartungsgemäß am häufigsten die Organsysteme HNO und Niere sowie nachfolgend die Lunge betroffen. Bei neun Patient*innen (53 %) ist retrospektiv eine granulomatöse Krankheitsmanifestation histologisch nachvollziehbar.

Elf Patient*innen (65 %) sind charakterisiert durch einen rezidivierenden Krankheitsverlauf nach primärer CYC-Therapie. Ein Patient (6 %) weist einen therapierefraktären Verlauf unter CYC auf. Ein weiterer Patient (6 %) hat RTX als Erhaltungstherapie nach Behandlung mit CYC erhalten. Vier Patient*innen (24 %) sind mit RTX im Rahmen einer Primärtherapie behandelt worden.

Die vor RTX-Gabe eingesetzten Basistherapeutika verteilen sich auf Azathioprin (AZA) (12 %), Mycophenolat-Mofetil (MMF) (35 %), Methotrexat (MTX) (6 %) sowie den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab (6 %). Eine ergänzende Plasmapheresetherapie (syn. Plasmaseparation (PS)) ist bei fünf Patient*innen (29 %) mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 2,5 PS (0–10 PS) zum Zeitpunkt der ersten RTX-Gabe erfolgt.

Die gemittelte CYC-Dosis im vorbehandeltem Patientenkollektiv (76 %) beträgt 21 g (CYC-Kumulativdosen 1,8–50 g).

Der mittlere BVAS zum Zeitpunkt der Primärbehandlung ($t = 0$) mit RTX beträgt 13 (BVAS 0–40). Der gemittelte VDI ergibt drei (VDI 0–8).

Tabelle 6: Patientencharakteristik zum Zeitpunkt der ersten RTX-Behandlung

Sex (m/w)	10/7
Patientenalter, Jahre (range)	58 (39–85)
Diagnose (GPA/MPA)	15/2
Mittlere Krankheitsdauer, Jahre (range)	3,3 (0–16)
Organbeteiligung, n (%)	
HNO	12 (71 %)
Niere	12 (71 %)
Lunge	10 (59 %)
ZNS	6 (35 %)
PNS	5 (29 %)
MSK	5 (29 %)
Haut	3 (18 %)
Auge	1 (6 %)
Herz	1 (6 %)
Granulomatöse Manifestationen bei erster RTX-Therapie, n (%)	9 (53 %)
Mittlere geschätzte GFR (eGFR, Cockcroft-Gault, ml/min), (range)	75 (10–150)

Fortsetzung Tabelle 6: Patientencharakteristik zum Zeitpunkt der ersten RTX-Behandlung

RTX-Indikation, n (%)	
Primärtherapie	4 (24 %)
Sekundärtherapie bei Rezidiv nach CYC	11 (65 %)
Erhaltungstherapie nach CYC	1 (6 %)
Refraktärer Verlauf unter CYC	1 (6 %)
ANCA-positiv	16 (94 %)
PR3-positiv	13 (76 %)
MPO-positiv	2 (12 %)
Primärtherapien, n (%)	
CYC	13 (76 %)
AZA	2 (12 %)
MMF	6 (35 %)
MTX	1 (6 %)
PS	5 (29 %)
Alemtuzumab	1 (6 %)
Mittlere Anzahl PS vor erster RTX-Gabe, n (range)	2,5 (0–10)
Mittlerer BVAS vor RTX-Behandlungsbeginn, n (range)	13 (0–40)
Mittlerer VDI vor RTX-Behandlungsbeginn, n (range)	3 (0–8)

Für alle Patient*innen steht die Subtypisierung der ANCA mit MPO- und PR3-Spezifität zur Verfügung. Teilweise sind die jeweiligen Verläufe der ANCA-Titer lückenhaft vorhanden.

Analog sind die B-Zell-Analysen nicht fix im Rahmen der Nachsorge erhoben worden und liegen in entsprechend limitierter Anzahl vor.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien, insbesondere den großen Zulassungsstudien RAVE und RITUXVAS, sind die in der Studienpopulation dargestellten Subgruppen gebildet worden.

Die einzelnen Subgruppen werden im Folgenden nach Analyse des Gesamtkollektivs mit primärer Unterscheidung zwischen rezidivierendem und nicht rezidivierendem Verlauf detailliert dargestellt.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Eckpunkte des Therapieverlaufs und des Outcomes über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten ist in Tabelle 7 aufgelistet:

Tabelle 7: Zusammenfassung klinisches Patientenoutcome

	RTX- Primärtherapie (n = 4)	RTX-Sekun- därtherapie nach Rezidiv unter CYC (n = 11)	Erhaltungs- therapie unter RTX (n = 1)	Therapie- refraktäre AAV (n = 1)	Gesamt- kollektiv (n = 17)
BVAS 0 Monate, mean (range)	12 (4–20)	15,6 (2–40)	0	3	13 (0–40)
BVAS 6 Monate, mean (range)	0,7 (0–2) ¹	0,75 (0–3) ¹	0	1	0,72 (0–3) ¹
BVAS 24 Monate, mean (range)	0 ¹	1,5 (0–6) ¹	0	0	1 (0–6) ¹

Fortsetzung Tabelle 7: Zusammenfassung klinisches Patientenoutcome

VDI 0 Monate, mean (range)	1 (0–3)	3,5 (1–8)	6	4	3 (0–8)
VDI 24 Monate, mean (range)	1,75 (1–3)	4 (1–8)	6	6	3,7 (1–8)
GC-Dosis (mg) 0 Monate, mean (range)	58,75 (50–75)	35 (7,5–75)	15	25	39 (7,5–75)
GC-Dosis (mg) 6 Monate, mean (range)	6,67 (5–7,5) ¹	8,75 (0–20) ¹	2,5	12,5	8,2 (0–20) ¹
GC-Dosis (mg) 24 Monate, mean (range)	3,33 (0–7,5) ¹	4,69 (0–12,5) ¹	1,25	0	7,1 (0–40)
GFR (ml/min) bei 24 Monaten, mittlere Verände- rung gegenüber Ausgangswert (range)	64 (21–105; 0)	72 (15–133; -1)	162 (n/a; +12)	65 (n/a; +4)	75 (15–162; 0)
RTX-Kumulativ- dosis (mg), mean (range)	1226 (608–1706)	1669 (645–4092)	2349	1717	1608 (608–4092)

Fortsetzung Tabelle 7: Zusammenfassung klinisches Patientenoutcome

Anzahl RTX-Dosen/Patient (n), mean (range)	1,75 (1–2)	2,27 (1–5)	3	3	2,23 (1–5)
Immunsuppressive Therapie ² (n)	MMF (4/4)	keine (3/11), AZA (3/11), MMF (4/11), LEF (1/11)	keine	AZA	keine (4/17), AZA (4/17), MMF (8/17), LEF (1/17)
Remission nach 6 Monaten, n (%)	2 (50)	4 (36)	1 (100)	0 (0)	6/16 (37,5) ³
Therapieansprechen nach 6 Monaten, n (%)	3 (75)	8 (72)	n/a	0 (0)	11/16 (68,8) ³
Remission nach 24 Monaten, n (%)	3 (75)	6 (55)	1 (100)	1 (100)	9/11 (81,8) ¹
Remissionszeit (Monate), mean (range)	7 (6–9)	10,3 (3–24)	n/a	16	9,4 (3–24) ¹
Therapieversagen, n (%)	1 (25)	3 (27)	0 (0)	1 (100)	5 (29)

Fortsetzung Tabelle 7: Zusammenfassung klinisches Patientenoutcome

Majorrezidiv, n/bei x Patient*innen	1/1	3/2	0	0	4/3
Minorrezidiv, n/bei x Patient*innen	1/1	5/4	0	1/1	7/6
Rezidivinter- vall (Monate), mean (range)	5,5 (4–7)	6,8 (4–24)	n/a	4	5,3 (4–24)

¹ keine Therapieversager

² bei 13/17 Beginn der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie nach erster RTX-Gabe; vier Patient*innen sind bereits mit MMF vorbehandelt (einer in der Primärtherapiegruppe und drei Patient*innen in der Sekundärtherapiegruppe).

³ nur Patient*innen mit remissionsinduzierender Therapie

Zentral ist auch die Auswertung der Therapietoxizität und des Auftretens unerwünschter Ereignisse. Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Subgruppen und des Gesamtkollektivs zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Therapietoxizität und unerwünschte Ereignisse

	RTX- Primär- therapie (n = 4)	RTX-Sekun- därtherapie nach Rezidiv unter CYC (n = 11)	Erhaltungs- therapie unter RTX (n = 1)	Therapie- refraktäre AAV (n = 1)	Gesamt- kollektiv (n = 17)
Infektionen gesamt, n/bei x Patient*innen	6/3	19/7	0	1/1	26/11
Schwere Infektio- nen gesamt, n/bei x Patient*innen	0	5/4	0	0	5/4
Milde Infektionen gesamt, n/bei x Patient*innen	6/3	14/7	0	1/1	21/11
Malignom, n	0	0	0	0	0
Infusionsreaktion, n	0	1	0	0	1
Exitus letalis, n	0	0	0	0	0

3.2 Gesamtes Patientenkollektiv

3.2.1 Remissionsinduktion

Insgesamt sind über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten bei 17 Patient*innen 38 RTX-Infusionen verabreicht worden. Die mittlere kumulative RTX-Dosis beträgt 1608 mg, welche einer mittleren Dosis von 421 mg/m² KOF pro Jahr und einer mittleren RTX-Infusionsanzahl von 2,2 (1–5) pro Patient*in entspricht. Alle Patient*innen sind zum Zeitpunkt t = 0 RTX-naiv.

Eine erneute RTX-Behandlung erfolgt aufgrund eines Krankheitsrezidivs in insgesamt acht von 21 Fällen (38 %), im Rahmen des zeitlichen Behandlungsintervalls in elf von 21 Fällen (52 %) oder durch einen Anstieg der ANCA-Titer bzw. einer peripheren B-Zell-Rekonvaleszenz in zwei von 21 Fällen (10 %). Eine Übersicht zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Indikationen für RTX-Reevaluation

Krankheitsrezidiv, n (%)	8/21 (38 %)
Zeitliches Behandlungsintervall, n (%)	11/21 (52 %)
ANCA-Titer-Anstieg oder CD20-positive B-Zell-Rekonvaleszenz, n (%)	2/21 (10 %)

Die Indikation zur RTX-Therapie zum Zeitpunkt t = 0 besteht bei 16 von 17 Patient*innen (94 %) zur Remissionsinduktionsbehandlung aufgrund der vorliegenden AAV-Aktivität.

Elf Patient*innen (68,8 %) erreichen eine Remission im Mittel von 9,4 Monaten (3–24). Im sechsten Monat ist eine Remission bei sechs Patient*innen (37,5 %) nachzuweisen. Elf Patient*innen (68,8 %) zeigen definitionsgemäß ein Therapieansprechen. Das Therapieansprechen ist bei drei CYC-naiven Patient*innen (75 %) und bei acht CYC-vorbehandelten Patient*innen (72 %) zu beobachten. Die Remissionsraten für diese Untergruppen betragen 50 % bzw. 36 % nach sechs Monaten.

Ein Therapieversagen haben insgesamt fünf Patient*innen (29 %), entweder aufgrund eines frühen Rezidivs (n = 4) oder einer progredienten Krankheitsaktivität (n = 1). Von den fünf Patient*innen zählt einer zur Primärtherapiegruppe (25 %) und vier weitere (31 %) zur Gruppe mit CYC-Vorbehandlung. Vier Patient*innen hatten initial ein Therapieansprechen, jedoch innerhalb der ersten sechs Monate (4–6) ein Rezidiv. Ein Patient ist aufgrund einer persistierenden Meningitis auf CYC umgestellt worden.

Nach 24 Monaten sind neun von elf Patient*innen (82 %), die definitionsgemäß nicht als Therapieversager eingestuft werden, in Remission. In sieben Fällen (64 %) ist ein rezidivfreier Remissionszustand während des gesamten Beobachtungszeitraums zu verzeichnen.

Die mittlere eGFR beträgt nach t = 24 m 75 ml/min, mit einer Spannweite der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert von 0 (15–162 ml/min).

Der BVAS-Score zu Beginn der Studie zeigt eine gemessene mittlere Krankheitsaktivität von 13 (BVAS 0–40). Bei Patient*innen ohne Therapieversagen sinkt dieser Wert zum Zeitpunkt t = 6 m auf 0,72 (0–3). Bei einer mittleren BVAS-Reduktion von zwölf bei t = 24 m gegenüber dem Ausgangswert lässt sich ein durchschnittlicher BVAS-Score von eins (0–6, $p = 0,001$) ermitteln.

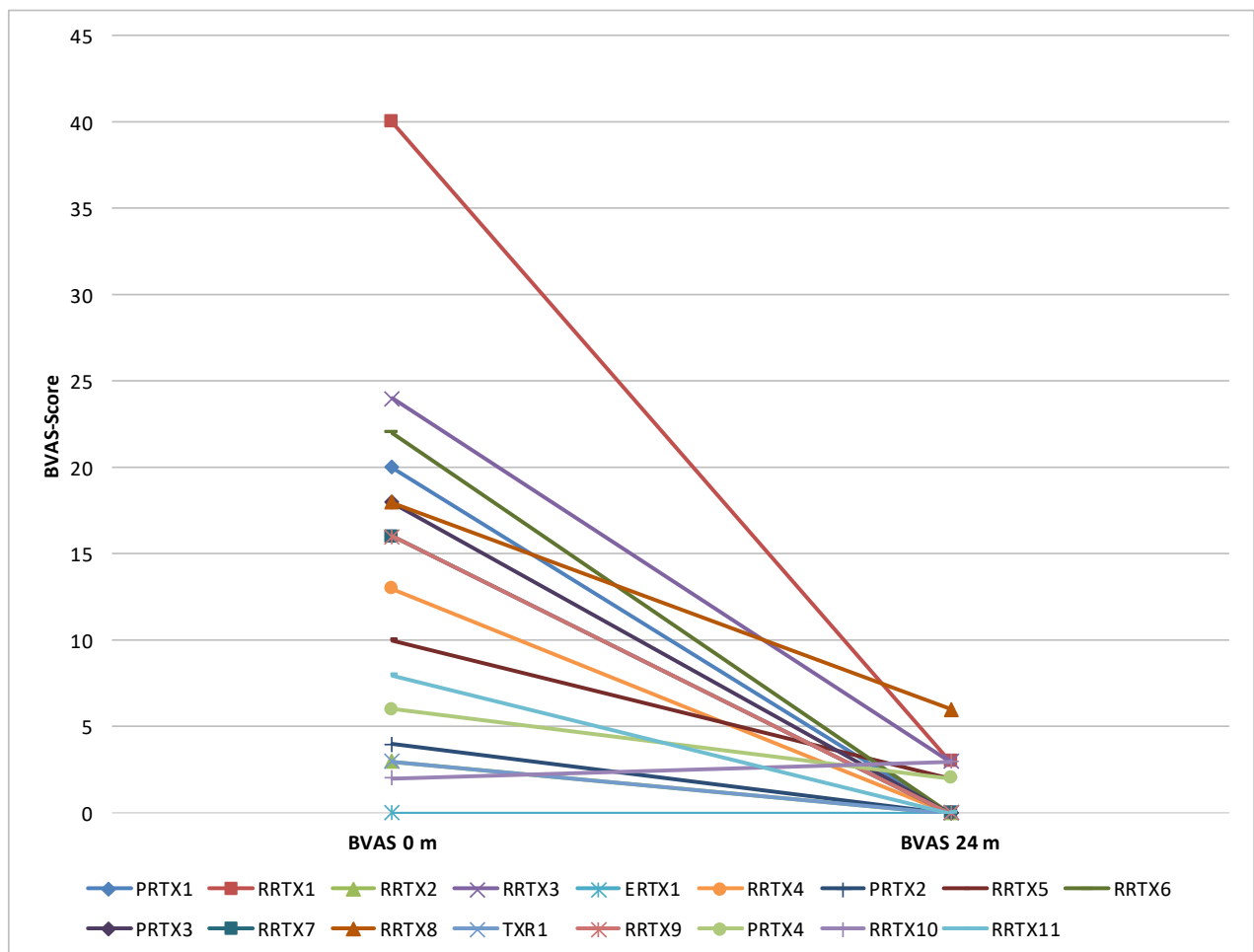


Abbildung 1: BVAS-Score-Dynamik im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Der mittlere VDI steigt im Verlauf des Zwei-Jahres-Follow-ups von drei (VDI 0–8) zu Studienbeginn auf 3,7 (VDI 1–8, $p = 0,041$).

Bei insgesamt zwölf Patient*innen (70 %) verhält sich der VDI über zwei Jahre der Beobachtung stabil. Bei jeweils zwei Patient*innen steigt der VDI um einen bzw. zwei Punkte. Ein Patient verzeichnet einen Anstieg um fünf Punkte.

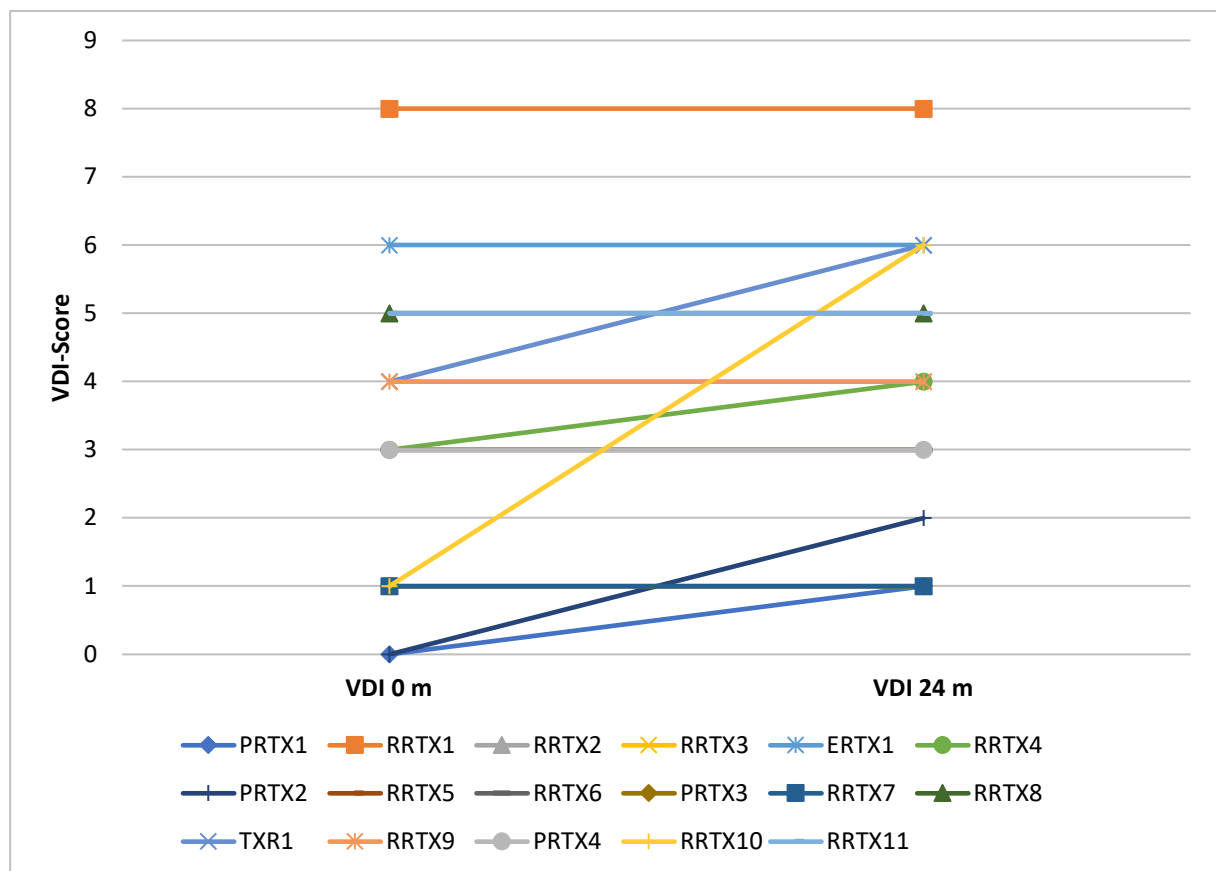


Abbildung 2: VDI-Score-Dynamik im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Tabelle 10: VDI-Dynamik innerhalb 24 Monate bei n Patient*innen (%) der jeweiligen Subgruppen

	RTX- Primär- therapie (n = 4)	RTX-Sekun- därtherapie nach Rezidiv unter CYC (n = 11)	Erhaltungs- therapie unter RTX (n = 1)	Therapie- refraktäre AAV (n = 1)	Gesamt- kollektiv (n = 17)
Kon- stant	2 (50)	9 (82)	1 (100)		12 (71)
+1	1 (25)	1 (9)			2 (12)
+2	1 (25)			1 (100)	2 (12)
+5		1 (9)			1 (5)

Die begleitende immunsuppressive Therapie mit GC reduziert sich vom mittleren Ausgangswert 39 mg/d (7,5–75 mg/d) auf 7,1 mg/d (0–40 mg/d) nach 24 Monaten. Zum Zeitpunkt $t = 6$ m beträgt unter den Patient*innen ohne Therapieversagen die mittlere Glukokorticoiddosis 8,2 mg/d (0–20 mg/d), mit einer Reduktion der täglichen Glukokorticoiddosis um 79 % ($p = 0,008$).

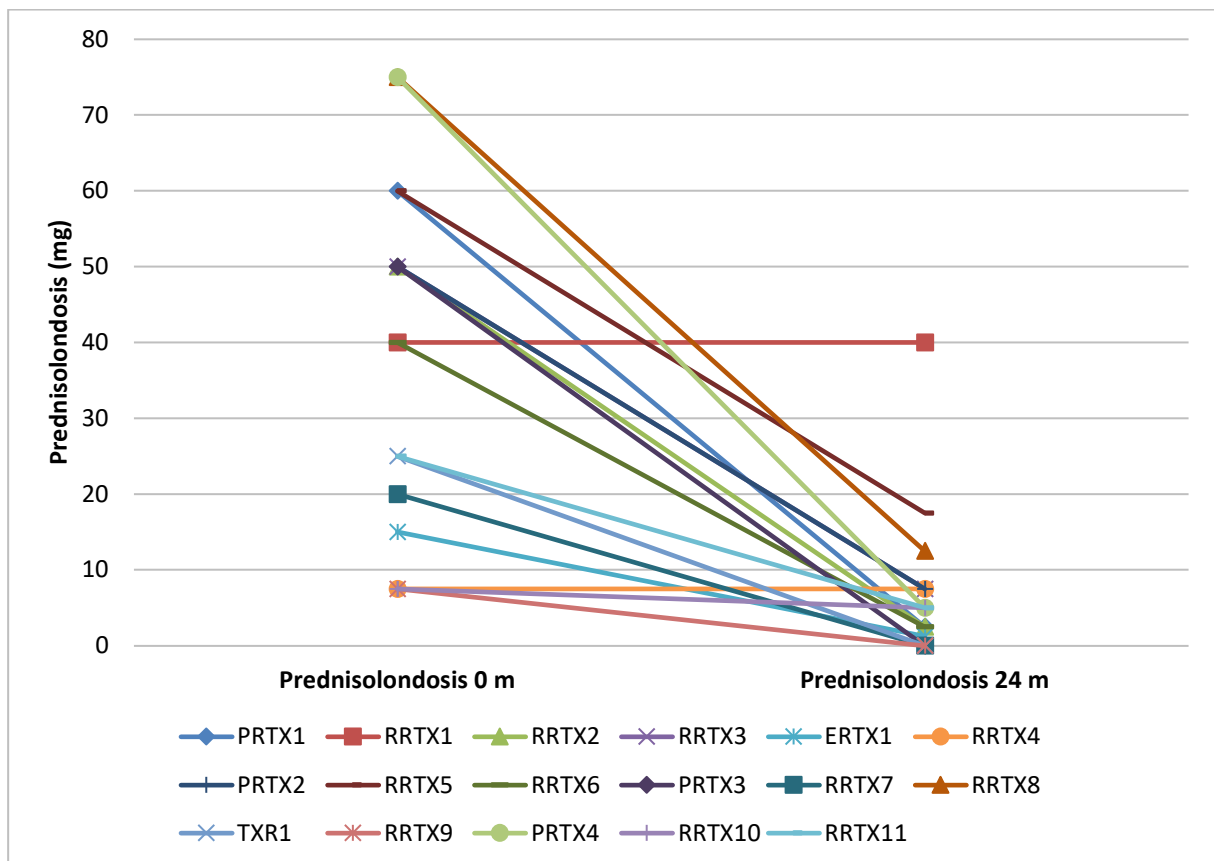


Abbildung 3: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) im Gesamtkollektiv 24 Monate nach erster RTX-Therapie

NB: Patient RRTX1 mit 40 mg Prednisolon zum Zeitpunkt $t = 0$ und 24 Monate mit insgesamt gutem Therapieansprechen, allerdings mit Rezidiv und GC-Steigerung wenige Wochen vor $t = 24$ Monate.

Als ergänzendes Basistherapeutikum erhalten vier Patient*innen zusätzlich AZA (24 %), acht MMF (47 %) und einer LEF (6 %). Vier Patient*innen (24 %) kommen ohne ergänzendes Basistherapeutikum aus.

Anzumerken bleibt, dass alle Patient*innen nach 24 Monaten noch eine immunmodulatorische Therapie benötigen; vier Patient*innen (6 %) erhalten eine Restglukokorticoïdtherapie, vier (6 %) eine stabile DMARD-Therapie ohne Steroide und neun (53 %) eine Kombination aus DMARD und Steroid.

3.2.2 Krankheitsrezidive

Neun Patient*innen erleiden insgesamt elf Rezidive mit einem mittleren Intervall zum Rezidivereignis von 5,3 Monaten (4–24 Monate). Es treten darunter vier Majorrezidive bei drei Patient*innen auf. Ein Patient stammt aus der Primärtherapiegruppe und zwei stammen aus der CYC-vorbehandelten Subgruppe. Der CYC-native Patient entwickelt ein neues Lungengranulom. Die zwei CYC-vorbehandelten Patient*innen werden wegen der Entwicklung eines Myokardinfarktes bzw. einer progressiven Polyneuropathie als Major-Rezidiv eingestuft. Insgesamt sind Major-Rezidive nur bei Non-Respondern zu beobachten.

Sieben Minorrezidive ereignen sich bei sechs Patient*innen: Eines in der Primärtherapiegruppe, fünf bei vier Patient*innen in der RTX-Sekundärtherapie-Gruppe nach Rezidiv bei CYC-Primärtherapie und eines in der therapierefraktären Subgruppe (siehe Abbildung 4). Von den elf Patient*innen mit nachgewiesenem Therapieansprechen zeigen vier Patient*innen Minorrezidive mit einer mittleren Zeit zur Rezidiventwicklung von zwölf Monaten (7–24 Monate).

Bei den neun Patient*innen mit rezidivierendem Krankheitsverlauf beträgt die mittlere Zeit zwischen der letzten RTX-Infusion und dem Rezidivereignis 8,9 Monate (4–15 Monate). Bei fünf dieser Patient*innen (56 %) misst der Zeitraum zwischen der letzten RTX-Gabe und dem Rezidiv mehr als sechs Monate und bei drei Patient*innen (33 %) mehr als 12 Monate.

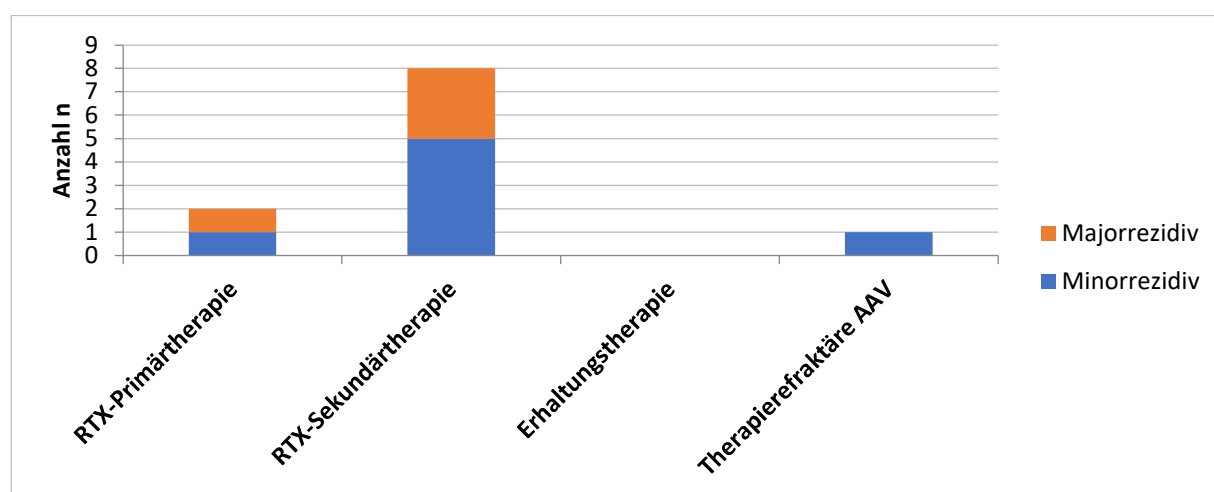


Abbildung 4: Überblick über die Verteilung der Anzahl der Rezidive auf die jeweiligen Subgruppen

3.2.3 Unerwünschte Ereignisse

Während des zweijährigen Beobachtungszeitraums sind insgesamt 26 infektiöse Komplikationen bei elf Patient*innen zu verzeichnen. Davon fallen sechs Infektionen bei drei Patient*innen auf die Gruppe der CYC-nativen Patient*innen, 19 Infektionen bei sieben Patient*innen auf das CYC-vorbehandelte Kollektiv und eine auf den Patienten mit refraktärem Krankheitsverlauf. Insgesamt treten fünf schwerwiegende Infektionen bei vier Patient*innen (24 %) und 21 mildere bei elf Patient*innen (65 %) auf.

Schwere Infektionen sind nur in der CYC-vorbehandelten Patientengruppe zu beobachten. Insgesamt treten fünf schwere Infektionen bei vier Patient*innen auf. Die fünf schweren infektiösen Ereignisse basieren auf einer disseminierten HSV-Infektion mit Enzephalitis, Ösophagitis und Pneumonie, Herpes-Zoster-Infektionen bei zwei Patient*innen, eine bakterielle Pneumonie und eine isolierte HSV-Pneumonie.

Der Rest (n = 21) betrifft mildere Infektionen: sechs Ereignisse bei drei Patient*innen des CYC-naiven und 14 bei sieben Patient*innen aus dem CYC-vorbehandeltem Kollektiv.

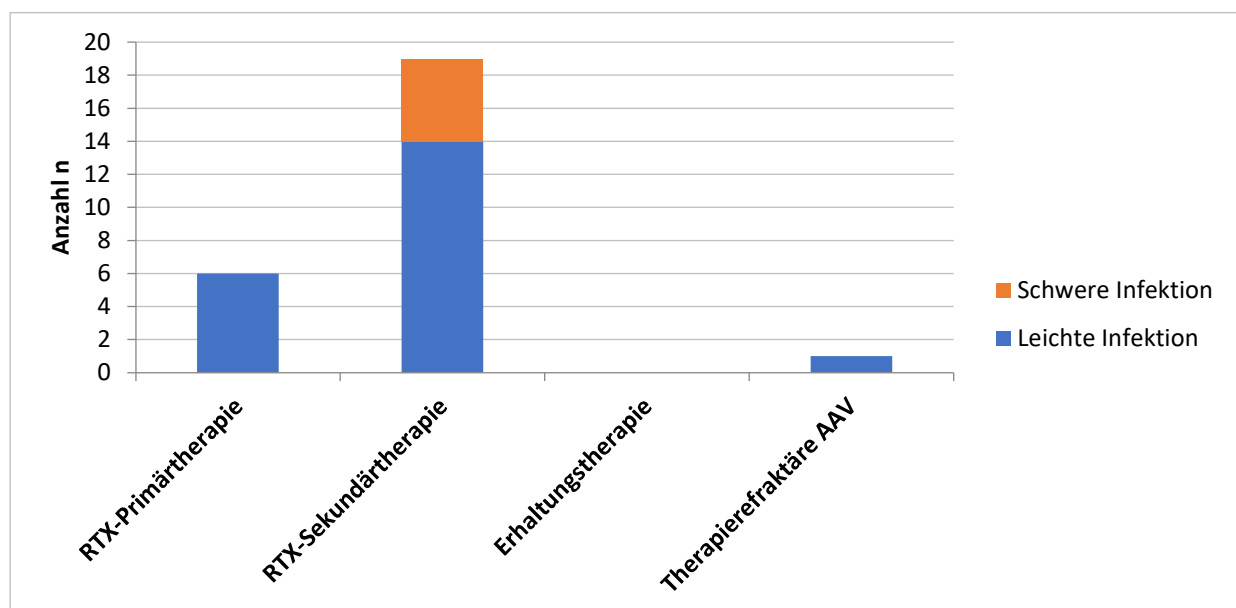


Abbildung 5: Überblick über die Verteilung der Anzahl der infektiösen Komplikationen auf die jeweiligen Subgruppen

Im gesamten Patientenkollektiv ist eine IRR in Form einer milden Infusionsreaktion gekennzeichnet durch Gesichts- und Thoraxerythem ohne Anaphylaxie dokumentiert. Im Übrigen sind keine anaphylaktoiden Reaktionen zu beobachten.

Es fehlt der Nachweis der übrigen als SUE klassifizierten Kategorien wie Malignomentstehung oder Exitus letalis unter Therapie.

3.2.4 Biomarker

3.2.4.1 ANCA

Die Mehrzahl des Kollektivs ist PR3-positiv (15/17, 88 %). Zwei von 17 Patient*innen sind MPO-positiv (12 %). Die zwei MPO-positiven Patient*innen verteilen sich auf die RTX-Primär- und RTX-Sekundärtherapiegruppe.

Für neun der PR3-positiven Patient*innen stehen sowohl zu Studienbeginn als auch nach 24 Monaten PR3-Werte zur Verfügung. Der mittlere PR3-Wert beträgt zu Studienbeginn 477 U/l und reduziert sich nach 24 Monaten auf einen Median von 94 U/l ($p = 0,017$). Bei acht von neun Patient*innen (89 %) ist ein Rückgang der PR3-Antikörper zu beobachten. Ein Patient zeigt am Endpunkt der Studie in etwa dieselben Antikörpertiter (17 U/l bei $t = 0$ m bzw. 19 U/l bei $t = 24$ m) wie am Studienanfang.

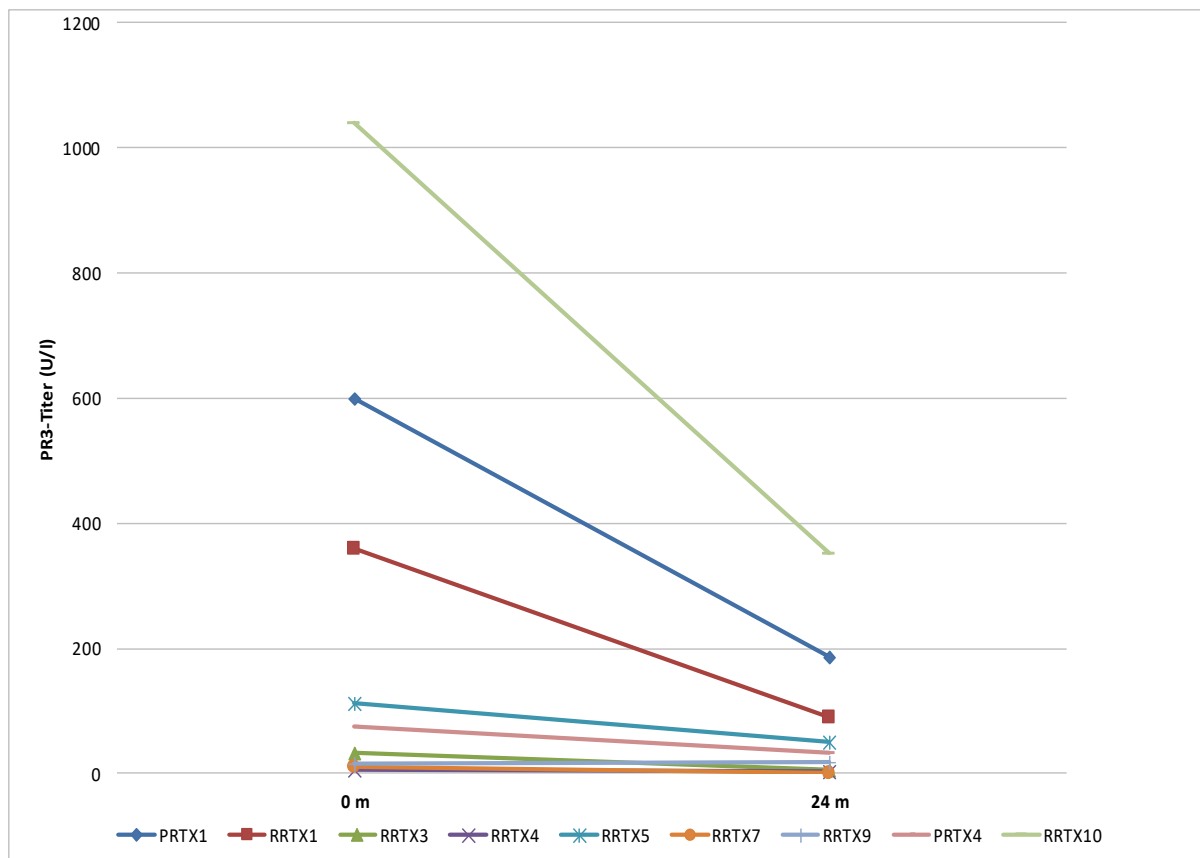


Abbildung 6: PR-3-Dynamik der PR3-positiven Patient*innen 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Ein Antikörperanstieg während des Beobachtungsintervalls ist bei drei von acht nicht rezidivierenden Patient*innen (38 %) zu beobachten. In 13 von 28 (46 %) ELISA-Messungen während der Nachuntersuchung übersteigen die Antikörpertiter 10 U/l.

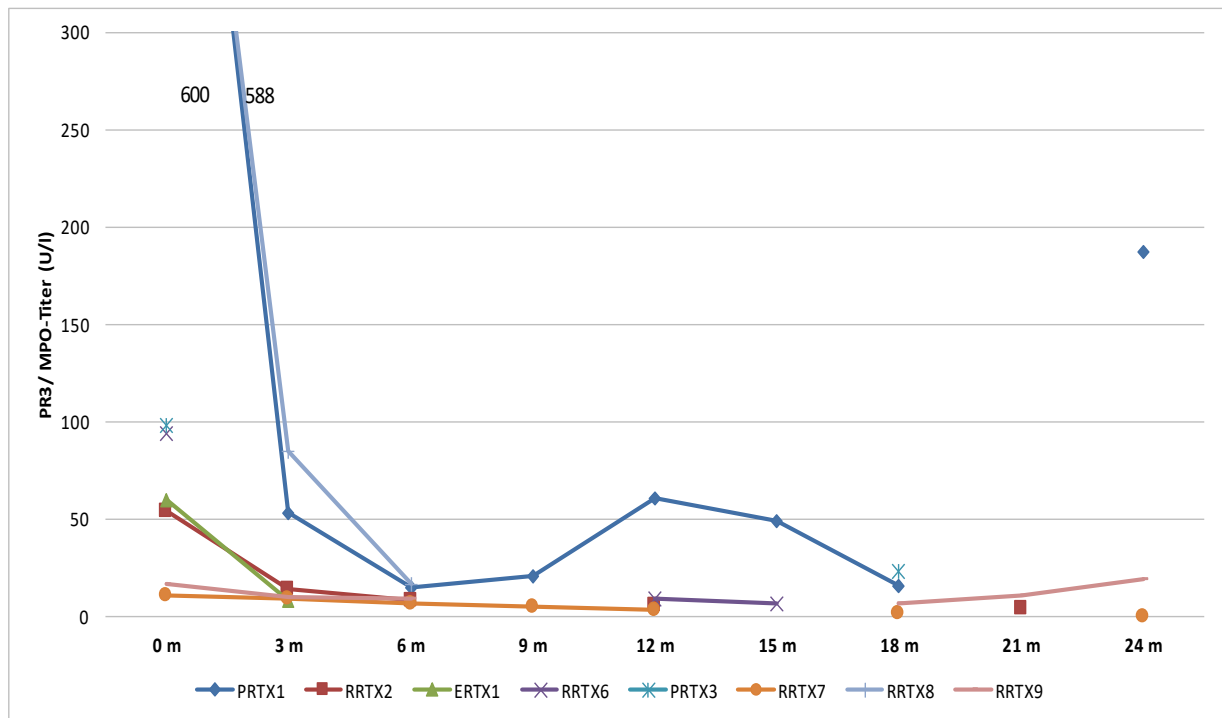


Abbildung 7: Antikörperspiegel (U/l) während der 24 Monate bei Patient*innen (n = 8) mit rezidivfreiem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie

Ein Antikörperanstieg ist bei sechs von neun rezidivierendem Patienten*innen (67 %) zu beobachten. In 29 von 51 ELISA-Messungen (57 %) zeigen sechs von neun rezidivierenden Patienten*innen (67 %) einen Antikörperanstieg.

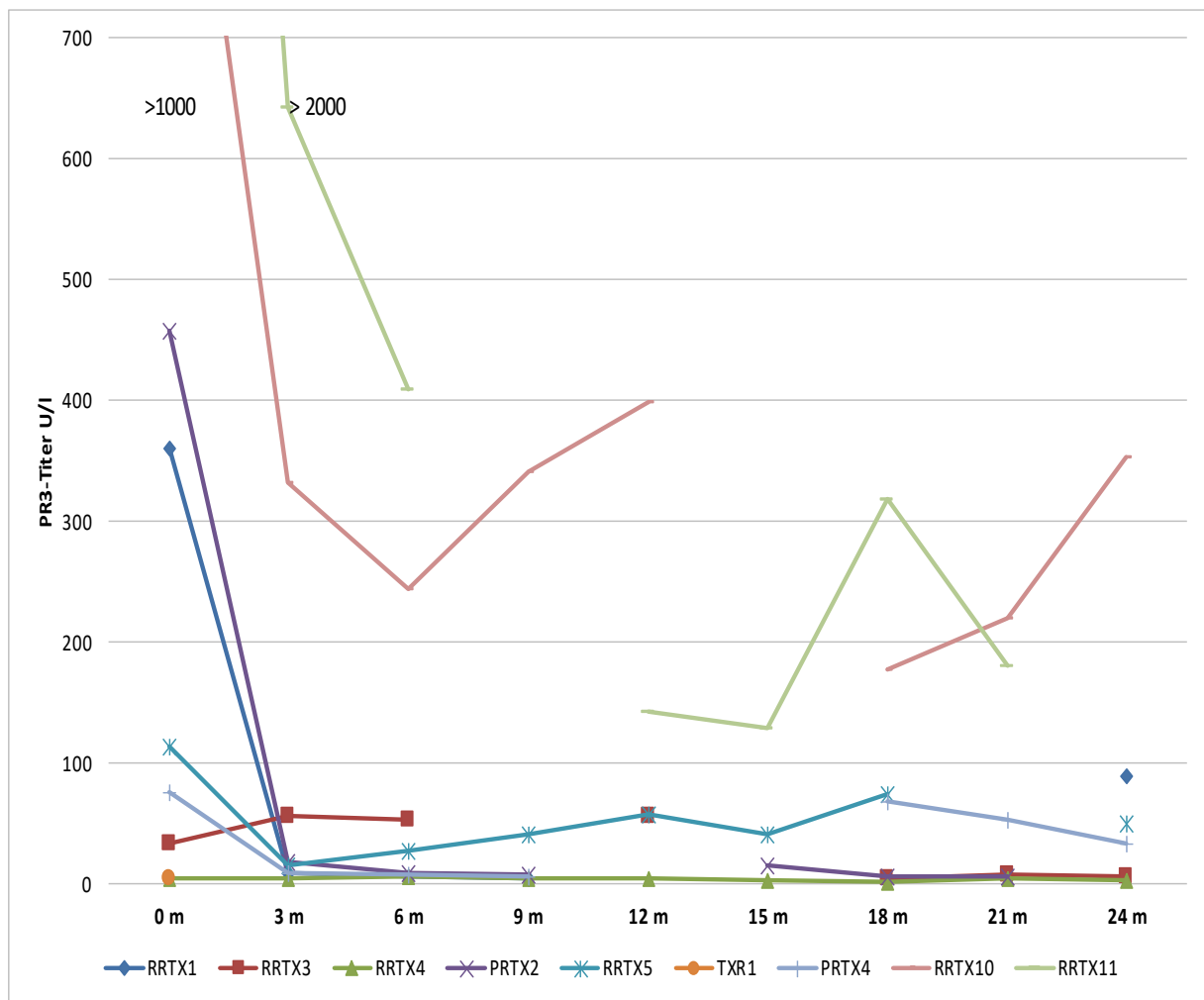


Abbildung 8: Antikörperspiegel (U/l) während der 24 Monate bei Patient*innen (n = 9) mit rezidivierendem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie, alle Patient*innen PR3-positiv

3.2.4.2 Zirkulierende B-Zellen

Von 15 Patient*innen, zu denen Daten der CD20(+)-Zellzahlen über einen längeren Zeitraum vorliegen, haben 14 Patient*innen (93 %) zu jedem Zeitpunkt eine B-Zell-Depletion. Vier von fünf Patient*innen, zu denen Daten einen Monat nach der ersten RTX-Therapie zur Verfügung stehen, haben eine B-Zell-Depletion.

Innerhalb des Beobachtungsintervalls kann bei zwei von acht Patient*innen (25 %) mit nicht rezidivierendem Krankheitsverlauf in drei von 17 (17,6 %) B-Zell-Messungen eine B-Zell-Rekonstitution im Verlauf beobachtet werden.

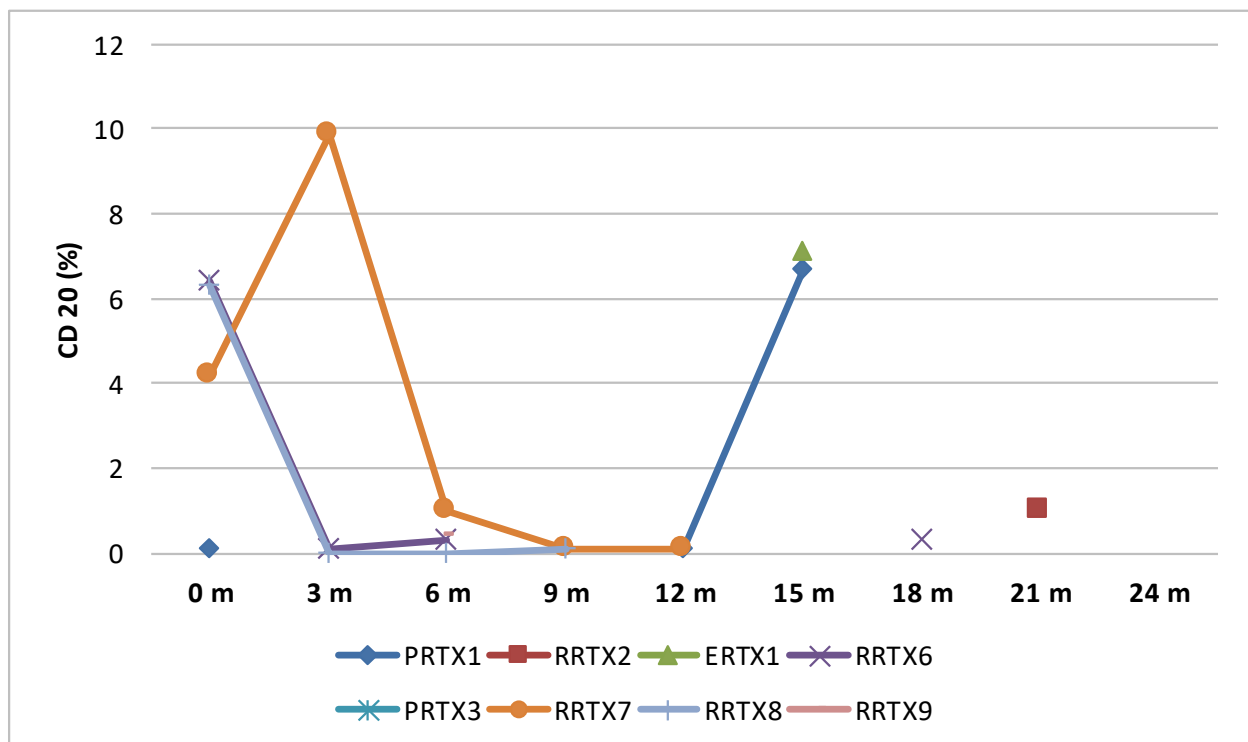


Abbildung 9: CD20-Zellzahlen (%) während der 24 Monate bei Patient*innen mit rezidivfreiem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie

Analog kann bei acht von 40 Messungen (20 %) eine B-Zell-Rekonstitution bei vier von neun Patient*innen (44 %) mit rezidivierendem Verlauf beobachtet werden.

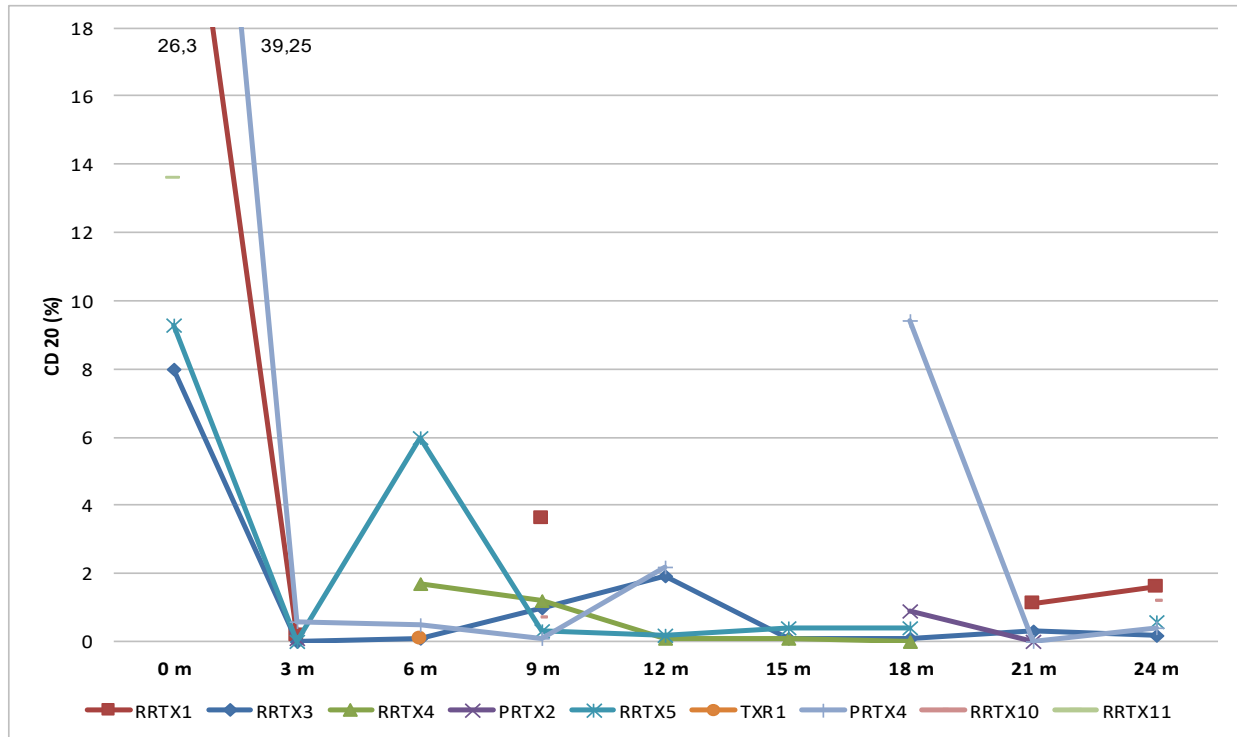


Abbildung 10: CD20-Zellzahlen (%) während der 24 Monate bei Patient*innen mit rezidivierendem Krankheitsverlauf unter RTX-Therapie

Nachfolgend sollen die einzelnen Subgruppen genauer beleuchtet werden.

3.3 RTX-Primärtherapie

3.3.1 Remissionsinduktion

In dieser Subgruppe des Gesamtkollektivs mit RTX-Primärtherapie ($n = 4$) ist bei allen Patient*innen mit einer mittleren RTX-Dosis von 333 mg/m^2 KOF pro Jahr, einer mittleren RTX-Kumulativedosis von 1226 mg ($608\text{--}1706 \text{ mg}$) und einer mittleren RTX-Gabe von $1,75$ Infusionen ($1\text{--}2$) ein Ansprechen auf die Behandlung zu verzeichnen. Innerhalb des ersten Sechs-Monats-Intervalls ($t = 6 \text{ m}$) erreichen dies definitionsgemäß drei von vier Patient*innen (75%). Zwei Patient*innen (50%) erfüllen die Remissionskriterien zum Zeitpunkt $t = 6 \text{ m}$ und drei Patient*innen (75%) nach 24 Monaten ($t = 24 \text{ m}$). Ein Patient kann aufgrund einer milden, chronisch aktiven Rhinitis im Sinne einer AAV-Restmanifestation und somit des fehlenden Nachweises einer ruhenden Krankheitsaktivität nicht im Rahmen der Vollremission gewertet werden. Die mittlere Zeit zum Erreichen der Remission beträgt sieben Monate ($6\text{--}9 \text{ m}$). Insgesamt ist nach $t = 24 \text{ m}$ ein Patient (25%) als Therapieversager einzustufen.

Die mittlere eGFR beträgt nach $t = 24 \text{ m}$ 64 ml/min , mit einer Spannweite der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert von 0 ($21\text{--}105 \text{ ml/min}$).

Der BVAS zu Beginn der Therapie zeigt eine mittlere Krankheitsaktivität von zwölf (BVAS 4–20). Nach $t = 24$ m ergibt sich eine Reduktion auf BVAS 0,5 (BVAS 0–2, $p = 0,066$) bei allen CYC-nativen Patient*innen. Patient*innen mit Therapieansprechen zeigen zum Zeitpunkt $t = 6$ m bereits eine BVAS-Reduktion auf BVAS 0,7 (0–2) und zu $t = 24$ m auf BVAS 0.

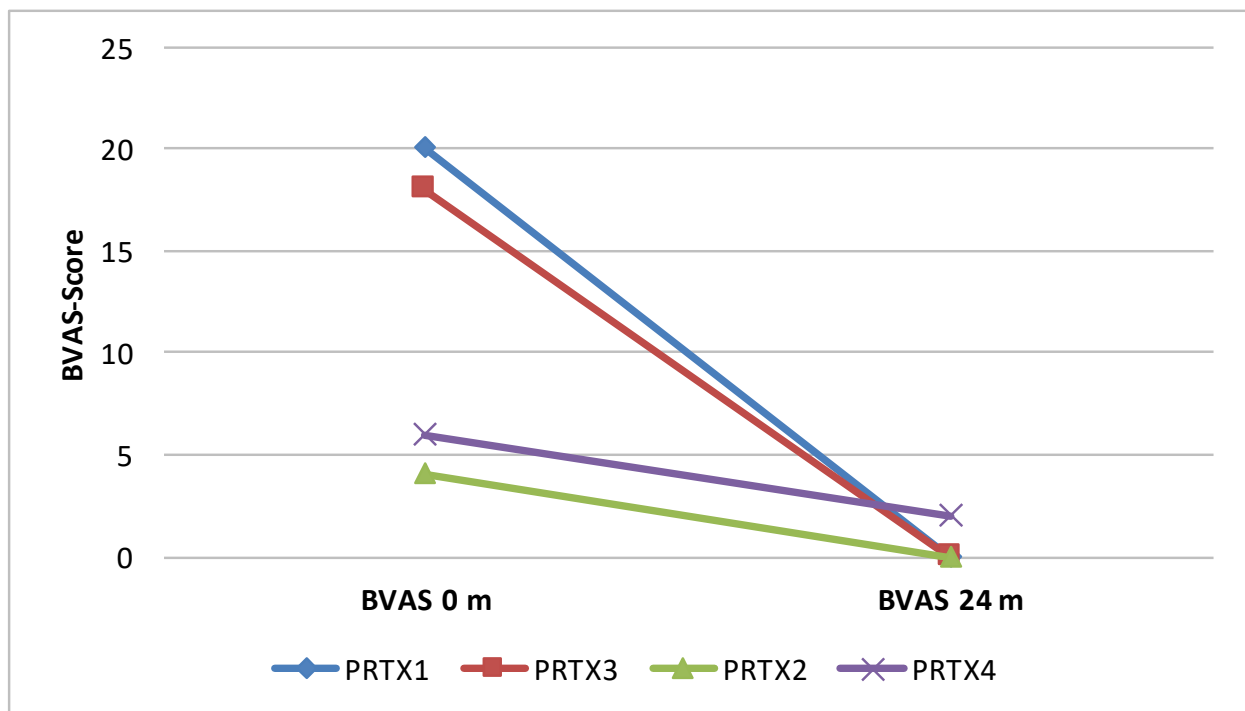


Abbildung 11: BVAS-Score-Dynamik der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Der VDI steigt im Verlauf des Zwei-Jahres-Follow-ups von eins (VDI 0–3) auf 1,75 (VDI 1–3). Bei zwei Patient*innen (50 %) bleibt der VDI konstant. Je ein*e Patient*in (25 %) steigt um einen bzw. zwei Punkte.

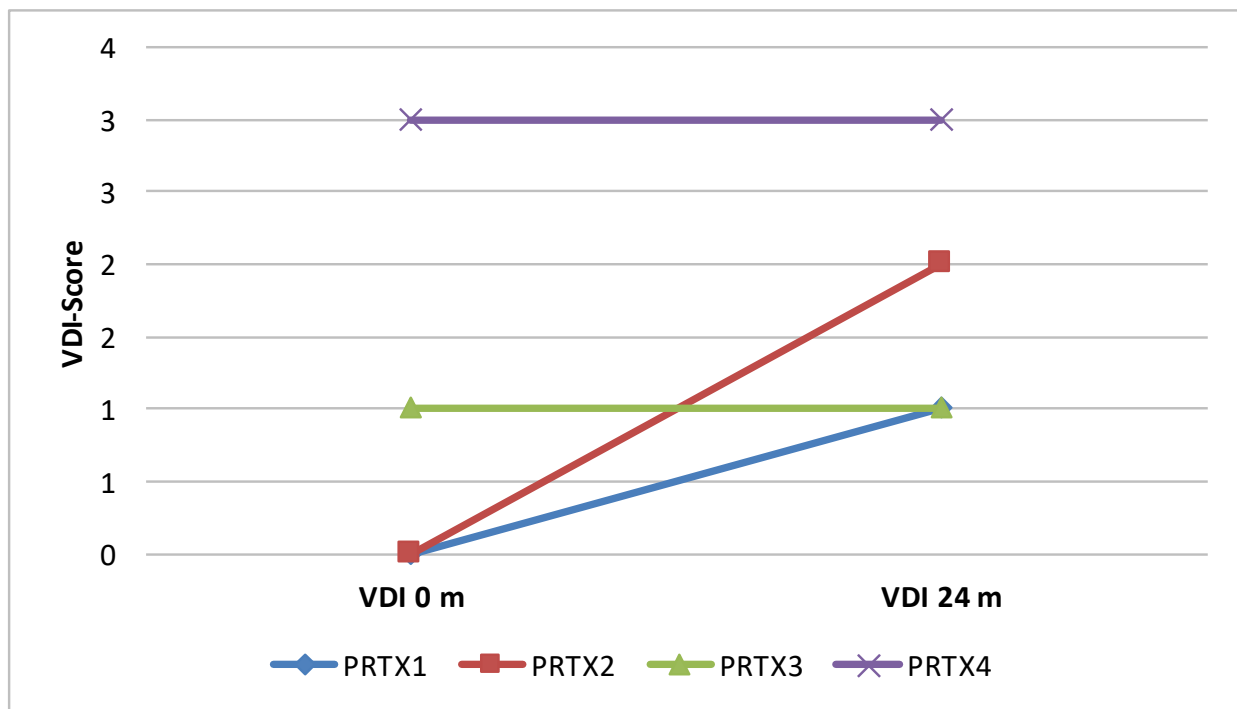


Abbildung 12: VDI-Score-Dynamik der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Die begleitende immunsuppressive Therapie mit GC reduziert sich vom mittleren Ausgangswert von 58,75 mg/d (50–75 mg/d) auf 3,75 mg/d (0–7,5 mg/d) innerhalb der Subgruppe. Patient*innen mit vollständigem Therapieansprechen zeigen zum Zeitpunkt $t = 6$ m eine mittlere GC-Dosis von 6,67 mg/d (5–7,5 mg/d) und bei $t = 24$ m eine Dosis von 3,33 mg/d (0–7,5 mg/d).

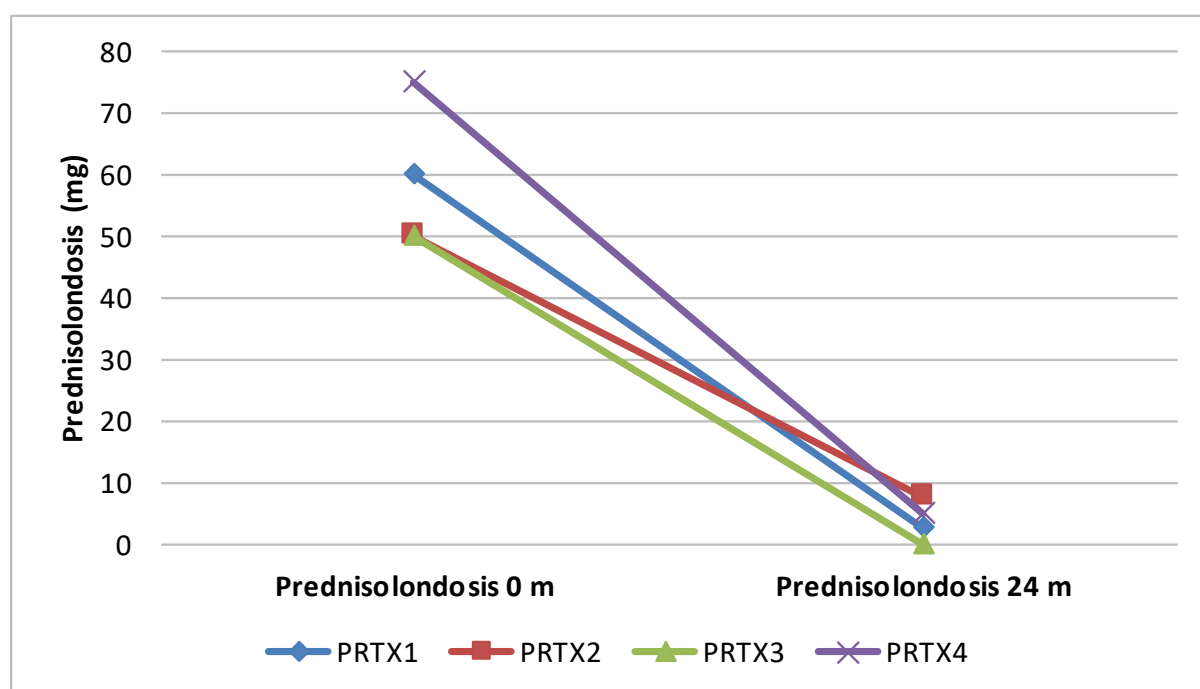


Abbildung 13: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) der RTX-Primärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Als ergänzendes Basistherapeutikum erhalten alle vier Patient*innen zusätzlich Mycophenolat-Mofetil in Standarddosierung. MMF ist bei einem Patienten vor und bei drei Patient*innen nach der ersten RTX-Gabe als additive Therapie verabreicht worden.

3.3.2 Krankheitsrezidive

Ein schweres Rezidiv (Majorrezidiv) (25 %) mit Entwicklung eines Lungengranuloms und ein milderer Rezidiv (Minorrezidiv) (25 %) mit erosiver Rhinitis sind zu verzeichnen. Das mittlere Intervall bis zum Rezidiv beträgt 5,5 Monate. Sieben Monate beim Majorrezidiv und vier Monate beim Minorrezidiv. Der Casus mit Entwicklung eines Lungengranuloms bedarf einer Therapieeskalation mit fünf Plasmapheresebehandlungen, gefolgt von einer zusätzlichen RTX-Infusion. Das Minorrezidiv kann mit einer kurzfristigen Erhöhung der Steroiddosis und einer zusätzlichen RTX-Infusion kontrolliert werden.

3.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit sind bei dieser Patientensubgruppe keine schwerwiegenden infektiösen Komplikationen zu beobachten. Insgesamt sind bei drei Patient*innen sechs milde Infektionsepisoden zu verzeichnen.

Es fehlt der Nachweis der übrigen, als SUE klassifizierten Kategorien wie Malignomentstehung, Infusionsreaktionen oder Exitus letalis.

3.3.4 Biomarker

Exemplarisch soll im Folgenden ein besonders gut dokumentierter und beinahe lückenloser Verlauf der PR3-Antikörper-Kinetik und der CD20-positiven Zellzahlen in Abhängigkeit zur RTX-Therapie eines Patienten (PRTX4) mit rezidivierender GPA unter RTX-Primärtherapie dargestellt werden. Die Ausdehnung der GPA ist gekennzeichnet durch HNO- und renalen Organbefall.

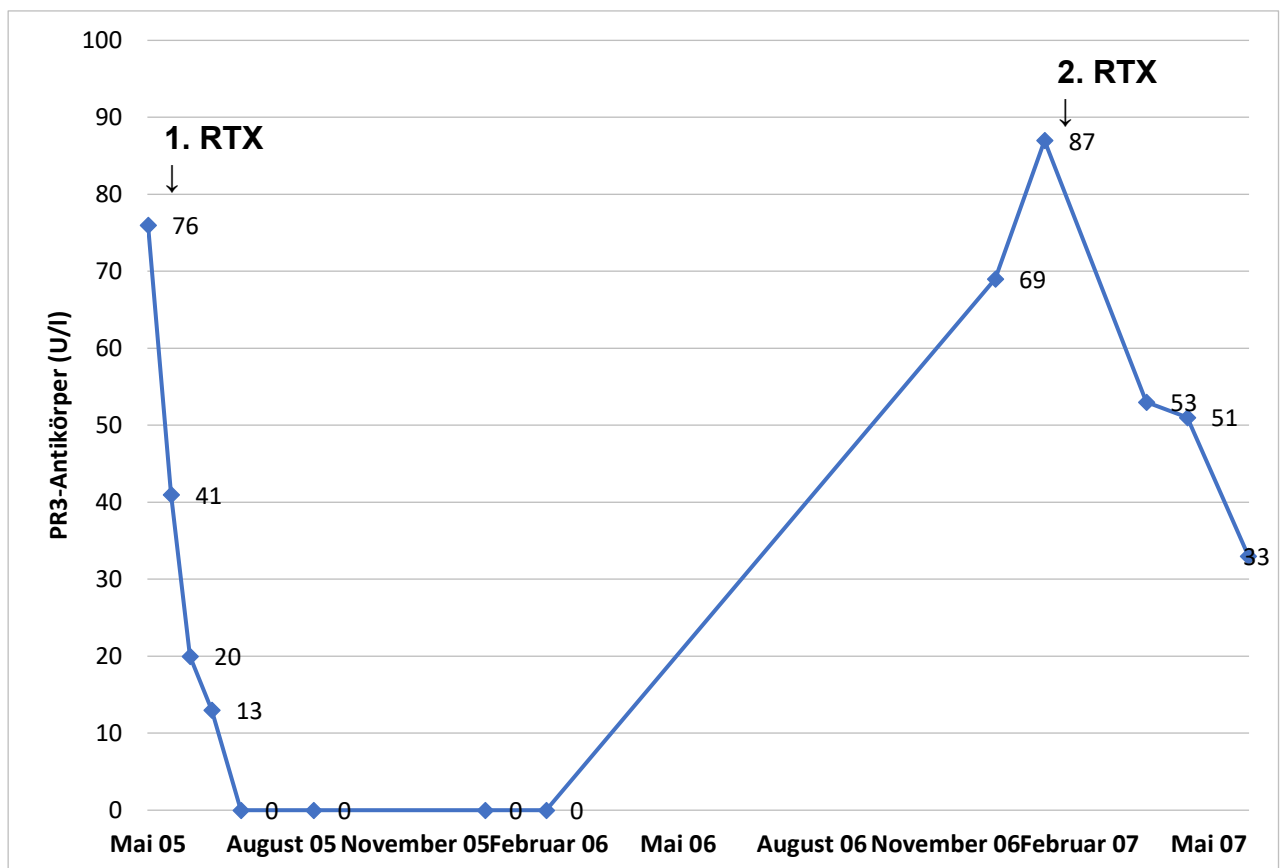


Abbildung 14: PR3-Antikörpertiter (U/l) eines ausgewählten Patienten (PRTX4) unter RTX-Primärtherapie bei rezidivierender GPA

Ein gutes klinisches und laborchemisches Ansprechen ist unter single-dose RTX- und begleitender MMF-Therapie zu verzeichnen.

Nach Primärtherapie tritt eine B-Zell-Depletion und PR-3-Suppression für mindestens neun Monate ein.

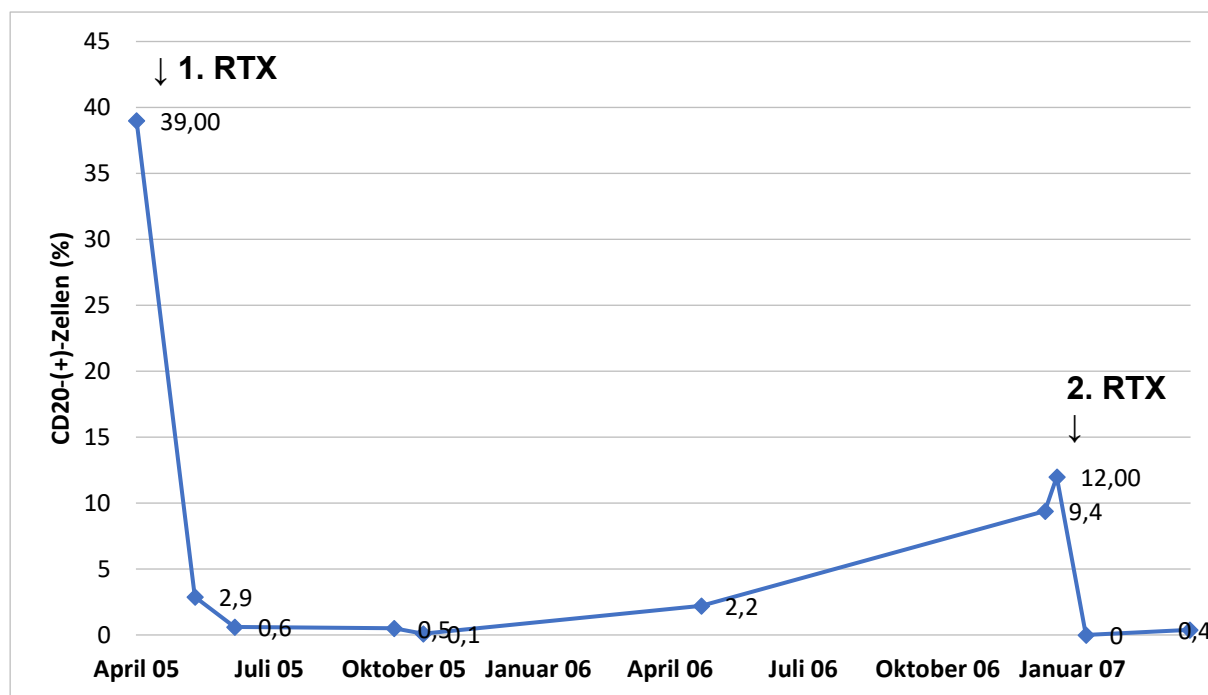


Abbildung 15: Entwicklung der CD20-positiven Zellen (%) eines ausgewählten Patienten (PRTX4) unter RTX-Primärtherapie bei rezidivierender GPA

3.4 RTX-Sekundärtherapie nach Rezidiv bei CYC-Primärtherapie

3.4.1 Remissionsinduktion

Diese Subgruppe (n = 11) vereint Patient*innen mit einer Therapieeskalation mittels RTX bei rezidivierendem Krankheitsverlauf unter CYC-Primärtherapie. Die mittlere RTX-Dosis ist 428 mg/m² KOF pro Jahr, bei einer mittleren RTX-Kumulativedosis von 1669 mg (645–4092 mg) und einer mittleren RTX-Gabe von 2,27 Infusionen (1–5). Innerhalb t = 6 m erreichen vier (36 %) bzw. acht (72 %) Patient*innen eine Remission bzw. ein Therapieansprechen. Nach t = 24 m befinden sich sechs (55 %) in Remission. Die mittlere Zeit zum Erreichen der Remission beträgt 10,3 Monate (3–24 m). Ein

Therapieversagen ereignet sich im Verlauf der Behandlung bei drei Patient*innen (27 %).

Die mittlere eGFR beträgt nach $t = 24$ m 72 ml/min, mit einer Spannweite der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert von -1 (15–133 ml/min).

Der BVAS zu Beginn der Therapie zeigt eine mittlere Krankheitsaktivität von 15,6 (BVAS 2–40). Bei allen Patient*innen mit Therapieansprechen ergibt sich nach $t = 6$ m eine Reduktion des Scores auf BVAS 0,75 (BVAS 0–3), mit einer Verdopplung zu $t = 24$ m auf BVAS 1,5 (0–6, $p = 0,004$).

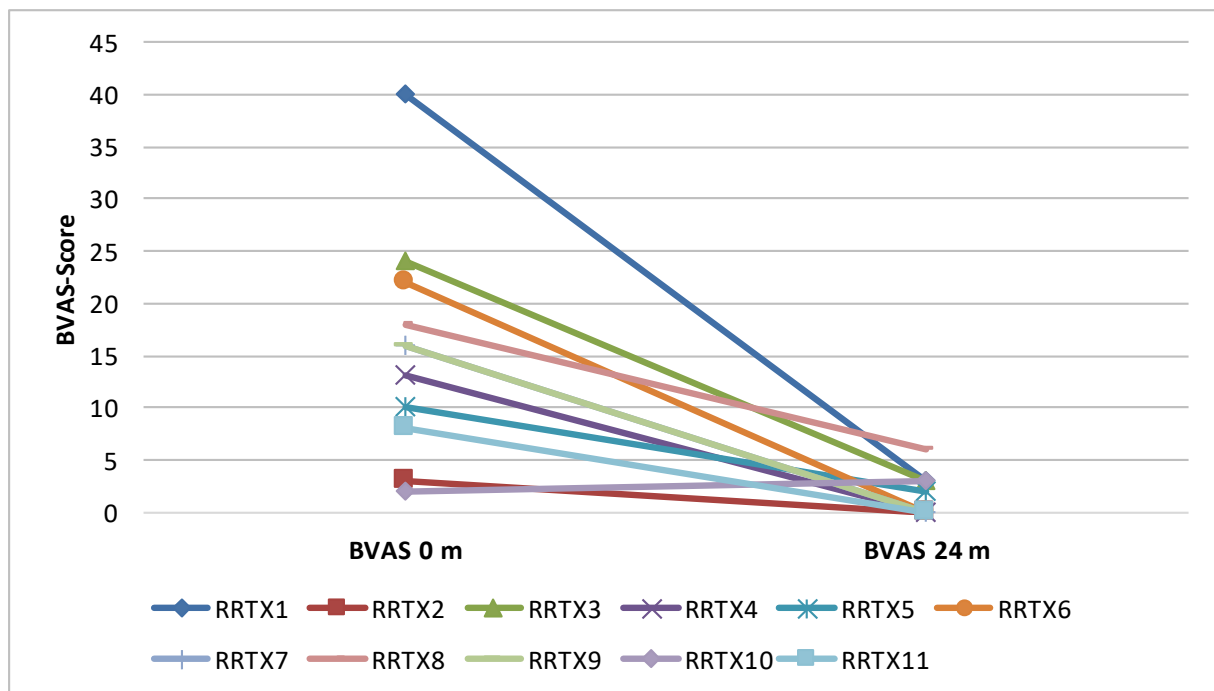


Abbildung 16: BVAS-Score-Dynamik der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Der VDI steigt im Mittel marginal im Verlauf des Zwei-Jahres-Follow-ups von 3,5 (VDI 1–8) auf vier (VDI 1–8), unterscheidet sich jedoch teils erheblich bei individueller Betrachtung. Bei neun Patient*innen (82 %) bleibt der VDI konstant. In einem Fall (9 %) steigt der VDI um einen und in einem anderen Fall um fünf Punkte (9 %).

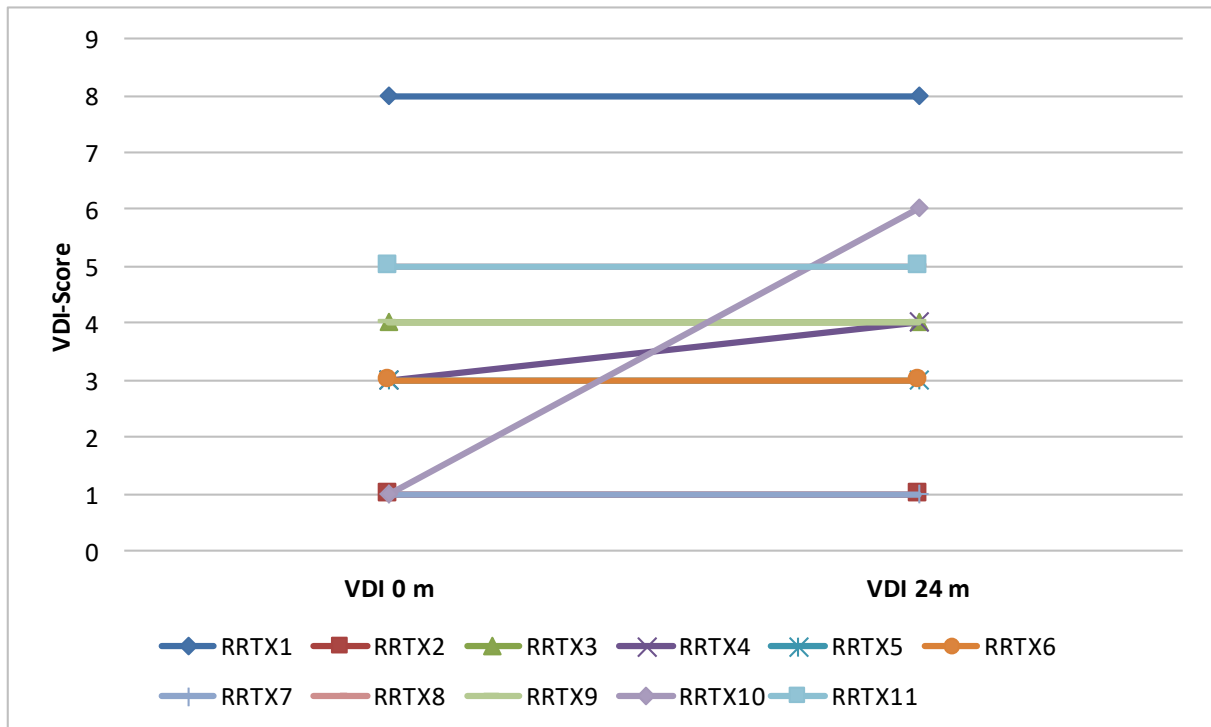


Abbildung 17: VDI-Score-Dynamik der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

Die begleitende immunsuppressive Therapie mit GC reduziert sich bei Patient*innen mit Therapieansprechen vom mittleren Ausgangswert 35 mg/d (7,5–75 mg/d) auf 8,75 mg/d (0–20 mg/d) nach sechs Monaten und nach 24 Monaten auf 4,69 mg/d (0–12,5 mg/d).

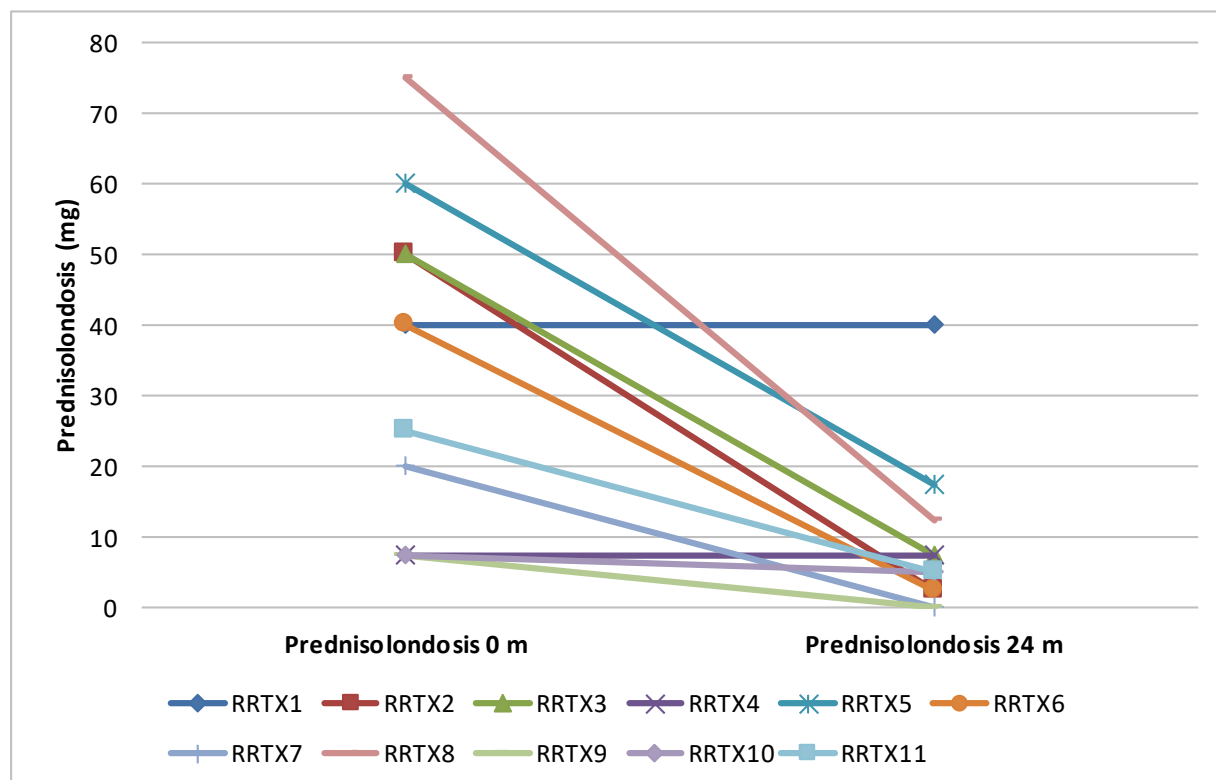


Abbildung 18: Dynamik der oralen Prednisolondosis (mg/d) der RTX-Sekundärtherapiegruppe 24 Monate nach erster RTX-Therapie

NB: Patient RRTX1 mit 40 mg Prednisolon zum Zeitpunkt $t = 0$ und 24 Monate mit insgesamt gutem Therapieansprechen, allerdings mit Rezidiv und GC-Steigerung wenige Wochen vor $t = 24$ Monate.

Als ergänzendes Basistherapeutikum erhalten drei Patient*innen AZA (27 %), vier MMF (36 %), eine LEF (9 %) in Standardmedikation. Drei Patient*innen (27 %) bedürfen keiner weiteren Therapie.

3.4.2 Krankheitsrezidive

Es ereignen sich drei Majorrezidive bei zwei Patient*innen und fünf Minorrezidive bei vier Patient*innen mit einer mittleren Rezidivspanne von 6,8 Monaten (4–24). Zwei der drei Majorrezidive sind auf einen Patienten mit CYC-refraktärer GPA-assoziiertes Pachymeningitis und vaskulitischer Polyneuropathie zurückzuführen. Nach primärer PS und RTX-Gabe folgt sechs Monate später ein RTX-refraktäres Rezidiv. Nach erfolgreicher Umstellung auf orales CYC für drei Monate folgt zwei Monate später eine progrediente Parästhesie mit akraler Infraktion, mutmaßlich im Rahmen der aktiven Vaskulitis. Nach weiteren fünf PS und erneuter RTX-Gabe verbessert sich der Zustand des Patienten signifikant ohne weiteres Rezidiv bis zum Studienende.

3.4.3 Unerwünschte Ereignisse

Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit sind bei dieser Subgruppe bei sieben Patient*innen insgesamt 19 Infektionen, davon bei vier Patient*innen fünf schwerwiegende und bei sieben 14 mildere Infektionen zu beobachten.

Es tritt eine Infusionsreaktion ohne Anaphylaxie auf. SUE wie Malignomentstehung oder Exitus letalis sind nicht zu verzeichnen.

3.5 Patientin unter Erhaltungstherapie nach CYC-Induktion

Eine Patientin ist nach Remissionsinduktion durch CYC zur Erhaltungstherapie mit RTX weiterbehandelt worden. Insgesamt sind über einen Zeitraum von 24 Monaten drei RTX-Infusionen mit einer kumulativen Dosis von 2349 mg verabreicht worden. Das entspricht einer mittleren Dosis von 541 mg/m² KOF pro Jahr.

Definitionsgemäß liegt zum Zeitpunkt $t = 6$ m und $t = 24$ m eine Remission vor. Therapieversagen ist damit ausgeschlossen. Ein Major-, ein Minorrezidiv oder SUE sind nicht dokumentiert, ebenso treten keine immunsuppressiv bedingten Infektion oder Tod auf.

Die eGFR beträgt nach t = 24 m 162 ml/min, mit mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert von +12.

Der BVAS ist zu jedem Zeitpunkt (t = 0, 6, 24 m) null, wobei der BVAS-Score null zu t = 0 im Rahmen der Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion zu erklären ist.

Eine Progression des VDI liegt nicht vor, letzterer zählt zu t = 0 m und t = 24 m sechs.

Eine niedrig dosierte Prednisolontherapie ist die einzige Begleittherapie. Diese entwickelt sich im Verlauf von sechs Monaten von 15 mg/d unter die Cushing-Schwelle auf 2,5 mg/d und erlaubt zu t = 24 m eine weitere Reduktion auf 1,25 mg/d.

ANCA-Titer liegen nur zum Zeitpunkt t = 0 und t = 3 m vor, wobei eine Reduktion von 60 U/l auf 8 U/l zu verzeichnen ist. Daten der CD20-(+)-Zellzahlen liegen nicht vor.

3.6 Patient mit refraktärer Pachymeningitis

Der Einzelfall spiegelt einen refraktären Krankheitsverlauf eines Patienten (n = 1), gekennzeichnet durch eine chronisch erosive Mastoiditis und Rhinitis mit Septumperforation, wider.

Der Sonderstatus basiert auf der erschwerten Diagnosestellung und dem refraktären Verlauf im Vergleich zu den übrigen Subgruppen. Anfänglich ist trotz negativem ANCA-Titer und fehlender histologischer Bestätigung nach Aufarbeitung von Biopsien aus der Nasenschleimhaut die Diagnose einer GPA vermutet und im Verlauf weiter erhärtet worden, nachdem sich eine nachgewiesene granulomatöse Pachymeningitis entwickelt hatte, die teilweise einer hochdosierten Steroidbehandlung zugänglich war. Andere granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose und Tuberkulose sind ausgeschlossen worden. Trotz CYC-Bolus-Therapie über einen Zeitraum von sechs Monaten (kumulativ 5,5 g) ist eine Symptombesserung ausgeblieben. Unter Behandlung mit RTX (drei Infusionen in 24 Monaten, kumulative Dosis 1717 g) und gleichzeitigem Azathioprin konnten die Steroide in den Niedrigdosisbereich reduziert werden, ohne ein weiteres Rezidiv zu beobachten.

Innerhalb $t = 6$ m ist definitionsgemäß keine Remission bzw. ein Therapieansprechen zu verzeichnen. Nach $t = 24$ m besteht eine Remission. Die Zeitspanne zum Erreichen der Remission beträgt 16 Monate und ist entsprechend als Therapieversagen zu werten. Es ereignet sich ein Minorrezidiv, bei einer mittleren Rezidivspanne von vier Monaten.

Die eGFR beträgt nach $t = 24$ m 65 ml/min, bei einer mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert von +4.

Der BVAS zu Beginn der Therapie zeigt eine Krankheitsaktivität von drei. Dieser reduziert sich nach $t = 6$ m auf einen Score von eins und nach 24 Monaten auf einen BVAS von null.

Der VDI steigt im Zwei-Jahres-Follow-up um zwei Einheiten von vier auf sechs.

Die begleitende immunsuppressive Therapie mit GC reduziert sich von anfänglich 25 mg/d auf 12,5 mg/d nach sechs Monaten und nach 24 Monaten auf 0 mg/d.

Während der zweijährigen Beobachtungszeit ist eine mildere Infektion zu beobachten. Kein Auftreten einer schweren Infektion, einer Infusionsreaktion oder SUE wie Malignomentstehung oder Exitus letalis.

ANCA-Titer liegen zum Zeitpunkt $t = 0$ bei < 10 U/l. Weitere Bestimmungen der ANCA-Titer und der CD20(+)-Zellzahlen liegen nicht vor.

4. Diskussion

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden können unbehandelt einen letalen Ausgang oder eine irreversible Organschädigung mit Beeinträchtigung der Lebensqualität verursachen. Deshalb ist das Erreichen einer stabilen Remission entscheidend. Allerdings können AAV-Rezidive sowohl aufgrund der Krankheitsaktivität als auch durch eine erhöhte Exposition gegenüber immunsuppressiven Medikamenten und der damit verbundenen Therapietoxizität zu weiteren gesundheitlichen Schäden führen. Trotz etablierter Therapieregime zur Remissionsinduktion, die fortwährend an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden, besteht ein dringender Bedarf an nebenwirkungsärmeren und effektiveren Therapiemethoden. Auf Grundlage der Ergebnisse zweier randomisierter, kontrollierter Studien RAVE und RITUXVAS aus dem Jahr 2010 [66] [67] ist RTX zur Therapie der GPA und MPA (Genehmigung FDA 2011 [68]) zugelassen und zu einem wichtigen Eckpfeiler der AAV-Therapie geworden.

Zum Zeitpunkt der Auswertung der untersuchten Kohorte war der Stellenwert einer niedrig-dosierten RTX-Therapie in der Indikationsgruppe noch unklar. Deshalb sollen die Studienresultate in Bezug auf das klinische und laborchemische Wirkungsprofil sowie die Therapietoxizität im Folgenden in den Kontext der vorliegenden Evidenz eingeordnet werden.

Zur Einschätzung der klinischen Wirksamkeit werden die großen prospektiven Zulassungsstudien RAVE und RITUXVAS (375 mg/m² KOF RTX einmal wöchentlich über vier Wochen) und Studien mit dosisreduzierten RTX-Protokollen (z. B. Turner-Stokes et al. [69], 375 mg/m² KOF RTX-Einzeldosis), welche allesamt nach Erhebung dieser Studie durchgeführt worden sind, herangezogen. Es muss erwähnt werden, dass ein Direktvergleich mit den RCTs RAVE und RITUXVAS sowie anderen Untersuchungen aufgrund des jeweils unterschiedlichen Studiendesigns nur bedingt möglich ist. Dennoch können sie zur Einordnung der Ergebnisse hilfreich sein.

Die klinischen Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf eine geringere Wirksamkeit in der Remissionsinduktion der „single dose“ RTX-Therapie in Kombination

mit anderen Immunsuppressiva gegenüber dem Standardtherapieschema hin. Die Remissionsraten von 37,5 % im Gesamtkollektiv nach sechs Monaten sind in vorliegender Studie niedriger. Höher fallen die Remissionsraten in der Subgruppe der RTX-Primärtherapie aus, nämlich 50 %. Nur 36 % der Patient*innen mit RTX-Sekundärtherapie nach CYC erreichen nach sechs Monaten eine Remission.

Der relativ niedrige Anteil von Patient*innen in Remission nach sechs Monaten könnte mit der Glukokortikoiddosis zu tun haben. Denn für das Erreichen der Remission ist laut Definition eine stabile, niedrige Glukokortikoiddosis erforderlich. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt und kein festes Steroid-Tapering-Schema vorgegeben war, kann es sein, dass es durch defensivere behandlerabhängige Strategien zu einer langsameren Reduktion gekommen ist, was das Erreichen des definierten Remissionszustandes verzögert hat. Eine nachträgliche Beurteilung im Hinblick auf die Möglichkeit einer schnelleren Steroiddosisreduktion bei einzelnen Patient*innen ist nicht mehr möglich. Bei einigen Patient*innen wäre allerdings eine schnellere Steroidreduktion trotz klinischer Besserung aufgrund einer persistierend niedrigen Krankheitsaktivität wahrscheinlich nicht möglich gewesen.

Neben der höher dosierten Induktionstherapie der Multi-Center-Studien lässt sich beim untersuchten Patientenkollektiv die anfänglich höhere Krankheitsaktivität wohl als weiteren erschwerenden Faktor für das Erreichen eines stabilen Remissionszustandes anführen. Eingangs misst der BVAS in vorliegender Studie eine mittlere Krankheitsaktivität von dreizehn; deutlich niedrigere Werte findet man in der RAVE- und Turner-Stokes et al.-Studie (BVAS 8,5 bzw. 7).

Das Therapieansprechen nach sechs Monaten in der analysierten Kohorte beträgt insgesamt 69 % und liegt in einem ähnlichen Bereich wie bei den anderen Studien.

Zur krankheitsbedingten Schadensbegrenzung ist eine ausreichend lange Remissionserhaltung nötig. Wie eine RAVE-post-hoc-Analyse [70] offenbart, kommt es im RAVE-Therapieregime zu sinkenden Langzeitremissionsraten und – aufgrund der Therapiereduktion – zu erwartbaren Rezidiven. Dort befinden sich nach zwölf bzw. 18 Monaten 48 % bzw. 39 % der Patient*innen in der RTX-Kohorte in vollständiger Remission [70]. In der vorliegenden Studie ist nach 24 Monaten ein beachtlicher

Anteil von 82 % des Kollektivs abzüglich der Therapieversager in Remission. Die Patient*innen erhalten allerdings natürlich weiter eine supportive immunsuppressive Therapie [71].

Die RTX-Primärtherapiegruppe ist der RTX-Sekundärtherapiegruppe in Bezug auf den prozentualen Anteil der Patient*innen, die sich nach 24 Monaten in Remission befinden, mit 75 % zu 55 % überlegen. Die Rate an Therapieversagen ist mit 25 % gegenüber 27 % ähnlich. Dieser Aspekt könnte in Zusammenschau mit dem insgesamt höheren Anteil von rezidivierenden und refraktären Patient*innen in vorliegender Kohorte (71 %) ebenfalls zu den eingangs dargestellten niedrigeren Remissionsraten beigetragen haben. Remissionsversagen ist nämlich in der Kohorte hauptsächlich auf ein frühes Rezidiv zurückzuführen. Turner-Stokes et al. [69] berichten, dass selbst nach neun Monaten eine Remissionswahrscheinlichkeit von 89 % mit einer Einzeldosis-RTX-Therapie erreicht werden kann. Wie bereits in der MAINRITSAN-Studie [72] gezeigt, ist eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie durch wiederholte RTX-Einzeldosen bei RTX-sensitiven Patient*innen wirksam verglichen mit herkömmlichen Basis-therapeutika, z. B. dem AZA, einer der Hauptstützen der Erhaltungstherapie. Im Gegensatz dazu hat die vorliegende Studie eine höhere Rezidivquote von 53 %, trotz teils fortgesetzter oraler Immunsuppression und angepasster Glukokortikoiddosis. Möglicherweise hätte die Rezidivrate von Patient*innen in der analysierten Studie niedriger ausfallen können, wenn diese früher als im Median von neun Monaten eine RTX-Nachbehandlung erhalten hätten. Das Behandlungsintervall der MAINRITSAN-II-Studie [73] ist nach der ersten Phase der Remissionsinduktion halbjährlich gewählt worden, mit guten Ergebnissen. Charles et al. zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen einem individuell (trotz absolut höherer Rezidivereignisse), auf Grundlage von Biomonitoring basierendem oder einem fixen RTX-Behandlungsintervall nach Remissionsinduktion gibt.

Wichtiges Kriterium für die Beurteilung des Therapieerfolges ist die Vermeidung von Langzeitschäden. Bemerkenswert in der behandelten Studie ist der geringe Anstieg des mittleren VDI (+0,7) über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Somit bleibt festzuhalten, dass für ein „single dose“ RTX-Regime eine klinische Wirksamkeit demonstriert werden kann, vor allem in der Subgruppe der RTX-Primärtherapie. Schlechtere Ergebnisse werden in der RTX-Sekundärtherapieuntergruppe nach

Rezidiv unter CYC-Primärtherapie erreicht. Insbesondere diese Subgruppe folgt mit den häufig rezidivierenden Patient*innen einer von Specks et al. [74] vorgestellten Risikokombination entsprechend dem Profil: rezidivierende GPA mit PR-3-Positivität.

Deshalb soll folgend der Einfluss der „single-dose“ RTX-Therapie auf die Biomarker, v. a. die Antikörpertiter und die B-Zell-Depletion dargestellt werden.

Diverse Studien berichten, dass bereits niedrige RTX-Dosierungsschemata oder Einzeldosen bei einer Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen wie der hämolytischen Anämie [75], der Myasthenia gravis [40], dem systemischen Lupus erythematosus [41] [42], der membranösen Nephropathie nach Nierentransplantation [43] oder dem Pemphigus vulgaris [44] eine klinische Wirkung aufgrund der B-Zell-Depletion hervorrufen können. Ferner ist gezeigt worden, dass selbst niedrige Einzeldosis-RTX-Therapien bei Nierentransplantatempfängern B-Zellen schnell und langlebig aus dem peripheren Blut entfernen und Antikörpertiter reduzieren [45].

In der vorliegenden Studie sind nur vereinzelt aufeinanderfolgende B-Zellzahlen verfügbar. Trotzdem kann bei 93 % der Patient*innen jederzeit eine B-Zell-Depletion nachgewiesen werden. Es zeigt sich allerdings ein Trend zu häufigerer B-Zell-Rekonstitution bei rezidivierenden Patient*innen.

Für neun der dreizehn PR3-ANCA-positiven Patient*innen der vorliegenden Kohorte stehen zu Studienbeginn und nach 24 Monaten PR3-ANCA-Titer zur Verfügung. Acht der neun Patient*innen zeigen einen signifikanten Rückgang des PR3-ANCA-Spiegels. Ein Patient ist auf niedrigem Niveau stabil. Rezidivierende Patient*innen neigen im Verlauf häufiger zu wiederkehrender Antikörperpositivität als nicht rezidivierende Patient*innen (57 % gegenüber 46 % aller Messungen).

Im Rahmen des im Ergebnisteil auf Abbildung 14 und 15 dargestellten Einzelfalls mit engmaschig vorhandenen B-Zell-Messungen und ANCA-Titern korreliert die periphere B-Zell-Depletion mit einem Rückgang der ANCA-Titer, welche letztlich wiederum mit der klinischen Remission übereinstimmt. Die RAVE-post-hoc-Analyse [70] hat gezeigt, dass zwar weder die Anzahl der peripheren B-Zellen noch die Antikörperspiegel allein ausreichend prädiktiv für ein Rezidiv und damit den Therapieerfolg sind, bei peripherer B-Zell-Depletion und sinkenden Antikörper-Titern die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv jedoch geringer wird. Bereits 2006 demonstrierten Sanders et al., dass das

Erreichen einer ANCA-Negativität die Wahrscheinlichkeit eines künftigen Rezidivereignisses [76] und damit eine drohende Redosierung oder Steigerung der Immunsuppression verringert.

Dieser Trend stimmt mit vorliegenden Ergebnissen überein. Trotzdem soll abschließend erwähnt werden, dass Einschränkungen bezüglich der Orientierung anhand der peripheren B-Zell-Depletion bestehen, da diese nicht immer mit der B-Zell-Depletion im Gewebe korrelieren muss. Einige Autoren beobachten Krankheitsausbrüche trotz peripherer B-Zell-Depletion [77]. Somit bestehen Unsicherheiten bei welchen Patient*innen die periphere B-Zell-Depletion als Marker für die Steuerung der RTX-Therapie zuverlässig verwendet werden kann. In Bezug auf die niedrigere Remissionsrate in der untersuchten Kohorte könnte die periphere B-Zell-Depletion möglicherweise nicht die effektive Gewebe-B-Zell-Depletion bei einigen Patient*innen widerspiegeln.

Wie gezeigt können mit einem „single-dose“ RTX-Therapieregime befriedigende klinische Therapieergebnisse auf Grundlage einer Reduktion der Antikörpertiter und einer B-Zell-Depletion erreicht werden und zu einer Aktivitätskontrolle der AAV führen. Trotzdem sind „low dose“ Regime zehn Jahre nach RTX-Erstzulassung mittlerweile im klinischen Alltag vollständig durch die Lymphom-Standardtherapie ohne reduzierte RTX-Gabe verdrängt worden. Dieser Umstand ist neben der effektiveren AAV-Aktivitätskontrolle im Toxizitätsprofil der „single-dose“ Therapie begründet.

Vorab muss erwähnt werden, dass die untersuchte Patientenkohorte ein heterogenes Kollektiv umfasst, mit Einschluss von älteren Patient*innen, ohne oberes Alterslimit. So gelingt eine genauere Abbildung der Population von Patient*innen mit AAV, die für die klinische Praxis repräsentativ ist. Das höhere Patientenalter bei AAV ist u. a. verbunden mit gesteigerter Mortalität [78]. In Bezug auf das Toxizitätsprofil der Studie ist beachtlich, dass Malignome oder der Exitus letalis trotz eines durchschnittlichen Patientenalters von 58 Jahren über die beobachteten 34 Patientenjahre nach RTX-Ersttherapie nicht aufgetreten sind.

Diese positiven Aspekte einer RTX-Dosisreduktion dürfen nicht über eine nötige Bedarfssteigerung und dem defensiveren Tapering-Schema der begleitenden immunsuppressiven Therapie mittels Glukokortikoiden hinwegtäuschen. Allgemein besteht unter

der initial ausgeprägten Immunsuppression zur Remissionsinduktion ein deutliches Risiko für Infektionen [79]. Das Dilemma besteht darin, dass AAV immunsuppressiv zu behandeln sind. Dabei unterscheiden sich moderne Therapeutika wie RTX, welche selektiv Teile des Immunsystems blockieren, von beispielsweise den Glukokortikoiden mit bekanntem multisystemischem (Neben-)Wirkungsprofil [80] [81] [82] [83] [84] [85]. Die Inzidenz infektiöser Komplikationen innerhalb des Kollektivs ist mit der anderer Studien vergleichbar [77] [86]. Es ist bemerkenswert, dass bei vier Patient*innen in der Primärtherapiegruppe, welche CYC-naiv sind, keine schwere Infektion zu verzeichnen ist. Somit ist trotz bestehender MMF-Therapie bei allen vier Patient*innen in acht Patientenjahren keine schwere Infektion aufgetreten. Bei diesen Patient*innen korreliert die Kombination von RTX und ergänzend MMF als Basistherapeutikum mit gutem klinischen Ansprechen auf die Therapie und erweist sich als sicher sowohl bei der Induktion als auch bei der Remissionserhaltung. Anzumerken bleibt, dass diese Untergruppe zu klein ist, um die Ergebnisse auf ein allgemeines Niveau zu extrapolieren. Die Behandlungserfahrung kann allerdings als positiv bewertet werden.

Schwere Infektionen treten nur in der CYC-vorbehandelten Untergruppe auf. Sie betreffen vier von elf Patient*innen (36 %). Milde Infektionen treten mit Ausnahme des Patienten, dessen Indikation zur RTX-Gabe die Erhaltungstherapie ist, in allen Subgruppen auf (75 % in der Primärtherapiegruppe gegenüber 64 % in der Sekundärtherapiegruppe). In Summe ist die Anzahl der infektiösen Komplikationen im CYC-vorbehandelten Kollektiv am höchsten und kann vermutlich vorwiegend durch einen hohen kumulativen Grad der Immunsuppression bei häufig rezidivierenden Patient*innen erklärt werden. Darauf sollte in der Therapieentscheidung insbesondere in letztgenannter Subgruppe ein Augenmerk gelegt werden, da infektiöse Komplikationen selbst limitierend sein und den Behandlungserfolg entscheidend beeinflussen können. Als Konsequenz sollte eine möglichst geringe Glukokortikoiddosis generell, insbesondere aber im CYC-vorbehandeltem Patientenkollektiv angestrebt werden. Dieser Auffassung entsprechen auch die Ergebnisse der 2020 veröffentlichten PEXIVAS-Studie [87], die gezeigt hat, dass eine verringerte Exposition gegenüber oralen Glukokortikoiden für die Remissionsinduktion genauso effektiv ist wie konventionelle (hochdosierte) Glukokortikoidtherapieregime, bei allerdings weniger infektiösen Komplikationen. Die im Februar 2021 veröffentlichte ADVOCATE-Studie [88] [89] bietet sogar einen

vielversprechenden Ansatz auf ein gänzlich steroidfreies Behandlungsregime. Die Autoren der Studie demonstrieren, dass der hochselektive C5a-Rezeptorinhibitor Avacopan in Bezug auf eine anhaltende Remission (bis zu 52 Wochen) einem Prednisolon-Tapering-Schema überlegen ist. Langzeitdaten über Therapieergebnisse von Avacopan fehlen derzeit, werden allerdings mit Spannung erwartet, da Avacopan in Zukunft die Kortikosteroide sowohl in der Induktions- als auch der Erhaltungstherapie ersetzen könnte.

Zum Abschluss soll auf bestehende Einschränkungen der vorliegenden Studie verwiesen werden.

Es handelt sich um eine unkontrollierte und retrospektive Analyse einer begrenzten Anzahl von Patient*innen. Die GPA und MPA sind, wie eingangs erwähnt, seltene Erkrankungen und somit ist im Rahmen einer Single-Center-Studie mit kleineren Patientenkohorten zu arbeiten. Vergleichbare Studien wie Turner-Stokes et al. weisen ähnliche Fallzahlen auf. Selbst die RITUXVAS-Studie, eine entscheidende Multi-Center-Zulassungsstudie, listet weniger als doppelt so viele Patient*innen in der RTX-Gruppe. Insgesamt wird auf den im Vergleich zu den übrigen Studien langen kumulativen Beobachtungszeitraum verwiesen.

Das Patientenkollektiv umfasst zwei verschiedene Arten von AAV. Allerdings werden in aktuellen Therapiestudien die Kollektive GPA und MPA aufgrund sich ähnelnder Krankheitsverläufe meist noch zusammengefasst. Aufgrund der geringen Anzahl von Patient*innen wird somit eine gemischte Studienpopulation dem Risiko einer sonst nicht angemessen großen Stichprobengröße vorgezogen, zumal im Vorfeld weitgehend krankheitsunabhängige Therapieregime angewendet worden sind. Außerdem können im Rahmen der Studie das Outcome und die Beurteilung des Therapieansprechens durch definierte Betrachtungs- und Bewertungsinstrumente unabhängig von der Entität für das gesamte Patientenkollektiv ausgewertet werden [90].

Zu den allgemein bekannten Limitationen retrospektiver Studienprotokolle gehört, dass Kausalzusammenhänge aufgezeigt, jedoch nicht endgültig bewiesen werden können. Letztlich bleibt zu überlegen, ob ein Ergebnis durch die vermeintliche Ursache

bewirkt worden ist oder ob ein weiterer Faktor mit letzteren interagiert haben könnte. Da die Auswertung größtenteils auf Patientenakten besteht, gibt es keine allumfassende Datenerhebung, sodass letztlich weitere störende Faktoren (Confounder, z. B. Lebens- und Ernährungsgewohnheiten etc.) mitunter im vorliegenden Datenmaterial nicht erfasst und deshalb in der Analyse nicht berücksichtigt worden sind. Zusätzlich sind solche Studienprotokolle fehleranfällig, da die Auswertung auf alte Patientendokumentation und -anamnese angewiesen ist (Recall-Bias) [91] [92].

Laborbiomarkerdaten wie ANCA-Spiegel oder B-Zellzahlen sind nicht für jede*n Patient*in konsistent verfügbar. Diese sind nicht immer standardmäßig bestimmt worden und im Rahmen der retrospektiven Auswertung nachträglich nicht mehr zu akquirieren. Die Wirksamkeit einer Einzeldosisbehandlung mit RTX im Hinblick auf die Depletion peripherer B-Zellen kann daher in einigen Fällen nicht abschließend analysiert werden. Ein besonders gut dokumentierter Einzelfall wurde jedoch explizit dargestellt.

Aufgrund der individuell und dem Patientenwohl angepassten Therapie, ohne begleitendes Studienmonitoring, erschwert der heterogene Einsatz der begleitenden Immunsuppressiva die Interpretation der vorliegenden Daten. Die auch in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unterschiedlich angewandten Therapie- und Dosierungsschemata sowie der teils nötige Einsatz von Plasmapherese oder additiv MMF zu RTX können wiederum einen wichtigen Einfluss auf die Krankheitsaktivität selbst und die Remissionsinduktion/-erhaltung haben, da ergänzende Immunsuppressiva eine wichtige Rolle bei der Remissionsinduktion spielen können [93] [94]. Generell können sich die verschiedenen Nachbehandlungsstrategien hinsichtlich des Rezidivrisikos unterscheiden und somit die Stabilität einer erreichten Remission oder das Nebenwirkungsprofil beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Die Therapie der AAV ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig verbessert worden. Behandlungsziel ist die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden, die Steigerung bzw. der Erhalt der Lebensqualität und die Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen. Der Einsatz von RTX in der Therapie der AAV bietet einen alternativen Behandlungsansatz und die Möglichkeit einer reduzierten Exposition gegenüber bewährten, jedoch toxischen Substanzen wie dem CYC.

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Effekt einer „single-dose“ RTX-Therapie bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis untersucht hat. Darüber hinaus bietet die Untersuchung einen für die Anfangsjahre der AAV-RTX-Therapie relativ langen Beobachtungszeitraum und gewährt einen Einblick über mögliche Langzeittherapieeffekte einer dosisreduzierten RTX-Therapie.

Der Vergleich mit mittlerweile vorliegenden Studien über niedrig dosierte RTX-Therapieformen in kleineren Kohorten von AAV-Patient*innen führt zu unterschiedlichen Bewertungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Single-Center-Studie zeigen im Gegensatz zu anderen auch die Limitationen dieser Therapieform auf, sodass die Nützlichkeit und die Vorteile des therapeutischen Ansatzes gegenüber etablierten Therapieregimen für die Praxis als tendenziell unterlegen eingestuft werden. Neben positiven Aspekten der „single dose“-RTX-Therapie besteht ein entscheidender Nachteil im gesteigerten und längeren Einsatz supportiver Immunsuppression, v. a. in Form von Glukokortikoiden und den damit verbundenen Nebenwirkungen. Mittlerweile hat sich im klinischen Alltag nicht zuletzt aufgrund des besseren Toxizitätsprofils das RTX-Lymphomschema als Standardtherapie etabliert. Der Fokus in Bezug auf Dosisreduktion sollte in Zukunft weniger auf dem RTX, sondern auf dem reduzierten Einsatz von Glukokortikoiden und dem CYC liegen. Mit Aussicht auf künftige Glukokortikoid-freie Behandlungsalternativen scheint die klinische Relevanz und der Bedarf weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven bei RTX-„single dose“-Therapien weiter zu schwinden.

Da allerdings das „single dose“-Regime imstande ist, selbst bei Patient*innen mit höchstem Rezidivrisikoprofil einen stabilen Remissionszustand und eine befriedigende

AAV-Aktivitätskontrolle zu erreichen und längerfristig aufrechtzuerhalten, erscheint dessen individualisierter Einsatz in speziellen Situationen aus den erhobenen Daten gerechtfertigt. Exemplarisch können wirtschaftliche Aspekte z. B. in unterfinanzierten Gesundheitssystemen Behandelnde und Patient*innen zu einer reduzierten Form der teuren Therapie zwingen. Denkbar wäre auch der Einsatz bei Patient*innen für die CYC keine Behandlungsalternative darstellt und bei denen es im Rahmen der ersten RTX-Gabe zu einer RTX-Unverträglichkeit gekommen ist und eine zweite RTX-Gabe mit einem hohen Risiko verbunden wäre. Die vorliegenden Studienergebnisse demonstrieren zudem, dass im Falle einer RTX-„single dose“-Therapie wahrscheinlich nach der ersten RTX-Applikation ein Therapieansprechen gelingt und primär keine Therapieergänzung z. B. durch additiv CYC nötig ist.

6. Literaturverzeichnis

- [1] J.C. Jennette, R.J. Falk, P.A. Bacon, N. Basu, M.C. Cid, F. Ferrario, L.F. Flores-Suarez, W.L. Gross, L. Guillevin, E.G. Hagen, G.S. Hoffmann, D.R. Jayne, C.G.M. Kallenberg, P. Lamprecht, C.A. Langford, R.A. Luqmani, A.D. Mahr, E.L. Matteson, P.A. Merkel, S. Ozen, C.D. Pusey, N. Rasmussen, A.J. Rees, D.G.I. Scott, U. Flecken, J.H. Stone, K. Takahashi, R.A. Watts, 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis & Rheumatology*, 2013; 65(1): 1–11.
- [2] E.F. McKinney, L.C. Willcocks, V. Broecker, K.G.C. Smith, The immunopathology of ANCA-associated vasculitis, *Seminars in Immunopathology*, 2014; 36(4): 461–478.
- [3] A. Schreiber, F.C. Luft, R. Kettritz, Membrane proteinase 3 expression and Anca-induced neutrophil activation, *Kidney international*, 2004; 65(6): 2172–2183.
- [4] Y.M. van der Geld, P.C. Limburg, C.G. Kallenberg, Proteinase 3, Wegener`s autoantigen: from gene to antigen, *Journal of leukocyte biology*, 2001; 69(2): 177–190.
- [5] H. Xiao, P. Heeringa, P. Hu, Z. Liu, M. Zhao, Y. Aratani, N. Maeda, R.J. Falk, J.C. Jennette, Antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mince, *The Journal of clinical investigation*, 2002; 110(7): 959–963.
- [6] C. Mukhtyar, O. Flossmann, B. Hellmich, P. Bacon, M. Cid, J.W. Cohen-Tervaert, W.L. Gross, L. Guillevin, D. Jayne, A. Mahr, P.A. Merkel, H. Raspe, D. Scott, J. Witter, H. Yazici, R.A. Luqmani, European Vasculitis Study Group (EUVAS), Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systemic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force, *Annals of the rheumatic diseases*, 2008; 67(7): 1004–1010.
- [7] A. Greco, C. Marinelli, M. Fusconi, G.F. Marci, A. Gallo, A. de Virgillio, G. Zambetti, M. de Vincentiis, Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2016; 26(2): 151–159.
- [8] J.W.J. Bijlsma, *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, 2009; London: BMJ Group, S. 342.

- [9] U. Helmchen, U. Kneissler, F. Prall, ANCA-associated forms of vasculitis, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 1996; 80: 38–45.
- [10] T. Vogl, *Charakterisierung und Interaktion von CD8+ T-Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit ANCA assoziierter Vaskulitis*, 2011; Ms. Diss. Düsseldorf.
- [11] J.W.J. Bijlsma, *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, 2009; London: BMJ Group, S. 346.
- [12] G.S. Hoffmann, *Classification of systemic vasculitides: antineutrophil cytoplasmic antibodies, consensus and controversy*, *Clinical and experimental rheumatology*, 1998; 16(2): 111–115.
- [13] E.C. Hagen, M.R. Daha, J. Hermans, K. Andrassy, E. Csernok, G. Gaskin, J. Lüdemann, N. Rasmussen, R.A. Sinico, A. Wiik, F.J. van der Woude, *Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis*, *EC/ BCR Projekt for ANCA Assay Standardization*, *Kidney international*, 1998; 53(3): 743–753.
- [14] R.A. Sinico, A. Radice, C. Corace, L. Di Toma, E. Sabadini, *Monitoring disease activity in ANCA-associated systemic vasculitis*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005; 1050: 185–192.
- [15] E.R. Popa, C.A. Stegeman, N.A. Bos, C.G. Kallenberg, J.W. Tervaert, *Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis*, *The Journal of allergy and clinical immunology*, 1999; 103 (5 Pt 1): 885–894.
- [16] J. Voswinkel, A. Mueller, J.A. Kraemer, P. Lamprecht, K. Herlyn, K. Holl-Ulrich, A.C. Feller, S. Pitann, A. Gause, W.L. Gross, *B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions*, *Annals of rheumatic diseases*, 2006; 65(7): 859–864.
- [17] J. Voswinkel, A. Mueller, P. Lamprecht, *Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production*, *Annals of New York Academy of Sciences*, 2005; 1051(1): 12–19.
- [18] F. Martin, A.C. Chan, *Pathogenic roles of B-cells in human autoimmunity; insights from the clinic*, *Immunity*, 2004; 20(5): 517–527.

- [19] E.W. Walton, Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener`s granulomatosis), *British medical journal*, 1958; 2(5091): 265–270.
- [20] J.H. Schirmer, P.M. Aries, K. de Groot, B. Hellmich, J.U. Holler, C. Kneitz, I. Kötter, P. Lamprecht, U. Müller-Ladner, E. Reinhold-Keller, C. Specker, M. Zänker, F. Moosig, S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2017; 76: 77–104.
- [21] L. Guillevin, B. Durand-Gasselino, R. Cevallos, M. Gayraud, F. Lhote, P. Callard, J. Amouroux, P. Casassus, B. Jarrousse, Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients, *Arthritis & Rheumatology*, 1999; 42(3): 421.
- [22] A. Bourgarit, P. Le Toumelin, C. Pagnoux, P. Cohen, A. Mahr, V. Le Guern, L. Mouthon, L. Guillevin, French Vasculitis Study Group, Deaths occurring during the first year after treatment onset of Polyarteritis nodosa, MPA, and Churg-Strauss syndrome: A retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84(5): 323–330.
- [23] J.U. Holle, W.L. Gross, U. Latza, B. Nölle, P. Ambrosch, M. Heller, R. Fertmann, E. Reinhold-Keller, Improved outcome in 445 patients with Wegener`s granulomatosis in a German vasculitis center over four decades, *Arthritis & Rheumatology*, 2011; 63(1): 257–266.
- [24] J.H. Schirmer, M.N. Wright, R. Vonthein, K. Herrmann, B. Nölle, M. Both, F.O. Henes, A. Artl, W.L. Gross, S. Schinke, E. Reinhold-Keller, F. Moosig, J.U. Holle, Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort, *Rheumatology*, 2016; 55(1): 71–79.
- [25] M. Faurischou, I.J. Sorensen, L. Mellemkjaer, A.G. Rasmussen Loft, B.S. Thomsen, N. Tvede, B. Baslund, Malignancies in Wegener`s Granulomatosis: Incidence and Relation to Cyclophosphamide Therapy in a Cohort of 293 Patients, *The Journal of Rheumatology*, 2008; 35(1): 100–105.
- [26] A.D. Booth, M.K. Almond, A. Burns, P. Ellis, G. Gaskin, G.H. Neild, M. Plaisance, C.D. Pusey, D.R. Jayne, Pan-Thames Renal Research Group, Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study, *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2003; 41(4): 776–784.

- [27] M.A. Little, P. Nightingale, C.A. Verburgh, T. Hauser, K. De Groot, C. Savage, D. Jayne, L. Harper on behalf of the European Vasculitis Study (EUVAS) Group, Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010; 69(6): 1036.
- [28] D.G. Maloney, T.M. Liles, D.K. Czerwinski, C. Waldichuk, J. Rosenberg, A. Grillo-Lopez, R. Levy, Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma, *Blood*, 1994; 84(8): 2457–2466.
- [29] Roche.com, Medien, Medienmitteilungen, 2011: URL: <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2011-01-31.htm> (7.9.2019).
- [30] G. Salles, M. Barret, R. Foà, J. Maurer, S. O'Brien, N. Valente, M. Wegner, D.G. Maloney, Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience, *Advances in therapy*, 2017; 34(10): 2232–2273.
- [31] L.M. Nadler, J. Ritz, R. Hardy, J.M. Pesando, S.F. Schlossmann, P. Stashenko, A unique cell-surface antigen identifying lymphoid malignancies of b-cell origin, *Journal of clinical Investigation*, 1981; 67(1): 134–140.
- [32] P. Stashenko, L.M. Nadler, R. Hardy, S.F. Schlossman, Characterization of a human B-lymphocyte-specific antigen, *Journal of immunology*, 1980; 125(4): 1678–1685.
- [33] M.D. Pescovitz, Rituximab, an anti-CD-20 monoclonal antibody: history and mechanism of action, *American journal of transplantation: Official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2006; 6(5 Pt 1): 859–866.
- [34] R.P. Taylor, M.A. Lindorfer, Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD 20 monoclonal antibodies, *Current opinion in immunology*, 2008; 20(4): 444–449.
- [35] U. Specks, F.C. Fervenza, T.J. McDonald, M.C. Hogan, Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy, *Arthritis and rheumatism*, 2001; 44(12): 2836–2840.
- [36] M.A. Lopez-Olivo, M.A. Urrela, L. McGahan, E.N. Pollono, M.E. Suarez-Almazor, Rituximab for rheumatoid arthritis, *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015; Issue 1. Art. No.: CD007356. DOI 10.1002/14651858.CD007356.pub2.

- [37] Roche.de, Pharma, MabThera: URL: <https://www.roche.de/dok/MabThera-reg-100-mg500-mg-fachinfo-0-na-attach.pdf> (7.9.2019).
- [38] EMA.eu: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf (7.9.2019).
- [39] W. Barcellini, F. Zaja, A. Zaninoni, F.G. Imperiali, M.L. Battista, E. Di Bona, B. Fattizzo, D. Consonni, A. Cortelezzi, R. Fanin, A. Zanella, Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune anemia: clinical efficacy and biologic studies, *Blood*, 2012; 119(16): 3691–3697.
- [40] S. Blum, D. Gillis, H. Brown, R. Boyle, R. Henderson, D. Heyworth-Smith, P. Hogan, P. Kubler, C. Lander, N. Limberg, P. Pillans, K. Prain, C. Staples, M. Walsh, P. McCombe, R. Wong, Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2011; 82(6): 659–663.
- [41] C. Galarza-Maldonado, M.R. Kourilovitch, J.E. Molineros, M.H. Cardiel, L. Zurita, N.F. Soroka, V.Y. Yagur, N. Doukh, R. Cervera, The administration of low doses of RTX followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of MMF is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity reviews*, 2010; 10(2): 108–111 .
- [42] H. Chen, W. Zheng, J. Su, D. Xu, Q. Wang, X. Leng, W. Zhang, M. Li, F. Tang, X. Zhang, X. Zeng, Y. Zhao, F. Zhang, Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective pilot study, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2011; 50(9): 1640–1644.
- [43] P. Cravedi, P. Ruggenti, G. Remuzzi, Low-dose rituximab for posttransplantat recurrent membranous nephropathy, *American journal of transplantation: Official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2010; 10(5): 1336.
- [44] B. Horvath, J. Huizinga, H.H. Pas, M.F. Mulder, M.F. Jonkman, Low-dose rituximab is effective in pemphigus, *The British journal of dermatology*, 2012; 166(2): 405–412.
- [45] C.A. Vieira, A. Agarwal, B.K. Book, R.A. Sidner, C.M. Bearden, H.M. Gebel, A.L. Roggero, N.S. Fineberg, T. Taber, M.A. Kraus, M.D. Pescovitz, Rituximab for reduction

- of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics, *Transplantation*, 2004; 77(4): 542–548.
- [46] D.K. Ledford, Immunologic aspects of vasculitis and cardiovascular disease, *JAMA*, 1997; 278: 1962–1971.
- [47] R.Y. Leavitt, A.S. Fauci, D.A. Bloch, B.S. Michel, G.G. Hunder, W.P. Arend, L.H. Calabrese, J.F. Fries, J.T. Lie, R.W. Lightfoot Jr., A.T. Masi, D.J. McShane, J.A. Mills, M.B. Stevens, S.L. Wallace, N.J. Zvaifler, *The American College of Rheumatology 1990, Criteria for classification of Wegener's Granulomatosis, Arthritis and rheumatism*, 1990; 33(8): 1101–1117.
- [48] Roche.de, Pharma, Arzenimittel, MabThera, 2019: URL: <https://www.roche.de/dok/MabThera-reg-100-mg500-mg-gebrauchsinfo-0-na-attach.pdf> (17.9.2019).
- [49] R.A. Luqmani, P.A. Bacon, R.J. Moots, B.A. Janssen, A. Pall, P. Emery, C. Savage, D. Adu, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in Systemic necrotizing vasculitis, *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 1994; 87(11): 671–678.
- [50] R.A. Luqmani, A.R. Exley, G.D. Kitis, P.A. Bacon, Disease assessment and management of the vasculitides, *Bailliere's clinical rheumatology*, 1997; 11(2): 423–446.
- [51] C. Mukhtyar, R. Lee, D. Brown, D. Carruthers, B. Dasgupta, S. Dubey, O. Flossmann, C. Hall, J. Hollywood, D. Jayne, R. Jones, P. Lanyon, A. Muir, D. Scott, L. Young, R.A. Luqmani, Modification and validation of Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3), *Annals of the rheumatic diseases*, 2009; 68(12): 1827–1832.
- [52] Canvasc.ca, tools for physicians, BVAS v3 (active from sheet + scoring scale): URL: www.canvasc.ca/pdf/BVAVS3withactivescore.pdf (12.9.2019).
- [53] J.H. Stone, G.S. Hoffmann, P.A. Merkel, Y.I. Min, M.L. Uhlfelder, D.B. Hellmann, U. Specks, N.B. Allen, J.C. Davis, R.F. Spiera, L.H. Calabrese, F.M. Wigley, N. Maiden, R.M. Valente, J.L. Niles, K.H. Fye, J.W. McCune, E.W. St. Clair, R.A. Luqmani, International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS), A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score, International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis and rheumatism*, 2001; 44(4): 912–920.

- [54] O. Flossmann, P. Bacon, K. de Groot, D. Jayne, N. Rasmussen, P. Seo, K. Westman, R.A. Luqmani, Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis, *Annals of the Rheumatic diseases*, 2007; 66(3): 283–292.
- [55] P.A. Merkel, S.Z. Sydin, M. Boers, H. Direskeneli, K. Herlyn, P. Seo, R. Suppiah, G. Tomasson, R.A. Luqmani, The OMERCAT core set of outcome measures for use in clinical trias of ANCA-associated vasculitis, *The Journal of rheumatology*, 2011; 38(7): 1480–1486.
- [56] L. Guillevin, F. Lhote, M. Gayraud, P. Cohen, B. Jarrousse, O. Lortholary, O. Thibult, P. Casassus, Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1996; 75(1): 17–28.
- [57] A.R. Exley, P.A. Bacon, R.A. Luqmani, G.D. Kitas, C. Gordon, C.O. Savage, D. Adu, Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides, *Arthritis and rheumatism*, 1997; 40(2): 371–380.
- [58] O. Flossmann, P. Bacon, K. de Groot, D. Jayne, N. Rasmussen, P. Seo, K. Westman, R.A. Luqmani, Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis, *Annals of the rheumatic diseases*, 2007; 66(3): 283–292.
- [59] O. Flossmann, P. Bacon, K. de Groot, D. Jayne, N. Rasmussen, P. Seo, K. Westman, R.A. Luqmani, Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis, *Annals of the rheumatic diseases*, 2007; 66(3): 285.
- [60] K. de Groot, L. Harper, D.R. Jayne, L.F. Suarez, G. Gregorini, W.L. Gross, R.A. Luqmani, C.D. Pusey, N. Rasmussen, R.A. Sinico, V. Tesar, P. Vanhille, K. Westman, C.O. Savage; EUVAS (European Vasculitis Study Group), Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, *Annals of internal medicine*, 2009; 150(10): 670–680.
- [61] D. Jayne, N. Rasmussen, K. Andrassy, P. Bacon, J.W. Tervaert, J. Dadoniené, A. Ekstrand, G. Gaskin, G. Gregorini, K. de Groot, W. Gross, E.C. Hagen, E. Mirapeix, E. Pettersson, C. Siegert, A. Sinico, V. Tesar, K. Westman, C. Pusey, European Vasculitis Study Group, A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with

- antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *The New England journal of medicine*, 2003; 349(1): 36–44.
- [62] R. Suppiah, O. Flossman, C. Mukhtyar, F. Alberici, B. Baslund, D. Brown, N. Hasan, J. Holle, Z. Hruskova, D. Jayne, A. Judge, M.A. Little, P.A. Merkel, A. Palmisano, P. Seo, C. Stegeman, V. Tesar, A. Vaglio, K. Westman, R. Luqmani, Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index, *Annales of the rheumatic diseases*, 2011; 70(1): 50–85.
- [63] B. Hellmich, O. Flossmann, W.L. Gross, P. Bacon, J.W. Cohen-Tervaert, L. Guillevin, D. Jayne, A. Mahr, P.A. Merkel, H. Raspe, D.G.I. Scott, J. Witter, H. Yazici, R.A. Luqmani, EULAR recommendations for counting clinical studies and/ or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis, *Annales of the rheumatic diseases*, 2007; 66(5): 605–617.
- [64] M.C. Slot, J.W. Tervaert, M.M. Boomsma, C.A. Stegeman, Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis, *Arthritis and rheumatism*, 2004; 51(2): 269–273.
- [65] K. De Groot, N. Rasmussen, P.A. Bacon, J.W. Tervaert, C. Heighery, G. Gregorini, W.L. Gross, R. Luqmani, D.R. Jayne, Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis and rheumatism*, 2005; 52(8): 2461–2469.
- [66] J.H. Stone, P.A. Merkel, R. Spiera, P. Seo, C.A. Langford, G.S. Hoffman, C.G.M. Kallenberg, E.W. St. Clair, A. Turkiewicz, N.K. Tchao, L. Webber, L. Ding, L.P. Sejismundo, K. Mieras, D. Weitzenkamp, D. Ikle, V. Seyfert-Margolis, M. Mueller, P. Brunetta, N.B. Allen, F.C. Fervenza, D. Geetha, K.A. Keogh, E.Y. Kissin, P.A. Monach, T. Peikert, C. Stegeman, S.R. Ytterberg, U. Specks, RAVE-ITN Research Group, Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis (RAVE), *The New England Journal of Medicine*, 2010; 360(3): 221–232.
- [67] R.B. Jones, J.W. Tervaert, T. Hauser, R. Luqmani, M.D. Morgan, C.A. Peh, C.O. Savage, M. Segelmark, V. Tesar, P. van Paassen, D. Walsh, M. Walsh, K. Westman, D.R.W. Jayne for the European Vasculitis Study Group, Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis (RITUXVAS), *The New England Journal of Medicine*, 2010; 363(3): 201–220.

- [68] FDA.gov, Home, Drug Databases, Drugs@FDA, Approval Dates and History, Letters, Labels, Reviews for BLA 103705, 2011: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103705s5344lbl.pdf (7.9.2019).
- [69] T. Turner-Stokes, E. Sandhu, R.J. Pepper, N.E Stologiewicz, C. Ashley, D. Dinneen, A.J. Howie, A.D. Salama, A. Burns, M.A. Little, Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with single dose of rituximab, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2014; 53(8): 1395–1403.
- [70] U. Specks, D. Geetha, K. Keogh, E.Y. Kissin, P.A. Monach, T. Peikert, C. Stegman, S.R. Ytterberg, M. Mueller, L.P. Sejismundo, K. Mieras, J.H. Stone; RAVE-ITN Research Group, Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis, *The New England journal of medicine*, 2013; 369(5): 417–427.
- [71] L. Azar, J. Springer, C.A. Langford, G.S. Hoffmann, Rituximab with or without conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener`s): a retrospective single-center study, *Arthritis & rheumatology*, 2014; 66(10): 2862–2870.
- [72] L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaitre, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.L. Carron, P.Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, L. Mouthon; French Vasculitis Study Group, Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis, *The New England journal of medicine*, 2014; 371(19): 1771–1780.
- [73] P. Charles, B. Terrier, È. Perrodeau, P. Cohen, S. Faguer, A. Huart, M. Hamidou, C. Agard, B. Bonette, M. Samson, A. Karras, N. Jourde-Chiche, F. Lifermann, P. Gobert, C. Hanrotel-Saliou, P. Godmer, N. Martin-Silva, G. Pugnet, M. Matignon, O. Aumaitre, J.F. Viallard, F. Maurier, N. Meaux-Ruault, S. Rivière, J. Sibilia, X. Puèchal, P. Ravaud, L. Mouthon, L. Guillevin; French Vasculitis Study Group, Comparison of individually tailored versus fixed-schedule RTX regimen in maintain ANCA-ass. vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN II), *Annals of the rheumatic diseases*, 2018; 77(8): 1143–1149.
- [74] U. Specks, D. Ikle, J.H. Stone, Induction regimens for ANCA-Associated Vasculitis, *The New England journal of medicine*, 2013; 369(19): 1865–1866.

- [75] W. Barcellini, F. Zaja, A. Zaninoni, F.G. Imperiali, M.L. Battista, E. Di Bona, B. Fattizzo, D. Consonni, A. Cortelezzi, R. Fanin, A. Zanella, Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies, *Blood*, 2012; 119(16): 3691–3697.
- [76] J.S. Sanders, M.G. Huitma, C.G. Kallenberg, C.A. Stegmann, Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2006; 45(6): 724–729.
- [77] R.B. Jones, A.J. Ferraro, A.N. Chaudhry, P. Brogan, A.D. Salama, K.G. Smith, C.O. Savage, D.R. Jayne, A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis and rheumatism*, 2009; 60(7): 2156–2168.
- [78] A.D. Booth, M. Almond, A. Burns, P. Ellis, G. Gaskin, G.H. Neild, M. Plaisance, C.D. Pusey, D.R.W. Jayne; Pan-Thames Renal Research Group, Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective Study, *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2003; 41(4): 776–784.
- [79] M.A. Little, P. Nightingale, C.A. Verburgh, T. Hauser, K. De Groot, C. Savage, D. Jayne, L. Harper; European Vasculitis Study (EUVAS) Group, Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis, *Annals of the rheumatic diseases*, 2010; 69(6): 1036–1043.
- [80] C. Charlier, C. Henegar, O. Launay, C. Pagnoux, A. Berenzné, P. Cohen, L. Mouthon, L. Guillevin, Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients, *Annals of the rheumatic diseases*, 2009; 68(5): 658–663.
- [81] J.G. McGregor, S.L. Hogan, Y. Hu, C.E. Jennette, R.J. Falk, P.H. Nachman, Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease, *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2012; 7(2): 240–247.
- [82] R. Goupil, S. Brachemi, A. Nadeau-Fredette, C. Déziel, Y. Troyanov, V. Lavergne, S. Troyanov, Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis, *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2013; 8(3): 416–423.

- [83] J. Robson, H. Doll, R. Suppiah, O. Flossmann, L. Harper, P. Höglund, D. Jayner, A. Mahr, K. Westman, R. Lugmani, Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials, *Rheumatology (Oxford, England)*, 2015; 54(3): 471–481.
- [84] A.K. Mc Donough, J.R. Curtis, K.G. Saag, The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events, *Current opinion in rheumatology*, 2008; 20(2): 131–137.
- [85] L. Fardet, A. Flahault, A. Kettaneh, K.P. Tiev, T. Génèreau, C. Tolédano, C. Lebbé, J. Cabane, Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion, *The British journal of dermatology*, 2007; 157(1): 142–148.
- [86] R. Pulleritis, M. Ljevak, J. Vikgren, M. Bokarewa, Off-trial evaluation of B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long term follow-up from single centre, *Scandinavian journal of immunology*, 2012; 76(4): 411–420.
- [87] M. Walsh, P.A. Merkel, C-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, D.R.W. Jayne, PEXIVAS Investigators, Plasma exchange and Glucocorticoids in severe ANCA-Associated Vasculitis, *The New England journal of medicine*, 2020; 382(7): 622–631.
- [88] P.A. Merkel, D.R. Jayne, C. Wang, J. Hillson, P. Bekker, Evaluation of the safety and efficacy of Avacopan, a C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine, Protocol for a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial, *JMIR research protocols*, 2020; 9(4): e16664.
- [89] D.R. Jayne, P.A. Merkel, T.J. Schall, P. Bekker, ADVOCATE Study Group, Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis, *The New England journal of medicine*, 2021; 384(7): 599–609.
- [90] B. Hellmich, O. Flossmann, W.L. Gross, P. Bacon, J.W. Cohen-Tervaert, L. Guillevin, D. Jayne, A. Mahr, P.A. Merkel, H. Raspe, D.G.I. Scott, J. Witter, H. Yazici, R.A. Luqmani, EULAR recommendations for counting clinical studies and/or clinical trials in systemic

vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis, *Annales of the rheumatic diseases*, 2007; 66(5): 605–617.

[91] D.I. Sessler, P.B. Imrey, *Clinical research methodology 1: Study designs and methodologic sources of error*, *Anesthesia and analgesia*, 2015; 121(4): 1034–1042.

[92] D.I. Sessler, P.B. Imrey, *Clinical research methodology 2: Observational clinical research*, *Anesthesia and analgesia*, 2015; 121(4): 1043–1051.

[93] D.R. Jayne, G. Gaskin, N. Rasmussen, D. Abramowicz, F. Ferrario, L. Guillevin, E. Mirapeix, C.O. Savage, R.A. Sinico, C.A. Stegeman, K.W. Westman, F.J. van der Woude, R.A. de Lind van Wijngaarden, C.D. Pusey; European Vasculitis Study Group, Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis, *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2007; 18(7): 2180–2188.

[94] F. Silva, U. Specks, S. Kalra, M.C. Hogan, N. Leung, S. Sethi, F.C. Fervenza, MMF for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement – a prospective, open-label pilot trial, *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2010; 5(3): 445–453.

7. Publikationen

Folgende Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen der Dissertationsschrift sind bereits erfolgt:

P. Moog, M. Probst, C. Kuechle, C. Hauser, U. Heemann, K. Thuermel, Single-dose rituximab for remission induction and maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 17 patients, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2014; 43(6): 519–523.

8. Anhang

8.1 Patientenidentifikationsnummern

Tabelle 11: Aufteilung der Patienten-ID aufgrund der Subgruppenzugehörigkeit

	RTX-Primär- therapie (n = 4)	RTX- Sekundär- therapie nach Rezidiv unter CYC (n = 11)	Erhaltungs- therapie unter RTX (n = 1)	Therapie- refraktäre AAV (n = 1)
Patienten- identifikations- nummer (ID)	PRTX1 ¹ PRTX2 ¹ PRTX3 ¹ PRTX4 ¹	RRTX1 ² RRTX2 ² RRTX3 ² RRTX4 ² RRTX5 ² RRTX6 ² RRTX8 ² RRTX9 ² RRTX10 ² RRTX11 ²	ERTX1 ³	TXR1 ⁴

¹ „**PRTX(x)**“ = Patient*in (x) aus Subgruppe „**Primärtherapie mit RTX (x)**“

² „**RRTX(x)**“ = Patient*in (x) aus Subgruppe „**Rezidiv unter CYC RTX-Sekundärtherapie (x)**“

³ „**ERTX(x)**“ = Patientin aus Subgruppe „**Erhaltungstherapie unter RTX (x)**“

⁴ „**TXR(x)**“ = Patientin aus Subgruppe „**TherapieRefraktäre AAV (x)**“

8.2 BVAS-Erhebungsbogen

Centre Assessor Paper case

Patient Initials / No Assessment number Date *BVAS 2003 Study*

VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003					
<input type="radio"/> Tick box only if abnormality represents active disease (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage). If there are no abnormalities in a system, please tick the "None" box			<input type="checkbox"/> If all the abnormalities recorded represent smouldering/low grade/ grumbling disease, and there are no new/worse features, please remember to tick the box at the bottom right corner		
	None	Active disease		None	Active disease
1. General	<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	
Myalgia		<input type="radio"/>	Loss of pulses		<input type="radio"/>
Arthralgia or arthritis		<input type="radio"/>	Valvular heart disease		<input type="radio"/>
Fever ≥ 38.0 °C		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Weight Loss ≥ 2 kg		<input type="radio"/>	Ischaemic cardiac pain		<input type="radio"/>
2. Cutaneous	<input type="radio"/>		Cardiomyopathy		<input type="radio"/>
Infarct		<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure		<input type="radio"/>
Purpura		<input type="radio"/>	7. Abdominal	<input type="radio"/>	
Ulcer		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Gangrene		<input type="radio"/>	Bloody diarrhoea		<input type="radio"/>
Other skin vasculitis		<input type="radio"/>	Ischaemic abdominal pain		<input type="radio"/>
3. Mucous membranes/eyes	<input type="radio"/>		8. Renal	<input type="radio"/>	
Mouth ulcers/granulomata		<input type="radio"/>	Hypertension		<input type="radio"/>
Genital ulcers		<input type="radio"/>	Proteinuria >1+		<input type="radio"/>
Adnexal inflammation		<input type="radio"/>	Haematuria ≥ 10 rbc/hpf		<input type="radio"/>
Significant proptosis		<input type="radio"/>	Creatinine 125-249 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Red eye (Epi)scleritis		<input type="radio"/>	Creatinine 250-499 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Red eye conjunctivitis/blepharitis/keratitis		<input type="radio"/>	Creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$		<input type="radio"/>
Blurred vision		<input type="radio"/>	Rise in creatinine > 30% or Creatinine clearance fall > 25%		<input type="radio"/>
Sudden visual loss		<input type="radio"/>	9. Nervous system	<input type="radio"/>	
Uveitis		<input type="radio"/>	Headache		<input type="radio"/>
Retinal vasculitis/retinal vessel		<input type="radio"/>	Meningitis		<input type="radio"/>
Thrombosis/retinal exudates/Retinal haemorrhages		<input type="radio"/>	Organic confusion		<input type="radio"/>
4. ENT	<input type="radio"/>		Seizures (not hypertensive)		<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge/nasal		<input type="radio"/>	Stroke		<input type="radio"/>
Crusts/ulcers and/or granulomata		<input type="radio"/>	Cord lesion		<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement		<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis		<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Conductive hearing loss		<input type="radio"/>	Motor mononeuritis multiplex		<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss		<input type="radio"/>	10. OTHER	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Chest	<input type="radio"/>				<input type="radio"/>
Wheeze		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Nodules or cavities		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Pleural effusion/pleurisy		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Infiltrate		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Endobronchial involvement		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Massive haemoptysis/Alveolar haemorrhage		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Respiratory failure		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
			PERSISTENT DISEASE ONLY:		
			Tick here if all the above abnormalities are due to low grade grumbling disease and not due to new/ worse disease		<input type="checkbox"/>

BVAS 2003 15/04/04

Modified from Luqmani R. A., Bacon P. A., Moots R. J et al (1994) BVAS in systemic necrotizing vasculitis. *Quart J Med* 87: 671-678
 © R A Luqmani and C Hall for The Lothian University Hospitals NHS Trust

17

Glossary and scoring for BVAS 2003. GENERAL RULE: disease features are scored only when they are due to active vasculitis, after excluding other causes (e.g. infection, hypertension, etc.). If the feature is due to active disease, it is scored in the boxes. It is essential to apply these principles to each item below. Scores have been weighted according to the severity which each symptom or sign is thought to represent. Tick "Persistent Disease" box if all the abnormalities are due to active (but not new or worse) vasculitis. If any of the abnormalities are due to new/worse disease, DO NOT tick the "Persistent Disease" box. For some features, further information (from specialist opinion or further tests) is required if abnormality is newly present or worse. Remember that in most instances, you will be able to complete the whole record when you see the patient. However, you may need further information before entering some items. Please leave these items blank, until the information is available, and then fill them in. For example, if the patient has new onset of stridor, you would usually ask an ENT colleague to investigate this further to determine whether or not it is due to active Wegener's granulomatosis.		BVAS persistent	BVAS new/worse
1. General	Maximum scores	2	3
Myalgia	Pain in the muscles	1	1
Arthralgia or arthritis	Pain in the joints or joint inflammation	1	1
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	Documented oral/axillary temperature elevation. Rectal temps are 0.5°C higher	2	2
Weight Loss	At least 2kg loss of body weight (not fluid) having occurred since last assessment or in the 4 weeks not as a consequence of dieting	2	2
2. Cutaneous	Maximum scores	3	6
Infarct	Area of tissue necrosis or splinter haemorrhages	1	2
Purpura	Petechiae (small red spots), palpable purpura, or ecchymoses (large plaques) in skin or oozing (in the absence of trauma) in the mucous membranes.	1	2
Ulcer	Open sore in a skin surface.	1	4
Gangrene	Extensive tissue necrosis (e.g. digit)	2	6
Other skin vasculitis	Livedo reticularis, subcutaneous nodules, erythema nodosum, etc	1	2
3. Mucous membranes/eyes	Maximum scores	3	6
Mouth ulcers/granulomata	Aphthous stomatitis, deep ulcers and/or "strawberry" gingival hyperplasia, excluding lupus erythematosus, and infection	1	2
Genital ulcers	Ulcers localised in the genitalia or perineum, excluding infections.	1	1
Adnexal inflammation	Salivary (diffuse, tender swelling unrelated to meals) or lacrimal gland inflammation. Exclude other causes (infection). Specialist opinion preferably required.	2	4
Significant proptosis	Protrusion of the eyeball due to significant amounts of inflammatory in the orbit; if unilateral, there should be a difference of 2 mm between one eye and the other. This may be associated with diplopia due to infiltration of extra-ocular muscles. Developing myopia (measured on best visual acuity, see later) can also be a manifestation of proptosis	2	4
Red eye (Epi)scleritis	Inflammation of the sclerae (specialist opinion usually required). Can be heralded by photophobia.	1	2
Red eye conjunctivitis	Inflammation of the conjunctivae (exclude infectious causes and excluding uveitis as cause of red eye, also exclude conjunctivitis sicca which should not be scored as this is not a feature of active vasculitis); (specialist opinion not usually required).	1	1
Blepharitis	Inflammation of eyelids. Exclude other causes (trauma, infection). Usually no specialist opinion is required		
Keratitis	Inflammation of central or peripheral cornea as evaluated by specialist		
Blurred vision	Altered measurement of best visual acuity from previous or baseline, requiring specialist opinion for further evaluation.	2	3
Sudden visual loss	Sudden loss of vision requiring ophthalmological assessment.		6
Uveitis	Inflammation of the uvea (iris, ciliary body, choroid) confirmed by ophthalmologist.	2	6
Retinal vasculitis	Retinal vessel sheathing on examination by specialist or confirmed by retinal fluorescein angiography	2	6
Retinal vessel thrombosis	Arterial or venous retinal blood vessel occlusion		
Retinal exudates	Any area of soft retinal exudates (exclude hard exudates) seen on ophthalmoscopic examination.		
Retinal haemorrhages	Any area of retinal haemorrhage seen on ophthalmoscopic examination.		
4. ENT	Maximum scores	3	6
Bloody nasal discharge/nasal crusts/ulcers and/or granulomata	Bloody, mucopurulent, nasal secretion, light or dark brown crusts frequently obstructing the nose, nasal ulcers and/or granulomatous lesions observed by rhinoscopy	3	6
Paranasal sinus involvement	Tenderness or pain over paranasal sinuses usually with pathologic imaging (CT, MR, x-ray, ultrasound)	1	2
Subglottic stenosis	Stridor and hoarseness due to inflammation and narrowing of the subglottic area observed by laryngoscopy	3	6
Conductive hearing loss	Hearing loss due to middle ear involvement confirmed by otoscopy and/or tuning fork examination and/or audiometry	1	3
Sensorineural hearing loss	Hearing loss due to auditory nerve or cochlear damage confirmed by audiometry	2	6
5. Chest	Maximum scores	3	6
Wheeze	Wheeze on clinical examination	1	2
Nodules or cavities	New lesions, detected by CXR		3

Version 2 28/10/2004

© R A Luqmani and C Hall for The Lothian University Hospitals NHS Trust

18

		BVAS persistent	BVAS new/worse
Pleural effusion/pleurisy	Pleural pain and/or friction rub on clinical assessment or new onset of radiologically confirmed pleural effusion. Other causes (e.g. infection, malignancy) should be excluded	2	4
Infiltrate	Detected by CXR or CT scan. Other causes (infection) should be excluded	2	4
Endobronchial involvement	Endobronchial pseudotumor or ulcerative lesions. Other causes such as infection or malignancy should be excluded. NB: smooth stenotic lesions to be included in VDI; subglottic lesions to be recorded in the ENT section.	2	4
Massive haemoptysis/alveolar haemorrhage	Major pulmonary bleeding, with shifting pulmonary infiltrates; other causes of bleeding should be excluded if possible	4	6
Respiratory failure	Dyspnoea which is sufficiently severe as to require artificial ventilation	4	6
6. Cardiovascular	Maximum scores	3	6
Loss of pulses	Loss of pulses in any vessel detected clinically; this may include loss of pulses leading to threatened loss of limb	1	4
Valvular heart disease	Significant valve abnormalities in the aortic mitral or pulmonary valves detected clinically or echocardiographically.	2	4
Pericarditis	Pericardial pain &/or friction rub on clinical assessment.	1	3
Ischaemic cardiac pain	Typical clinical history of cardiac pain leading to myocardial infarction or angina. Consider the possibility of more common causes (eg atherosclerosis)	2	4
Cardiomyopathy	Significant impairment of cardiac function due to poor ventricular wall motion confirmed on echocardiography	3	6
Congestive cardiac failure	Heart failure by history or clinical examination	3	6
7. Abdominal	Maximum scores	4	9
Peritonism	Acute abdominal pain with peritonism/peritonitis due to perforation/infarction of small bowel, appendix or gallbladder etc., or acute pancreatitis confirmed by radiology/surgery/elevated amylase	3	9
Bloody diarrhoea	Of recent onset; inflammatory bowel disease and infectious causes excluded.	3	9
Ischaemic abdominal pain	Severe abdominal pain with typical features of ischaemia confirmed by imaging or at surgery, with typical appearances of aneurysms or abnormal vasculature characteristic of vasculitis.	2	6
8. Renal	Maximum scores	6	12
Hypertension	Diastolic BP>95, accelerated or not, with or without retinal changes.	1	4
Proteinuria	>1+ on urinalysis; >0.2g/24 hours Infection should be excluded.	2	4
Haematuria	10 or more RBC per hpf (high power field), excluding urinary infection and urinary lithiasis (stone)	3	6
Creatinine 125-249	Serum creatinine values 125-249 µmol/l at first assessment only.	2	4
Creatinine 250-499	Serum creatinine values 250-499 µmol/l at first assessment only.	3	6
Creatinine ≥ 500	Serum creatinine values 500 µmol/l or greater at first assessment only.	4	8
Rise in creatinine > 30% or creatinine clearance fall > 25%	Significant deterioration in renal function attributable to active vasculitis.		6
9. Nervous system	Maximum scores	6	9
Headache	New, unaccustomed & persistent headache	1	1
Meningitis	Severe headache with neck stiffness ascribed to inflammatory meningitis after excluding infection/bleeding	1	3
Organic confusion	Impaired orientation, memory or other intellectual function in the absence of metabolic, psychiatric, pharmacological or toxic causes.	1	3
Seizures (not hypertensive)	Paroxysmal electrical discharges in the brain & producing characteristic physical changes including tonic & clonic movements & certain behavioural changes.	3	9
Stroke	Cerebrovascular accident resulting in focal neurological signs such as paresis, weakness, etc. A stroke due to other causes (eg atherosclerosis) should be considered & appropriate neurological advice is recommended	3	9
Cord lesion	Transverse myelitis with lower extremity weakness or sensory loss (usually with a detectable sensory level) with loss of sphincter control (rectal & urinary bladder).	3	9
Cranial nerve palsy	Facial nerve palsy, recurrent nerve palsy, oculomotor nerve palsy etc. excluding sensorineural hearing loss and ophthalmic symptoms due to inflammation	3	6
Sensory peripheral neuropathy	Sensory neuropathy resulting in glove &/or stocking distribution of sensory loss. Other causes should be excluded (e.g. idiopathic, metabolic, vitamin deficiencies, infectious, toxic, hereditary).	3	6
Motor mononeuritis multiplex	Simultaneous neuritis of single or many peripheral nerves, only scored if motor involvement. Other causes should be excluded (diabetes, sarcoidosis, carcinoma, amyloidosis).	3	9
10. OTHER	Other feature of active vasculitis-please describe		

8.3 VDI-Erhebungsbogen

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients *since the onset of vasculitis*

Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**

Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:

(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease. **and**

(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

	No	Yes	Name		
1. Musculoskeletal			Trial Number		
None	<input type="checkbox"/>		Date		
Significant muscle atrophy or weakness		<input type="radio"/>	Centre		
Deforming/erosive arthritis		<input type="radio"/>			
Osteoporosis/vertebral collapse		<input type="radio"/>			
Avascular necrosis		<input type="radio"/>			
Osteomyelitis		<input type="radio"/>			
2. Skin/Mucous membranes			7. Peripheral vascular disease	No	Yes
None	<input type="checkbox"/>		None	<input type="checkbox"/>	
Alopecia		<input type="radio"/>	Absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
Cutaneous ulcers		<input type="radio"/>	2 nd episode of absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
Mouth ulcers		<input type="radio"/>	Major vessel stenosis		<input type="radio"/>
3. Ocular			Claudication >3 mths		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Minor tissue loss		<input type="radio"/>
Cataract		<input type="radio"/>	Major tissue loss		<input type="radio"/>
Retinal change		<input type="radio"/>	Subsequent major tissue loss		<input type="radio"/>
Optic atrophy		<input type="radio"/>	Complicated venous thrombosis		<input type="radio"/>
Visual impairment/diplopia		<input type="radio"/>	8. Gastrointestinal		
Blindness in one eye		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Blindness in second eye		<input type="radio"/>	Gut infarction/resection		<input type="radio"/>
Orbital wall destruction		<input type="radio"/>	Mesenteric insufficiency/pancreatitis		<input type="radio"/>
4. ENT			Chronic peritonitis		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Oesophageal stricture/surgery		<input type="radio"/>
Hearing loss		<input type="radio"/>	9. Renal		
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Nasal bridge collapse/septal perforation		<input type="radio"/>	Estimated/measured GFR ≤ 50%		<input type="radio"/>
Chronic sinusitis/radiological damage		<input type="radio"/>	Proteinuria ≥ 0.5g/24hr		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (no surgery)		<input type="radio"/>	End stage renal disease		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (with surgery)		<input type="radio"/>	10. Neuropsychiatric		
5. Pulmonary			None	<input type="checkbox"/>	
None	<input type="checkbox"/>		Cognitive impairment		<input type="radio"/>
Pulmonary hypertension		<input type="radio"/>	Major psychosis		<input type="radio"/>
Pulmonary fibrosis		<input type="radio"/>	Seizures		<input type="radio"/>
Pulmonary infarction		<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pleural fibrosis		<input type="radio"/>	2 nd cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Chronic asthma		<input type="radio"/>	Cranial nerve lesion		<input type="radio"/>
Chronic breathlessness		<input type="radio"/>	Peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Impaired lung function		<input type="radio"/>	Transverse myelitis		<input type="radio"/>
6. Cardiovascular			11. Other		
None	<input type="checkbox"/>		None	<input type="checkbox"/>	
Angina angioplasty		<input type="radio"/>	Gonadal failure		<input type="radio"/>
Myocardial infarction		<input type="radio"/>	Marrow failure		<input type="radio"/>
Subsequent myocardial infarction		<input type="radio"/>	Diabetes		<input type="radio"/>
Cardiomyopathy		<input type="radio"/>	Chemical cystitis		<input type="radio"/>
Valvular disease		<input type="radio"/>	Malignancy		<input type="radio"/>
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardectomy		<input type="radio"/>	Other		<input type="radio"/>
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		<input type="radio"/>			
			Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.		

VDI Modified from Exley AR, Bacon PA, Luqmani et al (1997) Development and initial validation of the VDI ... Arthritis Rheum 40: 371-380