

Z Rheumatol 2017 · 76 (Suppl 3):S77–S104
<https://doi.org/10.1007/s00393-017-0394-1>
 Online publiziert: 4. Dezember 2017
 © Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
 e.V. Published by Springer Medizin Verlag
 GmbH. All rights reserved 2017



Jan Henrik Schirmer¹ · Peer M. Aries² · Kirsten de Groot^{3,4} · Bernhard Hellmich⁵ · Julia U. Holle⁶ · Christian Kneitz⁷ · Ina Kötter⁸ · Peter Lamprecht⁹ · Ulf Müller-Ladner¹⁰ · Eva Reinhold-Keller¹¹ · Christof Specker¹² · Michael Zänker^{13,14} · Frank Moosig⁶

¹ Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ² Rheumatologie im Struenseehaus, Hamburg, Deutschland; ³ Medizinische Klinik III, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach, Deutschland; ⁴ KfH Nierenzentrum Offenbach, Offenbach, Deutschland; ⁵ Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Vaskulitiszentrum Süd, Medius Klinik Kirchheim, Kirchheim, Deutschland; ⁶ Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Neumünster, Deutschland; ⁷ Klinik für Innere Medizin II, Rheumatologie, klinische Immunologie und Geriatrie, Klinikum Südstadt, Rostock, Deutschland; ⁸ Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie und Nephrologie, Asklepios Klinikum Altona, Hamburg, Deutschland; ⁹ Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ¹⁰ Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Kerckhoff, Justus-Liebig Universität Giessen, Bad Nauheim, Deutschland; ¹¹ Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Klinikum Bad Bramstedt, Bad Bramstedt, Deutschland; ¹² Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin Essen, St. Josef Krankenhaus Werden, Essen, Deutschland; ¹³ Abteilung für Innere Medizin, Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg, Bernau, Deutschland; ¹⁴ Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin, Deutschland

S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Infobox Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einer fortlaufenden Entwicklung. Die dargestellten Angaben und Empfehlungen können stets nur den durch die Literaturrecherche abgedeckten Zeitraum berücksichtigen. Alle Empfehlungen wurden mit größtmöglicher Sorgfalt erstellt.
Die Verantwortung für die Prüfung der Korrektheit insbesondere von Medikation und Dosierungen, sowie jeglicher diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen und die Anwendbarkeit auf den Einzelfall bleibt beim Benutzer der Leitlinie.

Einleitung

Die Autoren dieser Leitlinie sind vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) beauftragt worden, erstmals deutsche Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von systemischen Vaskulitiden zu erstellen. Die hier vorliegende Leitlinie beschränkt sich zunächst auf die mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA)

assoziierten Vaskulitiden (AAV). Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zählen die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Wegener-Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss-Syndrom).

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine konsentierten Diagnosekriterien für die AAV. Die nomenklatorische Gliederung der Erkrankungen erfolgt nach der revidierten Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz (CHCC) von 2012 [109]. Den AAV gemeinsam sind das Vorliegen einer nekrotisierenden Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße und die Assoziation mit ANCA. Die Definitionen von AAV, GPA, MPA und EGPA sind in **Tab. 1** dargestellt.

Weitere etablierte Kriterien zur Einteilung der AAV, die primär der Klassifikation in Studien dienen, sind die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) für GPA [133] und EGPA [145], die jedoch die MPA noch nicht berücksichtigen. Die Entität MPA wurde durch die CHCC-Nomenklatur von 1994 [108]

eingeführt. Für die EGPA existieren zusätzlich die sog. Lanham-Kriterien [132]. Der European-Medicines-Agency-Algorithmus [255] grenzt alle 3 AAV-Diagnosen voneinander ab. Die Assoziation mit ANCA ging in die ACR- und Lanham-Kriterien und die ursprüngliche CHCC-Nomenklatur von 1994 noch nicht ein, was einem zum Zeitpunkt des Erscheinens noch geringeren wissenschaftlichen Kenntnisstand geschuldet ist.

Grundlage dieser Leitlinie war eine aktuelle Literaturrecherche (s. Anhang: Methoden). Zudem wurden bereits publizierte Empfehlungen berücksichtigt [168, 175]. Basierend auf den Ergebnissen der Literatursuche, wurden in einem Konsensprozess zu vorab festgelegten Themenkomplexen die entnommenen Empfehlungen formuliert, und der Grad der Zustimmung unter den Autoren wurde ermittelt.

Patientenzielgruppe. Diese Leitlinie gilt für an AAV erkrankte erwachsene Patienten. Daten zur AAV des Kindesalters wurden bei der Erstellung nicht berücksichtigt.

Erstellt unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Tab. 1 Definitionen der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. (Nach [109])

AAV	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenig oder keinen Immunkomplexablagerungen, prädominant kleine Gefäße (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleine Arterien) betreffend, assoziiert mit Myeloperoxidase (MPO)-ANCA oder Proteinase 3 (PR3)-ANCA. Nicht alle Patienten haben ANCA. Durch ein Präfix wird die ANCA-Spezifität angegeben, z. B. PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-negativ.
GPA	Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die meistens die oberen und unteren Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die kleine bis mittelgroße Gefäße (z. B. Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien und Venen) betrifft. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig.
MPA	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenig oder ohne Immunkomplexablagerungen, hauptsächlich kleine Gefäße betreffend (z. B. Kapillaren, Venolen oder Arteriolen). Nekrotisierende Arteriitis, die kleine und mittelgroße Arterien betrifft, kann vorkommen. Nekrotisierende Glomerulonephritis ist sehr häufig. Pulmonale Kapillaritis tritt häufig auf. Granulomatöse Entzündung kommt nicht vor.
EGPA	Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die häufig die Atemwege betrifft, und nekrotisierende Vaskulitis, die prädominant kleine bis mittelgroße Gefäße betrifft und assoziiert mit Asthma und Eosinophilie. ANCA treten häufig auf, wenn eine Glomerulonephritis vorhanden ist.

AAV ANCA-assoziierte Vaskulitis, ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EGPA eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, GPA Granulomatose mit Polyangiitis, MPA mikroskopische Polyangiitis, MPO Myeloperoxidase, PR3 Proteinase 3

Anwenderzielgruppe. Diese Leitlinie richtet sich an alle Ärzte, die Patienten mit AAV betreuen.

Übergeordnete Empfehlungen

Übergeordnete Empfehlung

A. Diagnostik und Therapie der AAV sollten durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum erfolgen, in der Regel koordiniert durch einen internistischen Rheumatologen. (IV, B)

Alle Erkrankungen aus der Gruppe der AAV gehören per Definition zu den seltenen Erkrankungen. Die Prävalenz beträgt ca. 150 (GPA: 58–98, MPA: 9–28, EGPA: 7–24)/Mio., die Inzidenz ca. 12 (GPA: 6–12, MPA: 2–3, EGPA: 0–2)/Mio./Jahr für AAV in Deutschland [83]. Dementsprechend ist die Akkumulation von Erfahrung in der Diagnostik und Therapie der AAV an die Konzentration dieser Patienten in Zentren gebunden. Mono- und multizentrische Kohorten belegen eine kontinuierliche Verbesserung der Prognose quo ad vitam [93, 192, 248]. In jüngerer Zeit konnte eine Lebenserwartung, die sich nicht signifikant von der der Allgemeinbevölkerung unterschied, bei einem Großteil der AAV-Patienten unter Behandlung durch spezialisierte Zentren erreicht und

nachgewiesen werden [93, 164, 205]. Aus vergleichbaren Zeiträumen und unter ähnlichen (teils jedoch älteren) Therapiestandards gewonnene Daten zeigen ebenso wie historische Daten bei dezentraler Behandlung eine nach wie vor gesteigerte Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung [1, 53, 55, 146]. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Vergleichbarkeit mit den Daten aus klinischen Studien durch ein in der Regel dort schwerer erkranktes Patientenkollektiv limitiert ist [180]. Da die Vorteile komplexer, interdisziplinärer Behandlungsstrategien und einer Zentrumsbehandlung nicht in kontrollierten Studien untersucht wurden, erreicht diese Empfehlung trotz ihrer Plausibilität kein hohes Evidenzniveau. Ein auf die Therapie von Vaskulitiden spezialisiertes Zentrum sollte ein strukturiertes interdisziplinäres Netzwerk an in der Diagnostik und Therapie von Vaskulitiden erfahrenen Experten aus für die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen relevanten Disziplinen (Dermatologie, HNO, Nephrologie, Neurologie, Ophthalmologie, Pathologie, Pneumologie, Radiologie, Rheumatologie u. a.) vorhalten. Darüber hinaus sind die Möglichkeit zur Therapie im Rahmen von Studien und strukturierte Patientenschulungen wünschenswert. Eine Fallzahl, ab der ein Zentrum als erfahren in der Behandlung

der AAV gelten kann und ab der die entsprechenden Vorteile zum Tragen kommen, kann nicht angegeben werden.

Übergeordnete Empfehlung

B. Diagnostische und therapeutische Entscheidungen sollten unter Einbeziehung der Patienten getroffen werden. (IV, B)
C. Behandlungsziel ist die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Steigerung bzw. der Erhalt von Lebensqualität. (IV, B)

Die Einbeziehung der Patienten in therapeutische und diagnostische Entscheidungen führt zu einer besseren Compliance und Adhärenz und damit insgesamt zu einer besseren Prognose und besserem Therapieerfolg. Zur Umsetzung dieser Vorgehensweise ist die gründliche Information der Patienten, im Idealfall eine strukturierte Schulung zu klinischem Bild, Diagnostik, Therapie und Prognose eine notwendige Voraussetzung. Die Patientensicht gewinnt in Studien zu Recht zunehmend an Bedeutung, sodass sog. „patient reported outcomes“, v. a. solche, die die Lebensqualität betreffen, berücksichtigt und erfasst werden sollten [3, 12, 25, 238].

Spezifische Empfehlungen

Diagnostik

Empfehlung

1. Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis sollte die notwendige Diagnostik, einschließlich einer ANCA-Testung, rasch erfolgen. (IV, B)

Die AAV können rasch progredient verlaufen und binnen kurzer Zeit zu schweren chronischen Organschäden (z. B. terminales Nierenversagen, schwere alveoläre Hämorrhagie, irreversible Schädigung peripherer Nerven) oder zum Tod führen [1, 6]. Um frühzeitig eine gezielte Therapie einleiten zu können, sollte bei Verdacht auf eine AAV die notwendige Diagnostik umgehend erfolgen. Insbesondere die ANCA-Testung (optimal innerhalb von 24 h) liefert aufgrund ihrer hohen Sensitivität (gerin-

ger bei EGPA) und Spezifität häufig den entscheidenden diagnostischen Hinweis.

Nach den aktuell noch gültigen Empfehlungen [203, 204] sollte eine Immunfluoreszenztestung (IFT) auf Ethanol- und Formalin-fixierten Neutrophilen, kombiniert mit einem antigenspezifischen Test für Proteinase 3 (PR3)-ANCA (in der Regel zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster im IFT) und für Myeloperoxidase (MPO)-ANCA (in der Regel perinukleäres/nukleäres Fluoreszenzmuster im IFT) durchgeführt werden [69]. Als antigenspezifische Tests werden in der Regel ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“)-Testverfahren eingesetzt, wobei wegen höherer Spezifität und Sensitivität Tests der neueren Generation bevorzugt werden sollten [78, 95, 188]. Die kommerziell verfügbaren Tests unterscheiden sich hierin zum Teil erheblich [91]. In Verdachtsfällen kann zudem eine Testung auf ANCA gegen humane Leukozytenelastase (HLE) sinnvoll sein, da diese mit dem Gebrauch von Kokain assoziiert sind und Kokainabusus zu vaskulitisartigen Krankheitsbildern führen kann [257]. Die Testung weiterer ANCA-Subspezifitäten ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll und spielt in der Routinediagnostik der AAV keine Rolle. Differenzialdiagnostisch sind medikamentös induzierte und bei Infektionen (z. B. subakute bakterielle Endokarditis) oder anderen Erkrankungen (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) vorkommende ANCA zu berücksichtigen [141, 210]. PR3-ANCA sind stark suggestiv für das Vorliegen einer GPA, während MPO-ANCA (obwohl weniger sensitiv) häufig mit der MPA und der EGPA assoziiert sind. Obwohl hoch suggestiv, ist ein ANCA-Nachweis weder zu 100 % spezifisch für das Vorhandensein einer AAV, noch schließt ein negativer ANCA-Test die Erkrankungen mit letzter Sicherheit aus. Ein ANCA-Nachweis gelingt bei lokalisierter (auf die oberen Atemwege beschränkter) GPA (<50 %) und der EGPA (ca. 40 %) seltener [79, 92, 201].

Empfehlung

2. Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden. (IV, B)

Für die AAV bestehen bisher keine konsentierten Diagnosekriterien. Zur Anwendung der bestehenden Nomenklatur bzw. Klassifikationskriterien ist häufig die Eingangsvoraussetzung der Nachweis einer Vaskulitis. Dieser sollte histologisch aus Biopsien klinisch betroffener Organe erfolgen.

Biopsien aus dem HNO-Trakt sind mit relativ wenig invasiven Verfahren zugänglich. Sie weisen jedoch häufig unspezifische chronisch entzündliche Veränderungen auf [40]. Nierenbiopsien liefern dagegen eine hohe diagnostische Ausbeute mit spezifischen Veränderungen (nekrotisierende Glomerulonephritis 85 %, Halbmondbildung 92 %) [2]. Die Ergebnisse der Nierenbiopsie haben zudem einen prognostischen Wert, da aktuell entzündliche (und therapeutische beeinflussbare) Veränderungen von bereits eingetretenen irreversiblen Schäden differenziert werden können, was Einfluss auf die Wahl der Therapie haben kann [13, 75, 89, 134, 136, 233, 245]. Ebenso können Nierenfunktionseinschränkungen durch andere Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie abgegrenzt werden.

Hautbiopsien können mit geringem Aufwand gewonnen werden. Die aus Hautbiopsien bei AAV am häufigsten nachweisbare leukozytoklastische Vaskulitis allein ist jedoch wenig spezifisch und kann eine Vielzahl von Ursachen haben [24, 38].

Der Gastrointestinaltrakt sowie Lunge und Bronchien sind endoskopisch für Biopsien leicht zugänglich. Endoskopisch gewonnene transbronchiale Biopsien weisen eine eher geringe (12–67 %), Biopsien aus endobronchialen Läsionen oder Ulzera dagegen eine hohe diagnostische Ausbeute auf [208]. Aus Lungenrundherden können zudem auch CT-gesteuert oder operativ Biopsien entnommen werden. Die diagnostische Ausbeute chirurgisch gewonnener Biopsien ist deutlich höher als die der transbronchialen Biopsien [240].

Nervenbiopsien sind bei neu aufgetretener (Schwerpunkt-)Polyneuropathie ebenfalls möglich. Eine zusätzliche Muskelbiopsie erhöht die Sensitivität der Biopsie [247].

Sollte eine Biopsie nicht möglich oder diagnostisch nicht wegweisend sein, können klinische Surrogatparameter zur Stützung der klinischen Verdachtsdiagnose einer Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße herangezogen werden. Als solche werden eine alveoläre Hämorrhagie, ein nephritisches Urinsediment, eine palpable Purpura und eine Schwerpunktpolyneuropathie/Mononeuritis multiplex angesehen.

Eine Sonderstellung nimmt die lokalisierte Form der GPA ein [92]. In diesen Fällen ist der Nachweis der klassischen histomorphologischen Trias (granulomatöse Entzündung, landkartenartige Nekrose, Vaskulitis) selten. Mehrheitlich sind jedoch auch bei der lokalisierten GPA 1 oder 2 der histopathologischen GPA-Kriterien erfüllt [40, 92].

In unklaren Fällen sollte die Miturteilung durch eine Referenzpathologie angestrebt werden.

Insgesamt sollte die histologische Diagnosesicherung nicht zu einem verzögerten Therapiebeginn führen, d. h. bei entsprechender Befundkonstellation sollte auch vor Verfügbarkeit des Pathologiebefundes eine Glukokortikoidtherapie begonnen werden.

Empfehlung

3. Entsprechend der klinischen Symptomatik sollten eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erfolgen. (IV, B)
4. Die Stadien- und Aktivitätsbestimmung sollten regelmäßig wiederholt werden, wobei im Verlauf auch chronische Langzeitschäden erfasst werden sollten. (IV, B)

Bei den AAV handelt es sich um systemische Erkrankungen, sodass potenziell jedes Organsystem betroffen sein kann. Zur Erfassung der Krankheitsausdehnung und Aktivität sind daher umfassende Untersuchungen notwendig. Die Diagnostik sollte sich am „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) [51] orientieren. Bei der Festlegung der Therapie soll die Stadieneinteilung der Euro-

Tab. 2 Stadieneinteilung der ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV) nach Empfehlungen der European Vasculitis Society (EUVAS). (Mod. nach [79])

Klinische Subgruppe	Systemische Vaskulitis außerhalb von HNO-Trakt und Lunge	Organfunktion bedroht	Andere Definitionen	Serumkreatinin
Lokalisiert	Nein	Nein	Keine konstitutionellen Symptome, ANCA oft negativ	<120 µmol/l <1,4 mg/dl
Frühsystemisch	Ja	Nein	Konstitutionelle Symptome, ANCA positiv oder negativ	<120 µmol/l <1,4 mg/dl
Generalisiert	Ja	Ja	ANCA positiv	<500 µmol/l <5,8 mg/dl
Schwer	Ja	Organversagen	ANCA positiv	≥500 µmol/l ≥5,8 mg/dl
Refraktär	Ja	Ja	Refraktär auf Standardtherapie	Jedes

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

Tab. 3 Empfehlung einer individuellen erweiterten Diagnostik bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV) in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik

Symptom/Befund	Diagnostik
Nierenfunktionseinschränkung (erhöhtes Kreatinin), Mikrohämaturie, Proteinurie, sonographisch auffällige Nieren	Protein/Kreatinin-Ratio im Urin oder 24-h-Sammelurin zur Bestimmung der Eiweißausscheidung und der Kreatinin-Clearance, mikroskopische Untersuchung des Urinsediments auf dysmorphe Erythrozyten/Akanthozyten; Nierenbiopsie
Purpura, Ulzera	Dermatologische Untersuchung, ggf. Hautbiopsie
Dysästhesien, Parästhesien, Paresen	Neurologische Untersuchung einschließlich elektrophysiologischer Untersuchungen, ggf. Nervenbiopsie
Kopfschmerzen, Meningismus, zentralnervöse Störungen	MRT, neurologische Untersuchung Lumbalpunktion bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis
Blutiges Nasensekret, Borkenbildung der Nase, Schmerzen des Gesichtsschädels, Ohrenschmerzen, Hörminderung, Schwindel, Mastoidschmerzen, behinderte Nasenatmung, Geruchsstörungen	MRT, ggf. NNH-CT HNO-ärztliche Untersuchung einschließlich Audiometrie, ggf. Biopsie der Nasenschleimhaut
Sehstörungen, Schmerzen der Augen, Rötung der Augen, Protrusio bulbi	MRT Augenärztliche Mitbeurteilung
Dyspnoe, Infiltrate oder Rundherde in der Thoraxröntgenaufnahme, Bluthusten, andere Hinweise auf alveoläre Hämorrhagie (erhöhte CO-Diffusionskapazität, Blutungsanämie)	Computertomographie des Thorax Bronchoskopie einschließlich BAL, ggf. Biopsie der Bronchialschleimhaut, ggf. transbronchiale Biopsie
Dyspnoe, Ödeme, pathologisches EKG, Zeichen der Herzinsuffizienz, Palpitationen, erhöhte CK	Echokardiographie NT-Pro-BNP-Bestimmung, CK-MB-Bestimmung, Troponinbestimmung Langzeit-EKG Ggf. Kardio-MRT Ggf. Herzkatheteruntersuchung mit Myokardbiopsie
Bauchschmerzen (z. B. Claudicatio abdominalis), (blutiger) Durchfall, sonographische Auffälligkeiten des Darms	Abdomensonographie, Koloskopie, ggf. Biopsie der Darmschleimhaut Gastroskopie, ggf. Biopsie der Magenschleimhaut

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EKG Elektrokardiogramm, CO Kohlenstoffmonoxid, MRT Magnetresonanztomographie, NNH-CT Nasennebenhöhlen-Computertomographie, BAL Bronchoalveoläre Lavage, CK Kreatinkinase, NT-pro-BNP „N-terminales pro brain natriuretic peptide“, CK-MB Kreatinkinase-MB („muscle brain“) Isoenzym

pean Vasculitis Society (EUVAS, **Tab. 2**) berücksichtigt werden [79].

Für die initiale Diagnostik sind die empfohlenen Basisuntersuchungen:

- vollständige körperliche Untersuchung einschließlich klinisch neurologischer Untersuchung;
- Labor:
 - Differenzialblutbild,
 - C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG),
 - Kreatinin (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]), Harnstoff,
 - Elektrolyte,
 - Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH),
 - Urinstatus und -sediment,
 - ANCA-IFT und ANCA-ELISA bzw. ANCA-Zielantigen-spezifischer Test (s. oben);
- Elektrokardiogramm (EKG);
- Echokardiographie;
- Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen;
- Lungenfunktionsuntersuchung einschließlich Bodyplethysmographie und Bestimmung der Diffusionskapazität;
- Abdomensonographie;
- kraniale Magnetresonanztomographie inklusive Abbildung von Nasennebenhöhlen und Orbitae (mindestens bei Verdacht auf GPA).

Die erweiterte Diagnostik richtet sich nach den initialen Befunden und der klinischen Symptomatik sowie den in Betracht zu ziehenden Differenzialdiagno-

Tab. 4 Nomenklatur systemischer Vaskulitiden. (Nach [109])

Großgefäßvaskulitis
Takayasu-Arteriitis
Riesenzellarteriitis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße
Polyarteriitis nodosa
Kawasaki-Syndrom
Kleingefäßvaskulitis
ANCA-assoziierte Vaskulitiden:
GPA
MPA
EGPA
Immunkomplexvaskulitiden:
Anti-glomeruläre Basalmembran-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)
Kryoglobulinämische Vaskulitis
IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)
Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (Anti-C1q-Vaskulitis)
Vaskulitis mit Befall von Gefäßen variabler Größe
Morbus Behçet
Cogan-Syndrom
Einzelorganvaskulitis
Kutane leukozytoklastische Angiitis
Kutane Arteriitis
Primäre Angiitis des Zentralnervensystems
Isolierte Aortitis
Andere
Vaskulitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen
Vaskulitis bei systemischem Lupus erythematoses
Rheumatoide Vaskulitis
Vaskulitis bei Sarkoidose
Andere
Vaskulitis assoziiert mit möglicher Ätiologie
Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis
Hepatitis-B-Virus-assoziierte Vaskulitis
Syphilis-assoziierte Aortitis
Medikamentenassoziierte Immunkomplexvaskulitis
Medikamentenassoziierte ANCA-assoziierte Vaskulitis
Malignomassoziierte Vaskulitis
Andere
ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, EGPA eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis GPA Granulomatose mit Polyangiitis, MPA mikroskopische Polyangiitis

sen, wobei im Sinne einer vollständigen Ausbreitungsdiagnostik jedem Symptom nachgegangen werden sollte (■ Tab. 3).

Die aufgezählten Untersuchungen müssen in Einzelfällen um weitere Diagnostik ergänzt werden. Dies kann die Einbeziehung anderer Fachgebiete erfordern. Zusätzliche Untersuchungen, die der Differenzialdiagnostik dienen, sind hier nicht ausführlich dargestellt, müssen aber selbstverständlich berücksichtigt werden. Multiple Vaskulitisformen anderer Genese, insbesondere infektassoziierte, paraneoplastische und medikamenteninduzierte, sollten neben anderen idiopathischen Vaskulitiden, Vaskulitiden bei anderen Systemerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses) und vaskulitisähnlichen Krankheitsbildern differenzialdiagnostisch von den AAV abgegrenzt werden. Hierzu sind je nach klinischem Bild im Rahmen einer individuellen Differenzialdiagnostik häufig erweiterte immunserologische (z. B. ANA, Basalmembran-AK [Antikörper], Rheumafaktor, Komplementfaktor C3 und 4) und infektiologische Testungen (z. B. Blutkulturen, Virusserologien) sowie ggf. Tumorauschlussdiagnostik angezeigt. Orientierend kann hierzu z. B. auch die CHCC-Nomenklatur systemischer Vaskulitiden (■ Tab. 4) berücksichtigt werden.

Zur Erfassung der Krankheitsaktivität hat sich international der evaluierte „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) durchgesetzt (aktuelle Version BVAS 3) [51]. Obwohl primär als Instrument für Studien entwickelt, sollte dieser bei der Aktivitätsbeurteilung regelhaft angegeben werden, da so eine Standardisierung und Vergleichbarkeit ermöglicht werden [153]. Zudem beziehen sich die Definitionen der Krankheitsaktivität zum Teil auf diesen Score.

Die Krankheitsausdehnung kann deskriptiv erfasst werden, wobei sich die ELK(ear, nose, throat/upper airway; lung; kidney)-Klassifikation [39] bzw. der Disease Extent Index (DEI) [58] zur Kennzeichnung der betroffenen Organsysteme bewährt haben.

Nach Abschluss der Diagnostik sollte die Klassifikation als GPA, MPA oder EGPA vorgenommen werden. Die Diagnose sollte gemeinsam mit der ANCA-

Spezifität (PR3 oder MPO, bei negativem ELISA ggf. nur Fluoreszenzmuster aus der IFT) und dem Krankheitsstadium (■ Tab. 2) angegeben werden. ANCA-negative Verläufe können insbesondere bei der EGPA vorkommen, sie unterscheiden sich auch klinisch von ANCA-positiven EGPA-Verläufen [216].

Für Patienten mit AAV ist eine kontinuierliche Betreuung erforderlich. Nach der initialen Diagnostik und Therapie sollte bei unkompliziertem Verlauf eine umfassende Reevaluation nach Abschluss der Induktionstherapie und vor der Umstellung auf eine Erhaltungsstherapie erfolgen. Bei schwerer Erkrankung, Komplikationen, neuen Symptomen oder refraktärem Verlauf sollte eine frühere Reevaluation durchgeführt werden. Die diagnostischen Maßnahmen sollten dabei die Basisdiagnostik, wie oben dargestellt, sowie die erneute Beurteilung der initial erhobenen pathologischen Befunde beinhalten. Sofern neue Symptome aufgetreten sind, ist diesbezüglich eine erweiterte Diagnostik, wie oben dargestellt, anzustreben. Zudem sollten mögliche therapieassoziierte Nebenwirkungen kontinuierlich überwacht und erfasst werden.

Zur Erfassung sowohl krankheitsbedingter als auch therapieassoziiierter chronischer Schäden sollte der Vasculitis Damage Index (VDI) [44] als evaluierter Score genutzt werden.

Auch in der Phase der remissionserhaltenden Therapie sollten regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen bei einem internistischen Rheumatologen erfolgen. Die Intervalle der Kontrollbesuche richten sich nach Krankheitsaktivität und Stadium sowie der Intensität der Therapie. Darüber hinaus sollten unter Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen gemäß den Empfehlungen der DGRh erfolgen.

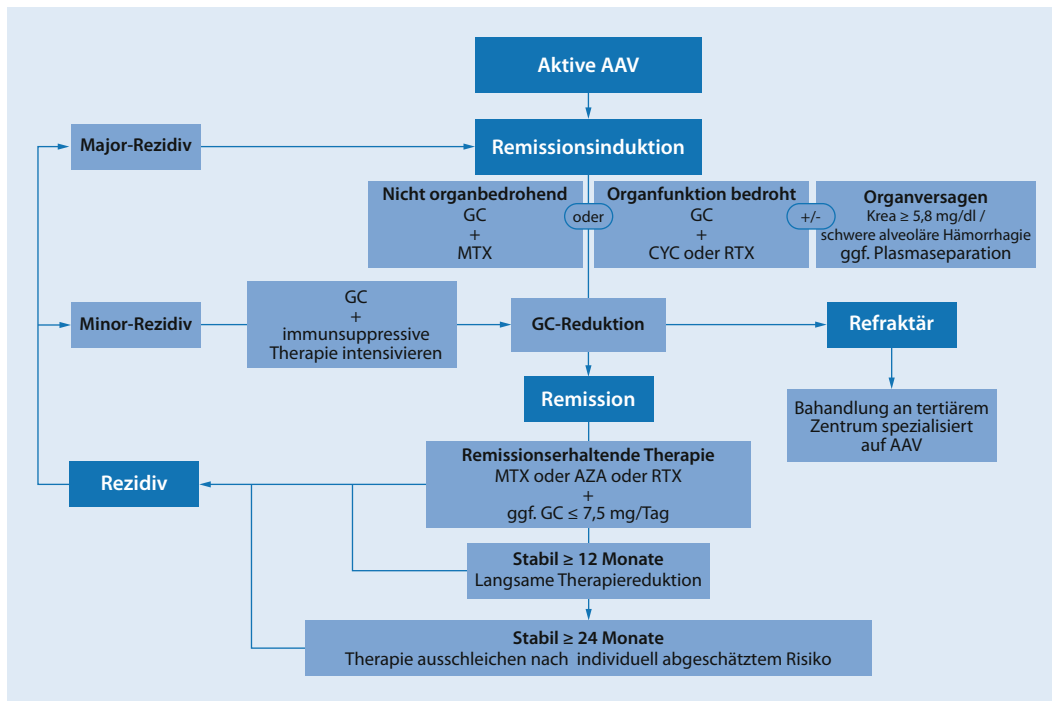


Abb. 1 ◀ Therapiealgorithmus der ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitis (AAV). Schematische Darstellung der Grundprinzipien der AAV-Therapie. AAV ANCA-assoziierte Vaskulitis AZA Azathioprin, CYC Cyclophosphamid, GC Glukokortikoide, Krea Kreatinin, MTX Methotrexat, RTX Rituximab

Remissionsinduktion

Empfehlung

- In organ- oder lebensbedrohlichen Erkrankungsstadien soll eine Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid (GPA, MPA, EGPA) oder Rituximab (GPA, MPA) erfolgen. (Ib, A)
- Die Induktionstherapie sollte initial hoch dosierte Glukokortikoide (GC) enthalten (1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent/Tag, maximal 80 mg). (III, B)

Ein rascher Beginn der immunsuppressiven Therapie ist bei aktiver Erkrankung notwendig, um potenziell lebens- oder organfunktionsbedrohende akute sowie chronische Organschädigungen behandeln oder verhindern zu können.

Die meisten in die Studien der AAV eingeschlossenen Patienten litten an GPA oder MPA. Zur Behandlung der EGPA ist die Evidenz oft schlechter, die Therapie erfolgt daher nicht selten aufgrund einer Extrapolation der Erkenntnisse über GPA und MPA auf die EGPA. Die **Abb. 1** stellt schematisch die der Standardtherapie zugrunde liegenden Konzepte dar.

Eine immunsuppressive Therapie reduziert die Mortalität der AAV [66, 89]. In organ- oder lebensbedrohenden Erkrankungsstadien soll eine Induktionsthera-

pie mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) erfolgen (RTX ist derzeit ausschließlich für die GPA und MPA zugelassen).

Die Induktionstherapie sollte initial hoch dosierte GC enthalten (1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent/Tag, maximal 80 mg). Die Kombination aus hoch dosierten GC mit einer remissionsinduzierenden Substanz ist in der Behandlung der AAV etabliert und wurde auch in den verfügbaren randomisiert kontrollierten Studien in der Regel in dieser Dosierung verwendet [45, 59, 60, 85, 86, 103, 106, 111, 173, 226].

Bei Erstdiagnose konnte für die Behandlung von GPA und MPA eine gleich gute Wirksamkeit von CYC (sowohl kontinuierliche orale als auch i. v.-Puls-therapie) verglichen mit RTX bei etwa gleicher Verträglichkeit nachgewiesen werden [111, 226]. Auch bei längerer Beobachtungsdauer der Patienten in den zulassungsrelevanten Studien für RTX ergibt sich kein Sicherheitsvorteil für eine der beiden Substanzen [112, 218]. Subgruppenanalysen der RAVE-Studie zeigten bei Patienten im Rezidiv einer AAV, anders als bei solchen mit erstdiagnostizierter Erkrankung, ein besseres Therapieansprechen auf RTX im Vergleich zu CYC, gefolgt von Azathioprin

(AZA) mit einer signifikanten Überlegenheit von RTX über einen Zeitraum von 12 Monaten [218, 226].

In einer retrospektiven Auswertung dieser Daten wurde darüber hinaus ein besseres Ansprechen von PR3-ANCA-positiven Patienten auf RTX, verglichen mit CYC (gefolgt von AZA) beschrieben, der sich in einem höheren Prozentsatz von Patienten, die nach 6 Monaten eine Remission erreicht haben, ausdrückt. Patienten mit PR3-ANCA, die unter einem rezidivierenden Krankheitsverlauf litten, befanden sich auch nach 18 Monaten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in Remission, wenn sie mit RTX statt CYC und AZA behandelt worden waren [244].

Langzeitdaten zum Einsatz von RTX über diesen Zeitraum hinaus liegen aber noch nicht in ausreichendem Umfang vor. Ebenso sind (trotz erster Studien hierzu) aktuell keine weiteren Biomarker für den klinischen Alltag verfügbar, die einen prädiktiven Wert für ein besseres Ansprechen auf CYC oder RTX haben [171]. Diesbezüglich können eindeutige evidenzbasierte Empfehlung zur Frage, welche Patienten vorrangig mit welchem Medikament behandelt werden sollten, nicht endgültig getroffen werden. Für die EGPA ist die Therapie mit RTX weniger gut untersucht und nicht zugelassen. Es

Tab. 5 Cyclophosphamid-Dosisreduktion bei i. v.-Pulstherapie, angepasst an Alter und Nierenfunktion. (Mod. nach [60])

Alter in Jahren	Serumkreatinin	
	<300 µmol/l/3,4 mg/dl	300–500 µmol/l/3,4–5,8 mg/dl
<60	15,0 mg/kgKG pro Infusion	12,5 mg/kgKG pro Infusion
60–70	12,5 mg/kgKG pro Infusion	10,0 mg/kgKG pro Infusion
>70	10,0 mg/kgKG pro Infusion	7,5 mg/kgKG pro Infusion

KG Körpergewicht

gibt aber Hinweise auf eine Wirksamkeit auch bei (insbesondere ANCA-positiver oder mit einer Glomerulonephritis einhergehender) EGPA [26, 161, 174, 237].

RTX sollte bei folgenden Patientengruppen bevorzugt erwogen werden:

- *Junge Patienten, bei denen der Erhalt der Fertilität eine größere Bedeutung hat.*

Unter einer CYC-Therapie kann es zu einer Verminderung der Fertilität oder Infertilität bei Männern und Frauen kommen [32, 147]. Wenn auch diesbezüglich umfangreichere Daten nicht vorliegen, so ist doch aufgrund des Wirkmechanismus davon auszugehen, dass dies unter RTX nicht der Fall ist und dass somit unter einer RTX-Induktionstherapie mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Erhalt der Fertilität erreicht werden kann [81].

- *Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für CYC.*

Da die meisten Patienten in der Primärtherapie noch nicht CYC exponiert gewesen sein dürften, sind Unverträglichkeiten zumeist nicht bekannt. Sollten CYC-Unverträglichkeiten bestehen, so wäre ein Wechsel auf eine Induktion mit RTX möglich. Je nach Ausprägung der Unverträglichkeit sollte dieser Schritt jedoch sorgfältig erwogen werden, da die Sequenz aus CYC und RTX sich als nebenwirkungsträchtiger erwiesen hat als die jeweiligen Therapien allein [41]. Kontraindikationen für eine CYC-Therapie sind u. a. eine eingeschränkte Knochenmarkreserve (z. B. Myelosuppression oder frühere Bestrahlung des Knochenmarks), Harnabflussstörungen und sterile Zystitiden.

Eine remissionsinduzierende Therapie mit RTX soll entsprechend der Zulassung in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. 4-mal in wöchentlichen Abständen durchgeführt werden. (Die für die rheumatoide Arthritis übliche Dosierung von 2-mal 1000 mg im Abstand von 14 Tagen scheint nach retrospektiven Daten ähnlich effektiv zu sein [11]. Auch für eine einzelne RTX-Gabe zur Remissionsinduktion bei AAV liegt eine Fallserie vor [242].)

Die Therapie mit CYC kann prinzipiell als tägliche orale Dauertherapie oder als i. v.-Pulstherapie durchgeführt werden. Die i. v.-Therapie ist bei im Vergleich zur Dauertherapie geringeren Kumulativdosen gleich effektiv bezüglich der Induktion von Remissionen [60, 65, 74]. Nach Induktion mit oraler Dauertherapie kommt es im Vergleich zur i. v.-Therapie zu weniger Rezidiven (möglicherweise bedingt durch die geringere kumulative CYC-Dosis bei i. v.-Therapie) [43, 65, 71]. Die erhöhte Rezidivrate nach Induktion mit i. v.-CYC geht aber nicht mit einer Steigerung von Mortalität oder chronischer Nierenschädigung einher [71]. Eine höhere kumulative CYC-Dosis geht jedoch mit einer Steigerung CYC-assoziiierter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (nachgewiesen z. B. für Leukämien, urotoxische Komplikationen inklusive Urothelkarzinomen und andere Malignome) einher, insbesondere das durch CYC bereits bestehende Risiko urotoxischer Komplikationen ist bei kontinuierlicher oraler CYC-Gabe zusätzlich erhöht [46, 61, 125, 189]. Die i. v.-CYC-Therapie soll daher im Regelfall gegenüber der oralen Dauertherapie bevorzugt werden. Die i. v.-Standarddosierung ist 15 mg/kgKG, jedoch maximal 1200 mg pro Infusion und bei oraler CYC-Therapie 2 mg/kgKG, jedoch maximal 200 mg/Tag.

Üblicherweise werden zunächst 6 CYC-Infusionen verabreicht, die zweite und dritte Gabe im Abstand von je 2 Wochen, die weiteren 3 Infusionen im Abstand von je 3 Wochen (CYCLOPS-Protokoll). Längere Dosisintervalle sind weniger gut untersucht, sodass hier die Gleichwertigkeit zur oralen Dauertherapie unsicherer ist. Bei Ansprechen auf CYC ohne Erreichen einer kompletten Remission, definiert als Fehlen jedweder Krankheitsaktivität bei einer Prednisonaldosis von $\leq 7,5$ mg, sollte die Gabe weiterer CYC-Infusionen in Erwägung gezogen werden (z. B. insgesamt 9 bis 12 Gaben). Eine Reduktion der CYC-Dosis sollte zur Reduktion von Komplikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion und höherem Lebensalter erfolgen. Die **Tab. 5** stellt das in der CYCLOPS-Studie verwendete Reduktionsschema für CYC nach Alter und Nierenfunktion dar [60]. Eine kürzlich publizierte randomisiert kontrollierte Studie zeigte, dass bei Patienten im Alter ab 65 Jahren durch ein Remissionsinduktionsprotokoll mit auf 500 mg reduzierten CYC-Infusionen und einer auf 9 Monate limitierten Dauer der Glukokortikoidtherapie bei gleicher Effektivität die Zahl der (meist infektiösen) Komplikationen gesenkt werden kann [181]. Einschränkend ist anzumerken, dass hier GPA-, MPA-, EGPA- und Polyarteriitis-nodosa-Patienten gemeinsam untersucht wurden. Aufgrund der eingeschränkten Daten muss individuell entschieden werden, ob und nach welchem Protokoll die CYC-Dosis angepasst werden soll.

Sofern es im Rahmen der Leukozytennadirbestimmungen (s. supportive Maßnahmen) zu signifikanten Leukopenien unter CYC kommt, sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Die Dosisreduktion sollte 20 % bei einem Leukozytennadir von unter 3000/µl und 40 % bei einem Nadir unter 2000/µl betragen.

Sowohl eine Induktion mit RTX als auch mit CYC sollte von einer initial hoch dosierten GC-Therapie begleitet sein. Die Initialdosis sollte 1 mg/kgKG Prednisonäquivalent/Tag (maximal 80 mg) betragen.

Höher dosierte GC-Pulse (bis zu 1000 mg Methylprednisonol/Tag) wurden in einigen Studienprotokollen ver-

wendet, jedoch wurde deren Nutzen bisher nicht systematisch untersucht [106]. Sie können initial bei besonders schwerwiegenden Verläufen erwogen werden. Da Infektionen einen erheblichen Teil der Frühmortalität bei AAV-Patienten bedingen, was vermutlich besonders der hochpotenten immunsuppressiven Therapie geschuldet ist, sollte die Indikation hierzu jedoch zurückhaltend gestellt werden [138].

Anschließend sollte eine schrittweise Reduktion der GC erfolgen. Unterschiedliche Reduktionsschemata wurden bisher nicht systematisch verglichen, sodass hier evidenzbasierte Empfehlungen nicht möglich sind. Zur Vermeidung von Langzeit-GC-Nebenwirkungen sollte eine Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolon-äquivalent/Tag nach 3 Monaten Therapie erreicht sein (wobei refraktäre oder schlecht auf die initiale Therapie ansprechende Verläufe ein langsames GC-Reduktionsschema oder eine erneute GC-Erhöhung erfordern können).

Empfehlung

7. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$ bzw. $>5,8 \text{ mg/dl}$) aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis soll zusätzlich eine Plasmaseparationsbehandlung erwogen werden. (Ib, A)

Für GPA- und MPA-Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$ bzw. $>5,8 \text{ mg/dl}$) durch eine aktive rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine zu oraler CYC-Medikation zusätzliche Plasmaseparation gegenüber 3 Methylprednisolonpulsen initial zu einer höheren Rate an Dialysefreiheit ohne Vorteile im Gesamtüberleben führt [106]. Im Langzeit-Follow-up ließen sich keine signifikanten Vorteile der Plasmaseparation mehr nachweisen, möglicherweise als Folge der hohen Gesamtmortalität der Kohorte bei kleiner Fallzahl [253]. Eine Metaanalyse zur Plasmaseparationsbehandlung bei AAV zeigte eine (statistisch signifikante) Reduktion des kombinierten Endpunktes terminales

Nierenversagen oder Tod in der mittels Plasmaseparation behandelten Gruppe, bei jedoch für ein reliables Analyseergebnis insgesamt zu limitierten verfügbaren Daten [251]. Weitere nach Durchführung dieser Metaanalyse veröffentlichte Berichte deuten auf eine bessere Erholung der renalen Funktion bei Einleitung der Plasmaseparation bereits vor Auftreten einer hochgradigen Nierenfunktionseinschränkung bei geringen Raten an schwerwiegenden Komplikationen hin [57, 139, 230].

Basierend auf einer retrospektiven Fallserie [122], wird ein Effekt von Plasmaseparation auch bei schwerer alveolärer Hämorrhagie angenommen (die mit einer hohen Mortalität und der Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung assoziiert ist) [98, 120]. Neuere Daten zeigen jedoch keinen eindeutigen Nutzen der Plasmaseparation bei alveolärer Hämorrhagie [28]. Bei schwerer alveolärer Hämorrhagie kann zusätzlich eine Plasmaseparation erwogen werden.

Der Stellenwert der Plasmaseparationstherapie wird aufgrund der nicht umfassenden Datenlage bei AAV-Patienten mit nur moderater Reduktion der Nierenfunktion (GFR $\leq 50 \text{ ml/min}$) und/oder alveolärer Hämorrhagie in einer internationalen Studie weiter evaluiert [254]. Bei der EGPA scheint die zur Standardinduktionstherapie zusätzlich durchgeführte Plasmaseparation nicht wirksam zu sein [62–64]. Jedoch ist die schwergradige RPGN, die bei GPA und MPA eine mögliche Indikation zur Plasmaseparation darstellt, bei der EGPA nicht gezielt untersucht worden.

Empfehlung

8. Bei fehlender lebens- oder organfunktionsbedrohender Manifestation der AAV soll eine Remissionsinduktion mit Glukokortikoiden und Methotrexat ($0,3 \text{ mg/kgKG}$ wöchentlich, maximal 25 mg) erwogen werden. (Ib, A)

In einer randomisiert kontrollierten Studie und Fallserien konnte nachgewiesen werden, dass im frühsystemischen Stadium bzw. bei fehlenden lebens- oder organfunktionsbedrohenden AAV-Ma-

nifestationen die Remissionsinduktion gleichwertig zu i. v.-Puls-CYC und GC auch mit Methotrexat (MTX) und GC möglich ist [59, 87, 131, 154, 225, 246]. Die Langzeitdaten der genannten randomisierten Studie [48] legen einen nicht signifikanten Trend zu höheren Rezidivraten bei Remissionsinduktion mit MTX (verglichen mit CYC) nahe, jedoch waren die Patienten in dieser Studie nicht per Protokoll mit einer heute üblichen remissionserhaltenden Therapie weiterbehandelt worden. Eine erhöhte Mortalität oder eine erhöhte Rate an terminaler Niereninsuffizienz wurde bei den mit MTX behandelten Patienten nicht gefunden. Die meisten der untersuchten Patienten waren GPA-Patienten, sodass die Datenlage bezüglich MTX für die MPA deutlich schwächer ausfällt, wobei eingeschränkt auch Daten zu Mycophenolat-Mofetil (MMF) [70, 101, 215, 220] und Azathioprin (AZA) [194] vorliegen (in diesen Studien primär MPA-Patienten). Bei GPA und MPA mit fehlender lebens- oder akut organfunktionsbedrohender Manifestation einschließlich solcher Patienten, die eine Nierenbeteiligung ohne Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen, soll eine primäre Remissionsinduktion mit MTX erwogen werden (bei Kontraindikationen sollte auch MMF, bei MPA auch AZA erwogen werden). Da einige der mit MMF behandelten Patienten unter Erkrankungen mit höhergradiger Organschädigung litten, liegen für MMF auch limitierte Daten für die Remissionsinduktion der AAV in organbedrohenden Stadien vor.

Bei der EGPA zeigen Kohortenstudien [154] und eine kontrollierte Studie [193], dass bei fehlender gravierender Organbeteiligung und unzureichendem Ansprechen auf eine alleinige GC-Therapie zusätzlich AZA oder MTX zur Remissionsinduktion eingesetzt werden sollten.

Remissionserhaltende Therapie

Empfehlung

9. Nach Erreichen einer Remission, üblicherweise 3 bis 4 Monate nach Beginn einer Remissionsinduktion, soll eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie erfolgen. (Ib, A)
10. Methotrexat und Azathioprin sollen als gleichwertig potente Medikamente der ersten Wahl zum Remissionserhalt eingesetzt werden. (Ib, A)
11. Ein Remissionserhalt mit Rituximab 500 mg i. v. halbjährlich soll erwogen werden, wenn die Mittel der ersten Wahl wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder früherem Therapieversagen nicht eingesetzt werden können (GPA, MPA). (Ib, A)

Remission ist definiert als Abwesenheit von signifikanter Krankheitsaktivität (BVAS ≤ 1) unter einer täglichen GC-Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent und stabiler immunsuppressiver Therapie.

Remissionserhaltende Therapie nach Induktion mit Cyclophosphamid

Wegen der ausgeprägten Neigung zu Rezidiven soll nach Erreichen einer Remission eine immunsuppressive Therapie fortgesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Fortsetzung einer CYC-Therapie nach Erreichen einer Remission bezüglich der Rezidivrate einer Umstellung der Therapie auf eine Immunsuppression mit AZA nicht überlegen ist [103]. Im Hinblick auf Fertilität und Malignomrisiko soll daher die remissionserhaltende Therapie nicht mit CYC erfolgen. Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie [179] wies die Gleichwertigkeit von AZA und MTX als remissionserhaltende Therapie sowohl bezüglich der Effektivität als auch im Hinblick auf die Verträglichkeit auch im Langzeit-Follow-up [186] nach. Somit sollen MTX und AZA als gleichwertig potente Medikamente der ersten Wahl zum Remissionserhalt eingesetzt werden. Die Entscheidung zwischen beiden Optionen sollte von weiteren Faktoren, z. B. Nierenfunktion, Verträglichkeit, Patientenwunsch etc., abhängig gemacht werden.

Die französische MAINRITSAN-Studie [68] wies eine Überlegenheit von

niedrig dosiertem RTX gegenüber AZA nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit CYC bei GPA und MPA nach. Die remissionserhaltende Therapie erfolgte mit 500 mg RTX 2-mal im Abstand von 14 Tagen, dann 500 mg halbjährlich bis zu Monat 18 gegenüber einer Standardtherapie mit AZA über 22 Monate bei allerdings sukzessiver Dosisreduktion nach 12 Monaten. Weitere kleinere Studien und Fallserien bestätigen die Beobachtung, dass wiederholte Gaben von RTX zum Remissionserhalt bei AAV geeignet sind [5, 183, 200, 217]. Damit stellt RTX eine gute Option als remissionserhaltende Therapie dar, ist hierfür aber bisher in Deutschland noch nicht zugelassen. Ein Remissionserhalt mit RTX soll erwogen werden, wenn die Mittel der ersten Wahl, MTX und AZA, wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder früherem Therapieversagen nicht eingesetzt werden können. Die notwendige Dauer einer Erhaltungstherapie mit RTX ist noch unklar.

Eine offene kontrollierte Studie [155] verglich MTX mit Leflunomid (LEF) bei der GPA. Die Studie wurde bei höherer Rezidivrate in der MTX-Gruppe vorzeitig beendet, wobei eine relativ niedrige initiale MTX-Dosis bei vergleichsweise hohen LEF-Dosen gewählt wurde. Eine Metaanalyse [76] konnte keine signifikante Überlegenheit von LEF gegenüber MTX und AZA nachweisen. Aufgrund der auf eine Studie begrenzten Datenlage und der tendenziell vermehrten Nebenwirkungen unter der untersuchten hohen Dosierung von 30 mg LEF pro Tag ist LEF als Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie bei GPA anzusehen. Für MPA und EGPA liegen keine ausreichenden Daten vor. MMF zeigte sich nach in einer randomisiert kontrollierten Studie [85] im Vergleich zu AZA in der remissionserhaltenden Therapie bei GPA und MPA unterlegen. MMF sollte als Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie erwogen werden.

Fallserien [73, 230] legen eine Effektivität auch von Ciclosporin A nahe. Ciclosporin A sollte als Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie erwogen werden.

Für den Sonderfall der (auf HNO-Trakt und Atemwege) lokalisierten GPA

ohne Nachweis einer systemischen Vasculitis ist ein Remissionserhalt mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMS, 960 mg 2-mal täglich) eine alternative Therapiemöglichkeit zu Immunsuppressiva [191]. Eine randomisiert kontrollierte Studie wies einen remissionserhaltenden Effekt im Vergleich zu Placebo bei GPA nach, wobei insbesondere Rezidive im oberen Respirationstrakt reduziert wurden [223].

Der optimale Zeitpunkt des Wechsels von der remissionsinduzierenden auf die remissionserhaltende Therapie (bzw. der zeitliche Abstand zwischen den Therapien) ist nicht gezielt in Studien untersucht worden. Häufig wird nach einer Remissionsinduktion mit CYC die remissionserhaltende Therapie mit MTX oder AZA 2 bis 3 Wochen nach der letzten CYC-Gabe begonnen. Dies entspricht z. B. dem Protokoll der sog. WEGENT-Studie [179]. Auch die remissionserhaltende Behandlung mit RTX nach Induktion mit CYC wurde gemäß Studienprotokoll nicht später als 4 Wochen nach der letzten CYC-Gabe begonnen [68].

Remissionserhaltende Therapie nach Induktion mit Rituximab

Insbesondere nach Remissionsinduktion mit RTX ist ein optimaler Zeitpunkt des Beginns mit einer remissionserhaltenden Therapie durch Studiendaten kaum zu belegen. In den zulassungsrelevanten Studien für RTX bei AAV wurde RTX (ohne eine zusätzliche remissionserhaltende Therapie) mit einer Induktionsbehandlung mit CYC, gefolgt von einer remissionserhaltenden Therapie mit AZA, verglichen [111, 112, 218, 226]. Hierbei war die Kombination aus CYC und AZA einer alleinigen Induktion mit RTX ohne zusätzliche remissionsinduzierende Therapie nach 12 bzw. 18 Monaten gleichwertig. Die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie, die eine remissionserhaltende Behandlung mit RTX nach Remissionsinduktion ebenfalls mit RTX untersucht, liegen aktuell noch nicht vor. Aus einer retrospektiven Analyse kann abgeleitet werden, dass 4-monatliche RTX-Gaben nach Induktion mit RTX effektiv zum Erhalt einer Remission sind [183]. Der optimale Beginn einer remissionserhaltenden

Therapie mit MTX oder AZA nach Induktion mit RTX ist formal nicht belegt, erscheint auf dem Boden dieser Daten jedoch z. B. ebenfalls 4 Monate nach Beginn der Remissionsinduktion mit RTX sinnvoll (also 3 Monate nach Gabe der vierten RTX-Infusion). Aufgrund der Ergebnisse der MAINRITSAN-Studie ist davon auszugehen, dass eine RTX-Behandlung (500 mg) alle 6 Monate als remissionserhaltende Therapie ausreichend ist, wobei anzumerken ist, dass die Patienten in dieser Studie zum Beginn der remissionserhaltenden Therapie 2-mal 500 mg Rituximab im Abstand von 2 Wochen bekamen [68].

Glukokortikoide in der remissionserhaltenden Therapie

Protokolle, die die GC-Therapie nach 6 Monaten ganz beendeten, wiesen niedrigere 6-Monats-Remissionsraten und höhere Rezidivraten auf als solche, in denen eine längere niedrig dosierte ($\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag) GC-Therapie durchgeführt wurde [250]. Eine die remissionserhaltende Therapie begleitende niedrig dosierte GC-Therapie über längere Zeit trägt zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und Reduktion des Rezidivrisikos bei. Eine fortgesetzte GC-Therapie ist jedoch mit einer höheren Rate chronischer Organschäden bei AAV-Patienten assoziiert [195].

In einer kürzlich publizierten Arbeit kam eine Expertenkommission der European League Against Rheumatism (EULAR) zu dem Schluss, dass das Risiko von Komplikationen (insbesondere Osteoporose, Infektionen, kardiovaskuläre Komplikationen und Hyperglykämie/Diabetes mellitus) bei GC-Dosen ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent relativ gering ist (mit Ausnahme von Patienten mit bereits hohem kardiovaskulärem Risiko). Dosen ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko einher. Bei Dosen zwischen 5 und 10 mg Prednisolonäquivalent besteht Unsicherheit bezüglich einer exakten Auswirkung auf das Risiko von Komplikationen, weshalb insbesondere hier die Beachtung des (generell zu beachtenden) individuellen Risikoprofils für das Auftreten GC-induzierter Komplikationen empfohlen wird [227].

Das Risiko GC-induzierter Nebenwirkungen und Langzeitschäden soll bei AAV-Patienten im Einzelfall gegen das Risiko eines Rezidivs abgewogen werden.

Empfehlung

12. Die remissionserhaltende Therapie sollte (bei fehlenden Kontraindikationen) über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach Erreichen der Remission fortgeführt werden. (III, B)

Die optimale Dauer der remissionserhaltenden Therapie ist unklar und muss im Einzelfall anhand des Risikoprofils und des Verlaufes sowie unter Berücksichtigung des Patientenwunsches entschieden werden. Faktoren, die mit Rezidiven assoziiert sind und daher für eine längere Erhaltungstherapie sprechen können, sind:

- klinisches Bild:
 - GPA [20],
 - HNO-Beteiligung [90],
 - Lungenbeteiligung [90, 135],
 - initial bessere Nierenfunktion [252];
- Labor:
 - PR3-ANCA [90, 137, 158, 184],
 - persistierender Nachweis von ANCA nach Induktion [239],
 - Anstieg des ANCA-Titers [18, 239];
- Therapie:
 - Beendigung der GC-Therapie [250],
 - weniger immunsuppressive Therapie [11, 170, 219],
 - geringere kumulative CYC-Dosis [1, 35, 205].

Darüber hinaus scheint eine spezifische Transkriptionssignatur CD8-positiver T-Zellen mit einer Neigung zu Rezidiven einherzugehen [149]. Für die Anwendung in der täglichen Praxis stehen bisher keine rezidivspezifischen Biomarker zur Verfügung.

Eine remissionserhaltende Immunsuppression soll für mindestens 24 Monate erfolgen und sollte nach individueller Risikoabschätzung nach 12 Monaten langsam reduziert werden. Ob zunächst niedrig dosierte GC oder die immunsuppressive Therapie reduziert

werden, sollte individuell vom Risiko- und Nebenwirkungsprofil des Patienten sowie von der Verträglichkeit abhängig gemacht werden. Eine längerfristige remissionserhaltende Therapie ist mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert [219, 250].

Das Rezidivrisiko scheint eng mit der ANCA-Spezifität (mehr als mit der klinischen Diagnose) assoziiert zu sein. Insbesondere Patienten mit PR3-ANCA entwickeln deutlich häufiger Rezidive als MPO-ANCA-positive Patienten [90, 137, 158, 184, 186], sodass bei PR3-ANCA-assoziiierter Vaskulitis möglicherweise eine längere remissionserhaltende Therapie vorteilhaft ist. Prospektive Studien zur Dauer der Remissionserhaltung in Abhängigkeit vom ANCA-Subtyp liegen derzeit aber noch nicht vor. Die Ergebnisse der RAVE-Studie sowie eine Metaanalyse konnten inzwischen zeigen, dass ein Anstieg des ANCA-Titers oder eine ANCA-Persistenz nur moderat prädiktiv für eine zunehmende Krankheitsaktivität ist und somit eine Therapieänderung alleine aufgrund eines steigenden ANCA-Titers oder erneuter ANCA-Positivität nicht empfohlen werden kann [50, 119, 158, 190, 239].

Therapierefraktäre Erkrankung

Empfehlung

13. Bei primär Cyclophosphamid-refraktärer Erkrankung soll Rituximab eingesetzt werden. (IIb, A)
14. Bei primär Rituximab-refraktärer Erkrankung sollte Cyclophosphamid eingesetzt werden. (IV, B)
15. Patienten mit refraktärer AAV sollten grundsätzlich an einem oder in enger Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum behandelt werden, um Therapiealternativen zu prüfen oder den Einschluss in klinische Studien zu ermöglichen. (IV, B)

Abhängig von Therapieprotokoll und Kommedikation sprechen nach Daten großer randomisiert kontrollierter Studien zwischen etwa 20 und 40 % der Patienten nicht auf die Standardinduktionstherapie an [60, 226]. Aufgrund der insgesamt geringen Zahl refraktärer Patienten liegen zu dieser komplexen Therapiesitua-

tion keine Daten aus kontrollierten Studien vor, sodass die Behandlung durch Erfahrungswissen bestimmt wird. Patienten mit refraktärer AAV sollten daher grundsätzlich an oder in Zusammenarbeit mit in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentren behandelt werden, um Therapiealternativen zu prüfen oder den Einschluss in klinische Studien zu ermöglichen.

Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich nach der Vortherapie. Die meisten Fallserien und größten Fallzahlen liegen zur CYC-refraktären Situation vor [27, 29, 80, 94, 110, 113, 117, 118, 143, 178, 197, 198, 212, 235]. Die CYC-refraktäre Erkrankung soll mit RTX behandelt werden, wobei die Datenlage für die MPA und GPA umfangreicher ist als für die EGPA. Auch wenn keine kontrollierten Daten vorliegen, scheint RTX auch bei EGPA wirksam zu sein [26, 161, 174, 237].

Daten einer prospektiven Studie an 20 auf i. v.-CYC refraktären Patienten zeigen ein Ansprechen bei 75 % der Patienten nach Umstellung von der CYC-Bolustherapie auf eine orale CYC-Dauertherapie [214], sodass diese bei fehlendem Effekt oder Unverträglichkeit von RTX erwogen werden sollte.

Nach Versagen einer Primärtherapie mit RTX sollte eine CYC-Therapie erwogen werden, wobei Ergebnisse aus Studien, die diese Sequenz direkt unterstützen würden, nicht vorliegen.

Abgesehen von einer einzelnen Studie zu i.v.-Immunglobulinen (IVIg) liegen keine kontrollierten Studiendaten zur Behandlung der refraktären AAV vor, insbesondere nicht solche, die sich mit fehlendem Ansprechen auf die Sequenz aus RTX und CYC oder vice versa befassen würden. Insgesamt handelt es sich bei der auf CYC und RTX nicht ansprechenden AAV stets um einen individuell durch ein in der Therapie der AAV erfahrenes Zentrum zu beurteilenden Einzelfall. Ein einheitliches Vorgehen kann aufgrund der begrenzt verfügbaren Literatur (■ Tab. 6) mit meist niedrigem Evidenzniveau nicht empfohlen werden. Zur Wahl der Therapie muss u. a. auch das individuell sehr unterschiedliche Risiko der fortbestehenden aktiven Manifestationen der AAV berücksichtigt werden.

Folgende Behandlungsoptionen wurden in Fallserien bei einfach refraktären AAV als effektiv beschrieben:

Aufgrund der Daten aus einer randomisiert kontrollierten Studie [105] und mehreren Fallserien sowohl bei GPA und MPA [36, 104, 144, 169] als auch bei EGPA [37, 241] sollen hoch dosierte IVIg bei refraktärer AAV erwogen werden, wobei insbesondere zu schweren/lebensbedrohlichen Manifestationen und zur Vorbehandlung mit RTX nur begrenzte Daten vorliegen. Nach Einschätzung eines kürzlich aktualisierten Cochrane-Reviews sind weitere Studien zur genauen Definition von Indikation und Wirksamkeit von IVIg bei AAV notwendig [54].

Alternativen mit schwächerer Datenlage oder eher ungünstigerem Nebenwirkungsprofil sind Anti-Thymozytenglobulin (ATG) [206], Alemtuzumab [249], Deoxyspergualin [17, 52, 207], Infliximab [8, 114, 129, 151, 167] und die Plasmaseparation [185] (GPA/MPA).

Bei der EGPA wurde Interferon- α als mögliche Alternativtherapie beschrieben, auch hier scheint das Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkungen ungünstig zu sein [156, 157, 234]. Erste Ergebnisse nicht kontrollierter Studien für den monoklonalen Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab bei EGPA sind vielversprechend [84, 121, 163], weshalb dieser aktuell in einer Phase-III-Studie weiter untersucht wird. Mepolizumab ist aktuell nur zur Behandlung des eosinophilen Asthmas zugelassen.

Rezidivbehandlung

Empfehlung

16. Bei einem Rezidiv mit organbedrohenden Manifestationen (Major-Rezidiv) soll eine erneute Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (GPA, MPA, EGPA) oder Rituximab (GPA, MPA), jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden (1 mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent, maximal 80 mg/Tag), durchgeführt werden. (Ib, A)
17. Bei rezidivierender Erkrankung nach vorangegangener Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid soll Rituximab eingesetzt werden (GPA, MPA). (Ib, A)

Die Subgruppenanalyse der RAVE-Studie zeigte bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung anders als bei solchen mit erstdiagnostizierter Erkrankung (MPA und GPA) ein besseres Therapieansprechen auf RTX im Vergleich zu CYC (signifikante Überlegenheit von RTX in der Nachbeobachtung über 12 Monate, bei PR3-ANCA-positiven Patienten mit rezidivierendem Krankheitsverlauf sogar über 18 Monate) [218, 226, 244]. Patienten mit Rezidiv nach vorangegangener Remissionsinduktion mit CYC sollen daher präferenziell mit RTX behandelt werden. Die Rezidivbehandlung mit RTX scheint unabhängig vom initial verwandten remissionsinduzierenden Medikament effektiv zu sein [159].

Vergleichbare Daten liegen für die EGPA nicht vor. Hier sollte eine erneute Remissionsinduktion mit CYC erwogen werden. Bei nur kurzer Remissionsdauer nach CYC kann alternativ auch bei der EGPA eine Induktionstherapie mit RTX erwogen werden [26, 161, 174, 237].

Empfehlung

18. Rezidive ohne organbedrohende Manifestationen (Minor-Rezidiv) sollten durch eine vorübergehende Dosiserhöhung der GC und eine Dosiserhöhung der remissionserhaltenden Therapie behandelt werden. (GC: IIa, remissionserhaltende Therapie: IV, B)

Minor-Rezidive können häufig durch eine Erhöhung der GC (individuelle Dosisabwägung) und der immunsuppressiven Erhaltungstherapie (z. B. MTX oder AZA) behandelt werden, ohne dass eine komplette remissionsinduzierende Therapie notwendig wird. Eine alleinige vorübergehende Erhöhung der GC-Dosis bei einem milden Rezidiv kann erwogen werden und ist bei ca. drei Viertel der Patienten primär wirksam, zieht jedoch bei ca. 30 % ein weiteres Rezidiv nach sich [160]. Es sollte daher spätestens beim zweiten nicht schweren Rezidiv eine Dosiserhöhung der bestehenden remissionserhaltenden Therapie oder ggf. ein Wechsel auf eine andere Substanz (z. B. MTX, AZA, RTX, CYC) erfolgen. Studien zu letzterem Vorgehen liegen allerdings nicht vor.

Tab. 6 Therapieevidenz bei refraktärer ANCA-assoziiierter Vaskulitis (AAV)

Protokoll	Bei Vortherapie mit	Dosis	Evidenzgrad	Quelle
Rituximab	MTX, CYC	375 mg/m ² Woche 0, 1, 2, 3 oder 1 g Woche 0, 2	IIa	[27, 94, 113, 118, 197]
Intravenöse Immunglobuline	CYC	0,4 g/kgKG/Tag i. v. für 5 Tage	IIb	[105]
Cyclophosphamid täglich oral (Fauci)	CYC i. v., MTX, RTX	2 mg/kg/Tag p. o.	III	[214]
Cyclophosphamid-Puls (CYCLOPS)	MTX, RTX	15 mg/kg i. v.; Woche 0, 2, 4, dann alle 3 Wochen	IV	–
Infliximab	CYC	3–5 mg/kg Woche 0, 2, 4, dann alle 4 Wochen	IIb	[8, 114, 129, 151, 167]
Methotrexat + Leflunomid	MTX	MTX 0,3 mg/kg/Woche s. c. + Leflunomid 20 mg p. o.	III	[22]
Anti-Thymozytenglobulin	CYC	initial 2,5 mg/kgKG, dann adjustiert an Lymphozytenanzahl	III	[206]
Mycophenolat-Mofetil	CYC	2–3 g/Tag	III	[115, 215, 220]
Alemtuzumab	CYC	4, 10, 40, 40 und 40 mg (insgesamt 134 mg) an aufeinanderfolgenden Tagen	III	[249]
Interferon α (EGPA)	CYC, MTX	3 Mio. IE 3-mal/Woche	III	[156, 157, 234]
Deoxyspergualin/Gusperimus	CYC, MTX	0,5 mg/kgKG/Tag für 21 Tage (unter Leukozytenzahlkontrollen, alle 21 Tage Pause für 7 Tage)	III	[17, 52, 207]
Mepolizumab (EGPA)	Diverse	750 mg i. v. 4-wöchentlich	III	[84, 121, 163]
Plasmaseparation	Diverse	Variable Anzahl Prozeduren	IV	[185]

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, CYC Cyclophosphamid, EGPA eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, KG Körpergewicht, MTX Methotrexat, RTX Rituximab

Supportive Therapie

Empfehlung

19. Während der gesamten Behandlung sollten individuelle supportive Maßnahmen durchgeführt und die Behandlung von Komorbiditäten sollte optimiert werden. (IV, B)

Studiendaten zur Intervention und Therapie bei chronischen Organschäden und sekundären Erkrankungen bei AAV-Patienten liegen kaum vor, jedoch tragen diese erheblich zur Morbidität und Mortalität von AAV-Patienten bei. Die Therapie chronischer Organschäden und sekundärer Erkrankungen bei AAV sollte daher analog zur Therapie nicht AAV-bedingter gleichartiger chronischer Organschäden und Erkrankungen erfolgen.

Krankheits- und therapieassoziierte chronische Organschäden

Chronische Organschäden und Komorbiditäten treten bei AAV häufig und bereits früh im Krankheitsverlauf auf [196]. Diese können sowohl durch die

AAV selbst als auch durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen der immunsuppressiven Therapie bedingt sein [211]. Eine länger dauernde GC-Therapie ist mit einer erhöhten Rate an chronischen Organschäden assoziiert [195]. Die unter immunsuppressiver Therapie vermehrt vorkommenden infektiösen Komplikationen treten insbesondere innerhalb der ersten 2 Monate nach Beginn einer remissionsinduzierenden Therapie unter hohen GC-Dosen auf [128, 231].

Im ersten Jahr nach Diagnose sind die Hauptursachen der Mortalität bei AAV Infektionen (59 %) und aktive Vaskulitis (11 %) [21, 35, 53, 138], in den darauffolgenden Jahren kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome und Infektionen [53].

Das Risiko kardiovaskulärer [47, 166, 228] und thrombotischer bzw. thromboembolischer Komplikationen [7, 49, 152, 221] ist bei AAV-Patienten erhöht, weshalb eine konsequente Kontrolle und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten erfolgen sollte. Darüber hinaus können arterielle Hypertonie und eine Proteinurie den Übergang einer chronischen in die termina-

le Niereninsuffizienz bei AAV begünstigen [116, 194]. Aufgrund des erhöhten Thrombose- und damit einhergehenden Embolierisikos sollte bei hoher Aktivität der Erkrankung eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erwogen werden.

Das Malignomrisiko ist bei AAV-Patienten erhöht. Während in älteren Studien gehäufte Raten insbesondere von Urothelkarzinomen, Leukämien/Lymphomen und kutanen Malignomen berichtet wurden [77, 124, 182], scheint nach neueren Daten die erhöhte Malignomrate durch nichtmelanotischen Hautkrebs, aber nicht durch andere Malignome bedingt zu sein [189]. Das Malignomrisiko steigt mit einer länger dauernden CYC-Therapie an. Die Verringerung des Gesamtmalignomrisikos im Vergleich zu älteren Daten und der Rückgang CYC-induzierter Urothelkarzinome und hämatologischer Neoplasien scheint eine Folge der CYC-einsparenden Therapiekonzepte infolge der in den 2000er-Jahren erfolgten klinischen Studien zur Reduktion der kumulativen CYC-Dosen bei AAV-Patienten zu sein.

Weil Malignome eine Haupttodesursache von AAV-Patienten sind, sollten Malignomvorsorgeuntersuchungen inklusive dermatologischer Vorsorge individuell gemäß Geschlecht, Alter und familiärem Risikoprofil konsequent erfolgen.

Ein relevanter Einfluss auf die Mortalität ist darüber hinaus belegt für die chronische (insbesondere terminale) Niereninsuffizienz [21, 53, 67, 140], Herzinsuffizienz [21, 33, 67, 164] und Lungenfibrose [205, 243].

Darüber hinaus sind u. a. häufig auftretende [196] Komorbiditäten, die spezieller Therapie bedürfen:

- GC-assoziiert: Diabetes mellitus [148], Glaukom und Katarakt, Osteoporose [19], kardiovaskuläre Komplikationen [227],
- CYC-assoziiert: hämorrhagische Zystitis (CYC), Leukämien/Lymphome und Urothelkarzinome [46, 86, 124, 125],
- krankheitsassoziiert: Asthma bronchiale (EGPA) [33, 164, 202, 229], chronische und terminale Niereninsuffizienz [1, 35], Destruktionen der oberen und Stenierungen der oberen und unteren Atemwege (GPA) [9, 23, 34, 88, 100, 130, 172, 187, 209, 213, 256] sowie Sehstörungen durch orbitale Granulome (GPA) [96].

Die Versorgung und Therapie der chronischen Organschäden und Komorbiditäten (darunter Lungenfibrose, Asthma bronchiale, Herz- und Niereninsuffizienz, Destruktionen und Stenierungen der Atemwege) sollten interdisziplinär mit Spezialisten der jeweils zuständigen Fachdisziplinen erfolgen.

Eine besondere Rolle kommt hier aufgrund der häufigen schweren renalen Manifestationen der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz und den Nierenersatzverfahren zu. Die Prognose von AAV-Patienten mit Nierentransplantation oder Dialysebehandlung scheint ähnlich wie bei nichtdiabetischen Patienten mit anderen Gründen für eine terminale Niereninsuffizienz zu sein [6, 35, 42, 56, 72, 99, 123, 142, 150, 176, 199]. Eine Nierentransplantation scheint am erfolgreichsten nach mindestens 1-jähriger Remission unabhängig vom

ANCA-Status erfolgen zu können [165]. Aufgrund der Seltenheit der AAV stammen die vorliegenden Daten hierzu im Wesentlichen aus deskriptiven Studien.

Unter GC-Therapie sollte eine Vitamin-D-Prophylaxe durchgeführt werden. Neben dieser sollten bei Risiko für oder Verdacht auf Osteoporose Knochendichtemessungen und ggf. eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie erfolgen.

Spezifische Maßnahmen bei remissionsinduzierender Therapie

Insbesondere bei der CYC-Therapie sind Maßnahmen zur Reduktion der Toxizität etabliert. Statistisch erhöht sich das Risiko von Leukämien und urotoxischer Komplikationen wie Urothelkarzinomen kontinuierlich mit einer steigenden CYC-Lebenskumulativdosis [46, 125, 162]. Die orale CYC-Therapie scheint über das mit der Kumulativdosis erhöhte Risiko hinaus ein zusätzliches Risiko für urotoxische Komplikationen darzustellen. Das Risiko für Urothelkarzinome erhöht sich bei mit CYC behandelten Patienten weiter durch Nikotinabusus. Eine wiederholt diskutierte maximal tolerierbare CYC-Lebenskumulativdosis ist nicht eindeutig definierbar, da in Einzelfällen urotoxische Komplikationen auch schon nach geringen CYC-Dosen auftreten [61]. Die CYC-Lebenskumulativdosis sollte daher unter Berücksichtigung eines von Kumulativdosis und weiteren Kofaktoren abhängig ansteigenden Risikos urotoxischer und maligner Komplikationen möglichst niedrig gehalten werden.

Infektionsprophylaxe während der Remissionsinduktion

Unter der initial starken Immunsuppression bei Remissionsinduktion besteht ein erhebliches Risiko für Infektionen [128]. Ein wesentlicher Teil der Frühmortalität ist infektionsbedingt [138], wobei die hoch dosierte GC-Therapie wahrscheinlich eine zentrale Rolle spielt [128].

Die am besten belegte Maßnahme ist der Einsatz von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMS) zur Prophylaxe einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) [177, 224]. Aus früheren Studien kann das PJP-Risiko im Rahmen der Remissions-

induktion auf 6–20 % geschätzt werden, die hieraus resultierende Letalität beträgt bis zu 50 % der Betroffenen [102]. Als Hauptrisikofaktor ist eine GC-Dosis von >15 mg Prednisolonäquivalent/Tag für mehr als 1 Monat anzusehen [211]. Im Vergleich hierzu wiesen Studien, in denen das Protokoll eine Prophylaxe vorsah, deutlich geringere PJP-Inzidenzen auf. Für die Dauer der Remissionsinduktion mit RTX, CYC und/oder hoch dosierten GC (>15 mg Prednisolonäquivalent/Tag) sollte daher eine Prophylaxe mit TMS durchgeführt werden, wobei eine Dosierung von 960 mg 3-mal wöchentlich ausreichend ist. Bei TMS-Unverträglichkeit sollte eine alternative Chemoprophylaxe erfolgen. Als sehr seltene Komplikation unter RTX und CYC wurde das Auftreten einer JC-Virus-Enzephalitis/progressiven multifokalen Leukenzephalopathie beschrieben.

Uroprotektion bei Cyclophosphamid-Therapie

CYC kann zu hämorrhagischen Zystitiden führen und erhöht das Risiko für Urothelkarzinome [46, 77, 124, 125, 232]. Zur Reduktion dieser Risiken haben sich folgende Maßnahmen, für die es aber keine Belege aus kontrollierten Studien gibt, bewährt und sollten angewandt werden:

- Gabe des CYC in der ersten Tageshälfte: Sowohl bei der i. v., als auch bei der oralen Dauertherapie sollte die Gesamttagesdosis in der ersten Tageshälfte gegeben werden. Hierdurch kann eine lange Verweildauer der toxischen Metabolite intravesikal über Nacht vermieden werden.
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr: Auch hierdurch kann die Verweildauer der Metaboliten und damit die Kontaktzeit mit dem Urothel verringert werden.
- Gabe von 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA): bindet und neutralisiert die Hauptmetaboliten (u. a. Acrolein) und sollte begleitend zu CYC gegeben werden.

Beim Auftreten nichtglomerulärer Mikro- oder Makrohämaturie oder Dysurie sollte eine weitere Abklärung mittels

Urinkultur, Sonographie und ggf. Zystoskopie erfolgen.

Erhalt der Fertilität und Familienplanung

CYC ist gonadotoxisch und kann Infertilität und den frühen Eintritt der Menopause induzieren. Daten zur Häufigkeit von Infertilität und protektiver Behandlung liegen für die CYC-Therapie bei AAV nur in geringem Umfang vor [32]. Ein erhöhtes Risiko und Therapieoptionen können aber aus Daten zu anderen Autoimmunerkrankungen und onkologischen Studien extrapoliert werden [31, 147].

Wenn eine CYC-Therapie notwendig ist, sollte (sofern der Schweregrad der Grunderkrankung dies zeitlich zulässt) vor Therapiebeginn eine eingehende Beratung und Behandlung bei Patientinnen und Patienten an einem auf Fertilitätserhaltung spezialisierten Zentrum erfolgen. Männern mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollte vor einer CYC-Therapie eine Kryokonservierung von Spermien angeboten werden. Frauen in gebärfähigem Alter sollte vor einer CYC-Therapie eine Therapie mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga oder eine Kryokonservierung von Eizellen angeboten werden [31, 81].

Darüber hinaus sollte generell bei Kinderwunsch eine interdisziplinäre Beratung durch Rheumatologen und Gynäkologen zur Planung von Schwangerschaften erfolgen. Auch bei Männern muss der Einfluss der Medikation auf Zeugungsfähigkeit und mögliche Fehlbildungen berücksichtigt werden. Ein Kinderwunsch kann eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie notwendig machen.

Schutzimpfungen

Infektionen sind eine der Haupttodesursachen bei AAV-Patienten [138]. Da kaum Daten zu Schutzimpfungen spezifisch bei AAV vorliegen, sollten die empfohlenen Schutzimpfungen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) [10], der DGRh [126, 127] und der jährlich aktualisierten Empfehlungen der Ständigen Impfkommission

(STIKO) des Robert Koch-Institutes erfolgen. Dies schließt u. a. Impfungen gegen bekapselte Bakterien und Influenza ein. Lebendimpfstoffe sind unter immunsuppressiver Therapie in der Regel kontraindiziert.

Studien zur Effektivität und Sicherheit von Impfungen bei AAV liegen zur Influenzaimpfung vor. AAV-Patienten erreichen scheinbar ein vergleichbares Impfansprechen wie gesunde Kontrollpatienten [97, 107, 258]. Die AAV-Rezidivrate nach Influenzavakzinierung ist nicht erhöht [222]. Da der Effekt von Impfungen auf eine aktive AAV-Erkrankung nicht bekannt ist, sollten Impfungen möglichst in Remission erfolgen. Die Wirksamkeit einer Impfung kann unter immunsuppressiver Therapie (insbesondere RTX) stark eingeschränkt sein [16].

Blutbild- und Immunglobulinkontrollen

Sowohl unter Therapie mit RTX als auch mit CYC, ganz besonderes aber bei sequenzieller Therapie mit beidem kann es zu einem Abfall der Serumimmunglobulinkonzentrationen kommen [5, 14, 15]. Ob diese generell mit einer erhöhten Infektionsneigung einhergehen, ist nicht eindeutig geklärt [30]. Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie und Agranulozytose können unter immunsuppressiver Therapie auftreten [236]. Leukopenien sind ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität bei AAV [138]. Unter immunsuppressiver Therapie sollte eine Überwachung von Blutbild (insbesondere Leukozytennadirbestimmung unter CYC) und Immunglobulinserumkonzentrationen (insbesondere unter RTX) erfolgen. Bei Leukopenie sollte eine CYC-Dosisreduktion erfolgen (s. oben). Bei erniedrigten Immunglobulinkonzentrationen und Neigung zu klinisch relevanten (z. B. antibiotikapflichtigen) Infektionen sollte eine Immunglobulinsubstitution erfolgen. Eine Immunglobulinkonzentration, ab der generell eine Substitution erfolgen sollte, kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.

Patienteninformation

Empfehlung

20. Patienten sollten über Krankheitsbilder und Therapien informiert und geschult werden. (IIb, B)
21. Patienten sollten auf bestehende Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden. (IV, B)

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen ist auch bei den AAV ein Nutzen von Patientenschulungsprogrammen belegt. Diese führen nicht nur zu einem verbesserten Wissen über die Erkrankung, sondern wirken sich auch auf die Lebensqualität der Patienten aus, insbesondere in den Bereichen Selbstwirksamkeit und der Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes [82]. Weitere positive Effekte können unterstellt werden, auch wenn diese bisher nicht sicher belegt sind. So ist zu unterstellen, dass geschulte Patienten besser auf die Einhaltung notwendiger Kontrollen achten und somit möglicherweise Therapienebenwirkungen und Krankheitsrezidive früher wahrnehmen.

Ein Nutzen von Selbsthilfegruppen ist für den Bereich der AAV durch Studien nicht belegt, jedoch kann dieser besonders für die sehr seltenen Erkrankungen angenommen werden. Somit wird empfohlen, Patienten auf bestehende Selbsthilfeorganisationen aufmerksam zu machen.

Forschungsagenda

Für die weitere wissenschaftliche Arbeit zur AAV schlägt die Leitlinienkommission folgende Punkte als von besonderem Interesse vor. Insbesondere hochwertige randomisiert kontrollierte Studien sind zu vielen offenen Fragen der AAV-Behandlung nicht oder nicht in ausreichendem Maße vorliegend:

- Diagnose- und Klassifikationskriterien,
- Biomarker (z. B. zur Früherkennung von Rezidiven oder Wirksamkeit von Therapien),
- GC-einsparende Protokolle,
- Indikation der Plasmasparation bei AAV,

- Behandlung der EGPA,
- Behandlung der refraktären AAV,
- Wirksamkeit supportiver Therapien,
- Langzeit Follow-up-Studien.

Korrespondenzadresse

Dr. J. H. Schirmer

Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland
JanHenrik.Schirmer@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die Autoren geben folgende mögliche Interessenkonflikte an: P.M. Aries – Berater-tätigkeit für Roche und Medac; Vortragshonorare: Roche; Mitgliedschaften: BDRh, DGRh; Arbeitgeber: Selbstständigkeit. K. de Groot – Mitglied des Sicherheitskomitees der PRIMAVERA-Studie (Roche), Vortragshonorare: AbbVie, Avigen, Berlin Chemie, Bristol-Myers Squibb, Merck, MSD, Pfizer, UCB; Arbeitgeber: Sana Klinikum Offenbach, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. B. Hellmich – Berater-tätigkeit für Celgene, GSK, Medac, Roche; Vortragshonorare: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chugai, Novartis, Pfizer, Roche; Honorare für die Teilnahme an multizentrischen klinischen Studien (nicht persönlich, sondern an die Klinik): Ab2Bio, AbbVie, AstraZeneca, GSK, Novartis, Pfizer, Roche; Mitgliedschaften: ACR, DGIM, DGRh, EUVAS, Koautorenschaft der EULAR-Recommendations für Vaskulitiden; Arbeitgeber: Medius Kliniken gGmbH, Kirchheim unter Teck. J.U. Holle – Mitgliedschaften: DGIM, DGRh, BDRh; Berater-tätigkeit: Lilly; Vortragshonorare: Chugai, Lilly, Roche; Finanzierung von Symposien: AbbVie, Actelion, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Lilly, Medac, Novartis, MSD, UCB; Arbeitgeber: Selbstständigkeit; ehemals Klinikum Bad Bramstedt. C. Kneitz – Berater-/ Gutachtertätigkeit für AbbVie, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi; Vortragshonorare: AbbVie, Berlin Chemie, Chugai, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB; Drittmittel für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern: Pfizer; Mitgliedschaften: BDRh, DGRh, DGIM, VRA; Arbeitgeber: Klinikum Südstadt Rostock. I. Kötter – Vortragshonorare: AbbVie, Actelion, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB; Mitgliedschaften: DGIM, DGRh; Arbeitgeber: Asklepios Klinik Altona. P. Lamprecht – Berater-/ Gutachtertätigkeit für Chugai, Roche; Vortragshonorare: Chugai, Janssen, Novartis, Roche; persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; Arbeitgeber: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. F. Moosig – Berater-tätigkeit für Chugai, Lilly, Roche; Vortragshonorare: Chugai, Lilly, Pfizer, Roche; Drittmittel für Forschungsvorhaben: Chugai, Pfizer; Finanzierung von Symposien: AbbVie, Actelion, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, GSK, Lilly, Medac, Novartis, MSD, UCB; Mitgliedschaften: DGIM, DGRh, RSM, EUVAS, BDRh; Arbeitgeber: Selbstständigkeit, ehem. Klinikum Bad Bramstedt. U. Müller-Ladner – Berater-/ Gutachtertätigkeit für Chugai, Medac, Pfizer, Roche; Vortragshonorare: Chugai, Medac, Pfizer, Roche; Drittmittel für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzia-

tion von Mitarbeitern: Chugai, Roche; Mitgliedschaften: ACR, DGIM, DGRh, EULAR; Arbeitgeber: Justus-Liebig-Universität Gießen, Kerckhoff Klinik Bad Nauheim. E. Reinhold-Keller – Vortragshonorare: Berlin Chemie, Pfizer, Roche; Mitgliedschaften: DGIM, DGRh; Arbeitgeber: Selbstständigkeit. J.H. Schirmer – Honorar für Schulungstätigkeit: Actelion; Mitgliedschaften: DGIM, DGRh, EUVAS; Arbeitgeber: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; ehemals: Klinikum Bad Bramstedt, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. C. Specker – Berater-/ Gutachtertätigkeit für AbbVie, Boehringer, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, UCB; Vortragshonorare: AbbVie, Chugai, Celgene, MSD, Novartis, Pfizer, UCB; Drittmittel für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern: Chugai; Mitgliedschaften: DGRh; Arbeitgeber: St. Josef Krankenhaus, Universitätsklinikum Essen. M. Zänker – Berater-tätigkeit für Celgene, Hospira, MSD, Roche; Vortragshonorare: Celgene; Mitgliedschaften: BDRh, DGRh; Arbeitgeber: Immanuel Klinikum Bernaau Herzzentrum Brandenburg.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Anhang

Methodik

Abgedeckte Themenkomplexe

Vor Beginn der Literatursuche wurden folgende Themenkomplexe definiert, zu denen evidenzbasierte Empfehlungen abgegeben werden sollten:

- übergeordnete Empfehlungen/ generelle Therapiegrundsätze,
- Diagnostik,
- Remissionsinduktion,
- Remissionserhalt,
- therapierefraktäre Erkrankung,
- Rezidivbehandlung,
- supportive Maßnahmen,
- Patienteninformation.

Systematische Literaturrecherche

Die Literatursuche wurde in den Datenbanken PubMed (Medline) und Cochrane Central durchgeführt. Publikationen mit Abstract in englischer oder deutscher Sprache wurden berücksichtigt. Die Suche umfasste Arbeiten, die bis einschließlich März 2016 publiziert worden sind (inklusive Onlinepublikation vor Druck).

Zur Identifizierung der Arbeiten wurde eine systematische Literatursuche nach AAV und Synonymen der Erkrankungen durchgeführt (Suchworte: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody, Wegener's, Granulomatosis with Polyangiitis, Mi-

croscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis). Begriffe, die keine sog. MeSH-Terms waren, wurden in der Rubrik Titel oder Abstract der Arbeiten gesucht. Die Kategorien „editorial“, „historical article“ und „comment“ wurden ausgeschlossen. Zu einzelnen Themen (z. B. den supportiven Therapien) wurden zusätzliche Suchen mit ähnlichen Suchstrategien durchgeführt. Doppelt identifizierte Arbeiten wurden aussortiert.

Die Literatur wurde zunächst anhand der Abstracts hinsichtlich ihrer möglichen Relevanz geprüft, und die ausgewählten Arbeiten wurden in einer Analyse des Volltextes den vordefinierten Themenkomplexen zugeordnet.

Erstellung von Leitlinie und Empfehlungen

Basierend auf den Ergebnissen der Literaturrecherche wurden die 3 übergeordneten Empfehlungen A, B und C sowie 21 Hauptempfehlungen erarbeitet, systematisch mit Evidenzstufen dargestellt und in einem ausführlicheren Text kommentiert.

Die verwendeten Evidenzstufen und Empfehlungsgrade sind in **Tab. 7** und **Tab. 8** dargestellt. Prinzipiell wurde stets die höchste verfügbare Evidenzklasse zur Formulierung einer Empfehlung herangezogen.

Viele Teilbereiche der AAV-Behandlung sind nicht ausreichend in klinischen Studien mit hoher Evidenzstufe untersucht. Hierdurch begründet, beruhen einige verbreitete Vorgehensweisen in der AAV-Therapie auf klinischer Erfahrung ohne qualitativ hochwertige wissenschaftliche Datenlage. Um zusätzlich zu den relevantesten (meist auf der Evidenz hochwertiger Studien beruhender) Empfehlungen in der Behandlung der AAV (A–C, 1.–21.) Hinweise und Empfehlungen für die Praxis in diesen weniger gut untersuchten Teilbereichen formulieren zu können, wurden (oft auf dem Boden von Stufe-IV-Evidenz) weitere, detailliertere Nebenempfehlungen formuliert. Deren Evidenz sowie der Grad der Übereinstimmung der Kommissionsmitglieder ist zusammen mit

Tab. 7 Evidenzstufen. (Nach [4])

Evidenzstufe	Bedeutung
Stufe Ia	Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien
Stufe Ib	Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie
Stufe IIa	Wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
Stufe IIb	Wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studie
Stufe III	Mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien
Stufe IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Tab. 8 Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Bedeutung
Empfehlungsgrad A	Soll erfolgen/erwogen werden
Empfehlungsgrad B	Sollte erfolgen/erwogen werden
Empfehlungsgrad 0	Kann erfolgen/erwogen werden
↓	Negative Empfehlung (soll/sollte nicht)

Tab. 9 Übersicht der Empfehlungen

Empfehlung	Evidenzstufe ^a	Empfehlungsstärke ^b	Grad der Übereinstimmung	
Übergeordnete Empfehlungen				
A.	Diagnostik und Therapie der AAV sollten durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum erfolgen, in der Regel koordiniert durch einen internistischen Rheumatologen	IV	B	13/13
B.	Diagnostische und therapeutische Entscheidungen sollten unter Einbeziehung der Patienten getroffen werden	IV	B	13/13
C.	Behandlungsziel ist die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Steigerung bzw. der Erhalt der Lebensqualität	IV	B	13/13
N1.	„Patient reported outcomes“ sollten gemessen werden	IV	B	13/13
Diagnostik				
1.	Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis sollte die notwendige Diagnostik einschließlich einer ANCA-Testung rasch erfolgen	IV	B	13/13
N2.	Zum ANCA-Nachweis soll ein IFT, kombiniert mit antigenspezifischen Tests auf PR3 und MPO (in der Regel als ELISA), durchgeführt werden	III	B	13/13
N3.	In begründeten Verdachtsfällen kann eine Testung auf ANCA gegen humane Leukozytensäurephosphatase sinnvoll sein (bei Verdacht auf Kokainmissbrauch)	IV	0	13/13
N4.	Die Testung auf weitere ANCA-Subspezifitäten spielt in der Routinediagnostik keine Rolle	IV	B (↓)	13/13
2.	Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden	IV	B	13/13
N5.	In unklaren Fällen sollte die Mitbeurteilung durch eine Referenzpathologie angestrebt werden	IV	B	13/13
N6.	Die histologische Diagnosesicherung sollte nicht zu einem verzögerten Therapiebeginn führen	IV	B	13/13
3.	Entsprechend der klinischen Symptomatik sollten eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erfolgen	IV	B	13/13
4.	Die Stadien- und Aktivitätsbestimmung sollten regelmäßig wiederholt werden, wobei im Verlauf auch chronische Langzeitschäden erfasst werden sollten	IV	B	13/13
N7.	Die Diagnostik sollte sich am BVAS orientieren	IV	B	13/13
N8.	Bei der Festlegung der Therapie soll die Stadieneinteilung der EUVAS berücksichtigt werden	Ib	A	13/13
N9.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik im Labor gehören: Diff. BB, CRP, BSG, Krea (GFR), Harnstoff, Elektrolyte, γ-GT, ALT, AST, CK, LDH, Urinstatus und -sediment, ANCA	IV	B	13/13
N10.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik gehört ein EKG	IV	B	13/13
N11.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik gehört eine Echokardiographie	IV	B	12/13
N12.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik gehört ein Röntgen des Thorax in 2 Ebenen	IV	B	13/13
N13.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik gehört eine Lungenfunktionsuntersuchung einschließlich Bodyplethysmographie mit Bestimmung der Diffusionskapazität	IV	B	13/13
N14.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik gehört eine Abdomensonographie	IV	B	13/13

Tab. 9 Übersicht der Empfehlungen (Fortsetzung)

Empfehlung		Evidenzstufe ^a	Empfehlungsstärke ^b	Grad der Übereinstimmung
N15.	Zur empfohlenen Basisdiagnostik (bei Verdacht auf GPA) gehört eine kraniale MRT mit Darstellung von Orbitae und Nasennebenhöhlen	IV	B	13/13
N16.	Vaskulitisformen anderer Genese (infektassoziiert, paraneoplastisch, medikamenteninduziert, andere idiopathische und sekundäre Vaskulitiden) sollten differenzialdiagnostisch von den AAV abgegrenzt werden	IV	B	13/13
N17.	Der BVAS sollte zur Aktivitätsbeurteilung berechnet und angegeben werden	IV	B	13/13
N18.	Die Krankheitsausdehnung kann deskriptiv erfasst werden	IV	0	11/13
N19.	Die Diagnose sollte zusammen mit der ANCA-Spezifität angegeben werden	IV	B	13/13
N20.	Eine umfassende Reevaluation sollte zum Ende der Induktionstherapie und vor der Umstellung auf eine Erhaltungstherapie erfolgen	IV	B	13/13
N21.	Bei schwerem Verlauf, Komplikationen, neuen Symptomen oder refraktärem Verlauf sollte eine frühere Reevaluation durchgeführt werden	IV	B	13/13
N22.	Zur Erfassung chronischer Schäden sollte der VDI genutzt werden	IV	B	13/13
N23.	In der Phase der remissionserhaltenden Therapie sollten regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen bei einem internistischen Rheumatologen erfolgen. Die Intervalle der Kontrollbesuche richten sich nach Krankheitsaktivität und Stadium sowie der Intensität der Therapie	IV	B	13/13
N24.	Unter Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten sollten regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen gemäß den Empfehlungen der DGRh erfolgen	IV	B	13/13
Remissionsinduktion				
5.	In organ- oder lebensbedrohlichen Erkrankungsstadien soll eine Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (GPA, MPA, EGPA) oder Rituximab erfolgen (GPA und MPA)	Ib	A (CYC & RTX)	13/13
6.	Die Induktionstherapie sollte initial hoch dosierte Glukokortikoide (1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent/Tag, maximal 80 mg) beinhalten	III	B	13/13
N25.	Ein rascher Beginn der immunsuppressiven Therapie ist bei aktiver Erkrankung notwendig, um potenziell lebens- oder organfunktionsbedrohende sowie chronische Organschädigungen verhindern zu können	III	B	13/13
N26.	Bei jungen Patienten sollte zum Erhalt der Fertilität RTX bevorzugt werden	IV	B	13/13
N27.	Bei Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für CYC soll RTX bevorzugt eingesetzt werden	Ib	A	13/13
N28.	Die RTX-Therapie soll in einer Dosierung von 375 mg/m ² KOF i. v. 4-mal in wöchentlichem Abstand durchgeführt werden	Ib	A	12/13
N29.	Bei CYC-Therapie soll die i. v.-Therapie gegenüber der oralen Dauertherapie bevorzugt werden	Ib	A	11/13
N30.	Die Standarddosierung bei i. v.-CYC-Therapie ist 15 mg/kgKG, jedoch maximal 1200 mg pro Infusion und bei oraler CYC-Therapie 2 mg/kgKG, jedoch maximal 200 mg/Tag	Ib	A	13/13
N31.	Üblicherweise werden zunächst 6 CYC-Infusionen verabreicht, die zweite und dritte Gabe im Abstand von je 2 Wochen, die weiteren 3 Infusionen im Abstand von je 3 Wochen (CYCLOPS-Protokoll)	IV	B	13/13
N32.	Bei Ansprechen auf CYC ohne Erreichen einer kompletten Remission sollte die Gabe weiterer CYC-Infusionen in Erwägung gezogen werden (z. B. insgesamt 9 bis 12 Gaben)	IV	B	11/13
N33.	Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Anpassung der CYC-Dosis erfolgen	IV	B	13/13
N34.	Bei höherem Lebensalter sollte eine Anpassung der CYC-Dosis erfolgen	Ib	B	13/13
N35.	Bei einem Leukozytennadir von unter 3000/μl sollte eine CYC-Dosisanpassung für die weiteren Zyklen erfolgen	IV	B	13/13
N36.	Initial höher dosierte GC-Pulse (bis zu 1000 mg Methylprednisolon/Tag) können bei besonders schwerwiegenden Verläufen erwogen werden	IV	0	13/13
N37.	Zur Vermeidung von Langzeit-GC-Nebenwirkungen sollte eine Dosis von ≤7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag nach 3 Monaten Therapie erreicht sein (wobei refraktäre oder schlecht auf die initiale Therapie ansprechende Verläufe ein langsames GC-Reduktionsschema oder eine erneute GC-Erhöhung erfordern können)	IV	B	13/13
7.	Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin >500 μmol/l bzw. >5,8 mg/dl) aufgrund einer aktiven rapid progressiven Glomerulonephritis soll zusätzlich eine Plasmaseparationsbehandlung erwogen werden	Ib	A	13/13

Tab. 9 Übersicht der Empfehlungen (Fortsetzung)

Empfehlung	Evidenzstufe ^a	Empfehlungsstärke ^b	Grad der Übereinstimmung
N38. Bei schwerer alveolärer Hämorrhagie kann zusätzlich eine Plasmaseparation erwogen werden	III	0	13/13
8. Bei fehlender organ- oder lebensbedrohender Manifestation der AAV soll eine Remissionsinduktion mit MTX (0,3 mg/kgKG wöchentlich, maximal 25 mg) erwogen werden	Ib	A	13/13
N39. Bei fehlender organ- oder lebensbedrohender Manifestation und MTX-Kontraindikation sollte bei GPA und MPA eine Remissionsinduktion mit MMF oder AZA erwogen werden	Ib (MMF), IV (AZA)	B	13/13
N40. Bei fehlender organ- oder lebensbedrohender Manifestation sollte bei EGPA eine Remissionsinduktion mit GC-Monotherapie oder AZA erwogen werden	IIb (GC-Mono, AZA)	B	13/13
Remissionserhaltende Therapie			
9. Nach Erreichen einer Remission, üblicherweise 3 bis 4 Monate nach Beginn einer Remissionsinduktion, soll eine Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie erfolgen	Ib	A	13/13
10. MTX und AZA sollen als gleichwertig potente Medikamente der ersten Wahl zum Remissionserhalt eingesetzt werden	Ib	A	13/13
11. Ein Remissionserhalt mit RTX 500 mg i. v. halbjährlich soll erwogen werden, wenn die Mittel der ersten Wahl wegen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder früherem Therapieversagen nicht eingesetzt werden können (GPA, MPA)	Ib	A	13/13
N41. Remission ist definiert als Abwesenheit von signifikanter Krankheitsaktivität (BVAS ≤1) unter einer täglichen GC-Dosis von ≤7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag und stabiler immunsuppressiver Therapie	IV	B	13/13
N42. Die remissionserhaltende Therapie soll nicht mit CYC erfolgen	Ib	A (↓)	13/13
N43. LEF ist eine Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie bei GPA	Ib	A	13/13
N44. MMF sollte als Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie erwogen werden	Ib	B	13/13
N45. CsA sollte als Reserveoption zur remissionserhaltenden Therapie erwogen werden	IV	B	13/13
N46. Bei lokalisierter GPA ohne systemische Vaskulitis ist ein Remissionserhalt mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol 960 mg 2-mal täglich eine alternative Therapiemöglichkeit zu konventionellen Immunsuppressiva	Ib	A	13/13
N47. Eine begleitende niedrig dosierte GC-Therapie (≤7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag) über längere Zeit trägt zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und zur Reduktion des Rezidivrisikos bei. Eine individuelle Abwägung zwischen Nutzen und Risiken einer fortgeführten Steroidtherapie soll erfolgen	Ia	A	13/13
12. Die remissionserhaltende Therapie sollte (bei fehlenden Kontraindikationen) über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten nach Erreichen der Remission fortgeführt werden	III	B	13/13
N48. Nach individueller Risikoabschätzung sollte nach 12 Monaten eine langsame Reduktion der remissionserhaltenden Medikamentendosis erwogen werden	IV	B	10/13
N49. Änderungen des ANCA-Titers allein sollen nicht zu einer Änderung der Therapie führen	IIa	A (↓)	13/13
Therapierefraktäre Erkrankung			
13. Bei primär CYC-refraktärer Erkrankung soll RTX eingesetzt werden	IIb	A	13/13
14. Bei primär RTX-refraktärer Erkrankung sollte CYC eingesetzt werden	IV	B	13/13
15. Patienten mit refraktärer AAV sollten grundsätzlich an einem oder in enger Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum behandelt werden, um Therapiealternativen zu prüfen oder den Einschluss in klinische Studien zu ermöglichen	IV	B	13/13
N50. Bei CYC-Puls-refraktärer Erkrankung sollte bei fehlendem Effekt, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für RTX eine orale CYC-Therapie erwogen werden	IIb	B	13/13
N51. Hoch dosierte IVIG (0,4 g/kgKG/Tag für 5 Tage) sollen bei refraktärer AAV erwogen werden	Ib	A	13/13
Rezidivbehandlung			
16. Bei einem Rezidiv mit organbedrohenden Manifestationen (Major-Rezidiv) soll eine erneute Remissionsinduktion mit CYC (EGPA, GPA, MPA) oder RTX (GPA, MPA), jeweils in Kombination mit GC (1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent/Tag, maximal 80 mg) durchgeführt werden	Ib	A	13/13
17. Bei rezidivierender Erkrankung nach vorangegangener Induktion mit CYC soll RTX eingesetzt werden (GPA und MPA)	Ib	A	13/13

Tab. 9 Übersicht der Empfehlungen (Fortsetzung)

Empfehlung	Evidenzstufe ^a	Empfehlungsstärke ^b	Grad der Übereinstimmung
N52. Bei rezidivierender Erkrankung nach vorangegangener Induktion mit CYC sollte bei EGPA eine erneute Induktion mit CYC erwogen werden	IV	B	13/13
N53. Bei rezidivierender Erkrankung nach vorangegangener Induktion mit CYC und nur kurzer Remissionsdauer kann bei EGPA eine Induktion mit RTX erwogen werden	III	0	13/13
18. Rezidive ohne organbedrohende Manifestationen (Minor-Rezidiv) sollten durch eine vorübergehende Dosiserhöhung der GC und eine Dosiserhöhung der remissionserhaltenden Therapie behandelt werden	Ila (GC), IV (remissionserhaltende Therapie)	B	13/13
N54. Die Behandlung eines milden Rezidivs durch alleinige vorübergehende Erhöhung der GC-Dosis kann erwogen werden	Ila	0	13/13
N55. Spätestens beim zweiten nicht organbedrohenden Rezidiv sollte eine Steigerung der Dosis der remissionserhaltenden Medikation oder ein Wechsel auf eine andere Substanz erwogen werden	IV	B	13/13
Supportive Therapie			
19. Während der gesamten Behandlung sollten individuelle supportive Maßnahmen durchgeführt und die Behandlung von Komorbiditäten sollte optimiert werden	IV	B	13/13
N56. Es sollten eine konsequente Kontrolle und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erfolgen	IV	B	13/13
N57. Bei hoher Floridität sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erwogen werden	IV	B	13/13
N58. Weil Malignome eine Haupttodesursache von AAV-Patienten sind, sollten Malignomvorsorgeuntersuchungen inklusive dermatologischer Vorsorge individuell gemäß Geschlecht, Alter und familiärem Risikoprofil konsequent erfolgen	IV	B	13/13
N59. Die Therapie schwerer chronischer Organschäden und Komorbiditäten (darunter Lungenfibrose, Asthma bronchiale, Herz- und Niereninsuffizienz, Destruktionen und Stenoserungen der Atemwege) sollte interdisziplinär erfolgen	IV	B	13/13
N60. Eine Nierentransplantation scheint am erfolgreichsten nach mindestens 1-jähriger Remission unabhängig vom ANCA-Status erfolgen zu können	IV	B	12/13
N61. Unter GC-Therapie sollte eine Vitamin-D-Prophylaxe durchgeführt werden	IV	B	13/13
N62. Es sollten bei Risiko für oder Verdacht auf Osteoporose Knochendichtemessungen und ggf. eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie erfolgen	IV	B	13/13
N63. Die CYC-Lebenskumulativdosis sollte unter Berücksichtigung eines von Kumulativdosis und weiteren Kofaktoren abhängig ansteigenden Risikos urotoxischer und maligner Komplikationen niedrig gehalten werden	IV	B	13/13
N64. Bei hochpotenter Immunsuppression (GC >15 mg Prednisolonäquivalent/Tag oder RTX oder CYC) während der Remissionsinduktion sollte eine PJP-Prophylaxe mit TMS durchgeführt werden	III	B	13/13
N65. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für TMS sollte unter hochpotenter Immunsuppression während der Remissionsinduktion eine alternative PJP-Chemoprophylaxe erfolgen	IV	B	13/13
N66. CYC sollte in der ersten Tageshälfte verabreicht werden	IV	B	13/13
N67. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte unter CYC-Therapie geachtet werden	IV	B	13/13
N68. MESNA sollte begleitend zur CYC-Therapie verabreicht werden	IV	B	13/13
N69. Beim Auftreten nichtglomerulärer Mikro- oder Makrohämaturie oder Dysurie sollte eine weitere Abklärung mittels Urinkultur, Sonographie und ggf. Zystoskopie erfolgen	IV	B	13/13
N70. Vor Beginn einer CYC-Therapie sollte bei erhaltender Fertilität eine Beratung zum Fertilitätsverlust bei Patientinnen und Patienten durchgeführt werden	IV	B	13/13
N71. Männern mit nicht abgeschlossener Familienplanung sollte vor einer CYC-Therapie eine Kryokonservierung von Spermien angeboten werden	IV	B	11/13
N72. Frauen in gebärfähigem Alter sollte vor einer CYC-Therapie eine Therapie mit GnRH-Analoga oder eine Kryokonservierung von Eizellen angeboten werden	IV	B	13/13
N73. Bei bestehendem Kinderwunsch (Frauen und Männer) sollten eine interdisziplinäre Beratung und Auswahl der Therapie erfolgen	IV	B	13/13
N74. Der Impfstatus sollte gemäß Empfehlungen der EULAR, DGRh und STIKO für Patienten mit Autoimmunerkrankungen aktualisiert werden	IV	B	13/13

Tab. 9 Übersicht der Empfehlungen (Fortsetzung)

Empfehlung	Evidenzstufe ^a	Empfehlungsstärke ^b	Grad der Übereinstimmung
N75. Lebendimpfstoffe sind unter immunsuppressiver Therapie in der Regel kontraindiziert	IV	B (↓)	13/13
N76. Risikofaktoren für Infektionen sollten erfasst werden (z. B. Leukopenie/Neutropenie/Agranulozytose/Hypogammaglobulinämie)	IV	B	13/13
N77. Bei erniedrigten Immunglobulinkonzentrationen und Neigung zu klinisch relevanten (z. B. antibiotikpflichtigen) Infektionen sollte eine Immunglobulinsubstitution erfolgen	IV	B	13/13
Patienteninformation			
20. Patienten sollten über Krankheitsbilder und Therapien informiert und geschult werden	IIb	B	13/13
21. Patienten sollten auf bestehende Selbsthilfeorganisationen aufmerksam gemacht werden	IV	B	13/13

^a Evidenzstufen

Stufe Ia: Wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien

Stufe Ib: wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie

Stufe IIa: wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung

Stufe IIb: wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studie

Stufe III: mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien

Stufe IV: Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

^b Empfehlungsstärken

A: starke Empfehlung (soll erfolgen/erwogen werden)

B: Empfehlung (sollte erfolgen/erwogen werden)

O: Empfehlung offen (kann erfolgen/erwogen werden)

↓: negative Empfehlung (soll/sollte nicht)

AAV ANCA-assoziierte Vaskulitiden, **ALT** Alanin-Aminotransferase, **ANCA** antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, **AST** Aspartat-Aminotransferase, **AZA** Azathioprin, **BSG** Blutsenkungsgeschwindigkeit, **BVAS** „Birmingham Vasculitis Activity Score“, **CK** Creatinkinase, **CRP** C-reaktives Protein, **CsA** Ciclosporin A, **CYC** Cyclophosphamid, **DGRh** Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, **Diff. BB** Differenzialblutbild, **EGPA** eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, **EKG** Elektrokardiogramm, **ELISA** „enzyme-linked immunosorbent assay“, **EULAR** European League Against Rheumatism, **EUVAS** European Vasculitis Society, **GC** Glukokortikoid, **γ-GT** Gamma-Glutamyl-Transferase, **GnRH** Gonadotropin-Releasing-Hormon, **GPA** Granulomatose mit Polyangiitis, **IVIG** Intravenöse Immunglobuline, **KG** Körpergewicht, **KOF** Körperoberfläche, **Krea (GFR)** Kreatinin (glomeruläre Filtrationsrate), **IFT** Immunfluoreszenztest, **LDH** Laktatdehydrogenase, **LEF** Leflunomid, **MESNA** 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium, **MMF** Mycophenolat-Mofetil, **MPA** mikroskopische Polyangiitis, **MPO** Myeloperoxidase, **MRT** Magnetresonanztomographie, **MTX** Methotrexat, **PJP** Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, **PR3** Proteinase 3, **RTX** Rituximab, **STIKO** Ständige Impfkommission, **TMS** Trimethoprim-Sulfamethoxazol, **VDI** Vasculitis Damage Index

den Hauptempfehlungen tabellarisch im Anhang dargestellt (■ **Tab. 9**).

Konsensus

Der Volltext des Leitlinienmanuskriptes und die Tabelle wurden in einem mehrstufigen Konsensusverfahren von allen Mitgliedern der Kommission geprüft und bewertet. Beide wurden unter Berücksichtigung der Kommentare mehrfach überarbeitet. Auf diese Weise erfolgte eine wiederholte Revision des Manuskriptes durch die Kommissionsmitglieder in mehreren Konsensusrunden.

Abschließend wurde nach Abstimmung der Kommissionsmitglieder ein Empfehlungsgrad (■ **Tab. 8**) formuliert und die Zustimmung zur formulierten Empfehlung eingeholt (diese ist in der Empfehlungstabelle als *n* von 13 Kommissionsmitgliedern angegeben).

Literatur

1. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J et al (2000) Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 15:611–618
2. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J et al (2001) Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 16:953–960
3. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS et al (2002) Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 29:309–316
4. Agency for Health Care Policy and Research, Department of Health and Human Services (1992) Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline, Bd. no. 1. AHCPR Publ, Rockv, S 100–107
5. Alberici F, Smith RM, Jones RB et al (2014) Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* (Oxford). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu452>
6. Allen A, Pusey C, Gaskin G (1998) Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 9:1258–1263
7. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C et al (2009) High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 68:564–567. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.099051>
8. Arbach O, Gross WL, Gause A (2002) Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrom (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 206:496–501
9. Arebø J, Henriksson G, Macchiarini P, Juto J-E (2012) New treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Acta Otolaryngol* 132:995–1001. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.674213>
10. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al (2011) EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70:414–422. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137216>
11. Azar L, Springer J, Langford CA, Hoffman GS (2014) Rituximab with or without a conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol* 66:2862–2870. <https://doi.org/10.1002/art.38744>
12. Basu N, McClean A, Harper L et al (2014) The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*

- um Dis 73:207–211. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202750>
13. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al (2010) Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21:1628–1636. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050477>
 14. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC (2013) Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 52:2041–2047. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket257>
 15. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC (2014) Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 53:1818–1824. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu194>
 16. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A et al (2010) Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 62:64–74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>
 17. Bircck R, Warnatz K, Lorenz HM et al (2003) 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 14:440–447
 18. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al (2000) Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 43:2025–2033. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9\(2025::AID-ANR13\)3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9(2025::AID-ANR13)3.0.CO;2-O)
 19. Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB et al (2002) Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 13:74–82
 20. Booth AD, Almond MK, Burns A et al (2003) Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 41:776–784
 21. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C et al (2005) Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 84:323–330
 22. Bremer JP, Ullrich S, Laudien M et al (2010) Methotrexate plus leflunomide for the treatment of relapsing Wegener's granulomatosis. A retrospective uncontrolled study. *Clin Exp Rheumatol* 28:67–71
 23. Cannady SB, Batra PS, Koenig C et al (2009) Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 119:757–761. <https://doi.org/10.1002/lary.20161>
 24. Carlson JA, Chen K-R (2006) Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 28:486–506. <https://doi.org/10.1097/01.dad.0000246646.45651.a2>
 25. Carpenter DM, Thorpe CT, Lewis M et al (2009) Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses. *Arthritis Rheum* 61:259–265. <https://doi.org/10.1002/art.24235>
 26. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U et al (2011) Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 26:2865–2871. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq852>
 27. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al (2012) Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 64:3770–3778. <https://doi.org/10.1002/art.34584>
 28. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Alqadi MO et al (2015) Diffuse alveolar hemorrhage secondary to ANCA-associated vasculitis: predictors of respiratory failure and clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.1002/art.39562>
 29. Charles P, Néel A, Tieulie N et al (2014) Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 53:532–539. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket381>
 30. Chocova Z, Hruskova Z, Mareckova H et al (2015) Rituximab use in patients with ANCA-associated vasculitis: clinical efficacy and impact on immunological parameters. *Clin Rheumatol* 34:107–115. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2816-7>
 31. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK et al (2009) Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 18:311–319. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.0857>
 32. Clowse MEB, Copland SC, Hsieh T-C et al (2011) Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 63:1777–1781. <https://doi.org/10.1002/acr.20605>
 33. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M et al (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65:270–281. <https://doi.org/10.1002/art.37721>
 34. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T (2002) Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 112:731–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200204000-00025>
 35. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Márquez JL (2011) Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)* 50:1414–1423. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker112>
 36. Crickx E, Machelart I, Lazaro E et al (2016) Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol* 68:702–712. <https://doi.org/10.1002/art.39472>
 37. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G et al (2004) Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 63:1649–1654. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.015453>
 38. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA et al (1994) Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 31:605–612
 39. DeRemee RA, McDonald TJ, Harrison EG, Coles DT (1976) Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc* 51:777–781
 40. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G et al (1990) Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 14:555–564
 41. Effelsberg N, Warnatz K, Peter H et al (2011) Treatment with rituximab induces a severe decrease in immunoglobulin levels in patients with ANCA positive vasculitis. *Ann Rheum Dis* 70(Suppl3):623
 42. Elmedhem A, Adu D, Savage COS (2003) Relapse rate and outcome of ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18:1001–1004
 43. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group) (2001) The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 16:2018–2027
 44. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al (1997) Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 40:371–380
 45. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM (1979) Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 301:235–238. <https://doi.org/10.1056/NEJM197908023010503>
 46. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al (2008) Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 35:100–105
 47. Faurischou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ et al (2009) Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 60:1187–1192. <https://doi.org/10.1002/art.24386>
 48. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N et al (2012) Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 64:3472–3477. <https://doi.org/10.1002/art.34547>
 49. Faurischou M, Obel N, Baslund B (2014) High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 66:1910–1914. <https://doi.org/10.1002/acr.22423>
 50. Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D et al (2007) Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 147:611–619
 51. Flossmann O, Bacon P, de Groot K et al (2007) Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 66:283–292. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.051078>
 52. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A et al (2009) Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 68:1125–1130. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092429>
 53. Flossmann O, Berden A, de Groot K et al (2011) Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 70:488–494. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137778>
 54. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM (2013) Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD7057. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007057.pub3>
 55. Gayraud M, Guillemin L, le Toumelin P et al (2001) Long-term followup of polyarteritis

- nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 44:666–675. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3\(666::AID-ANR116\)3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3(666::AID-ANR116)3.0.CO;2-A)
56. Geetha D, Eirin A, True K et al (2011) Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation* 91:1370–1375. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31821ab9aa>
 57. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SRP et al (2012) Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 30:539–547
 58. de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E (2001) Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 55:31–38
 59. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al (2005) Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 52:2461–2469. <https://doi.org/10.1002/art.21142>
 60. de Groot K, Harper L, Jayne DRW et al (2009) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150:670–680
 61. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C et al (2011) Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 63:1435–1445. <https://doi.org/10.1002/art.30296>
 62. Guillevin L, Fain O, Lhote F et al (1992) Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 35:208–215
 63. Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Fain O (1992) Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years. *Ann Med Interne (Paris)* 143:405–416
 64. Guillevin L, Lhote F, Cohen P et al (1995) Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 38:1638–1645
 65. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F et al (1997) A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 40:2187–2198. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199712\)40:12\(2187::AID-ART12\)3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199712)40:12(2187::AID-ART12)3.0.CO;2-H)
 66. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al (1999) Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42:421–430. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:3\(421::AID-ANR5\)3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:3(421::AID-ANR5)3.0.CO;2-6)
 67. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al (2011) The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 90:19–27. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>
 68. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al (2014) Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771–1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
 69. Hagen EC, Daha MR, Hermans J et al (1998) Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53:743–753. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x>
 70. Han F, Liu G, Zhang X et al (2011) Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 33:185–192. <https://doi.org/10.1159/000324364>
 71. Harper L, Morgan MD, Walsh M et al (2012) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 71:955–960. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200477>
 72. Haubitz M, Kliem V, Koch KM et al (1997) Renal transplantation for patients with autoimmune diseases: single-center experience with 42 patients. *Transplantation* 63:1251–1257
 73. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R (1998) Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 13:2074–2076
 74. Haubitz M, Schellong S, Göbel U et al (1998) Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 41:1835–1844. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10\(1835::AID-ART16\)3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10(1835::AID-ART16)3.0.CO;2-Q)
 75. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al (2002) Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 62:1732–1742. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x>
 76. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA et al (2014) Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine* 81:337–341. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.11.006>
 77. Heijl C, Harper L, Flossmann O et al (2011) Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis* 70:1415–1421. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.145250>
 78. Hellmich B, Csernok E, Fredenhagen G, Gross WL (2007) A novel high sensitivity ELISA for detection of antineutrophil cytoplasm antibodies against proteinase-3. *Clin Exp Rheumatol* 25:S1–S5
 79. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al (2007) EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 66:605–617. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062711>
 80. Henes JC, Fritz J, Koch S et al (2007) Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 26:1711–1715. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0643-9>
 81. Henes JC, Henes M, von Wolff M et al (2012) Fertility preservation in women with vasculitis: experiences from the FertiPROTEKT network. *Clin Exp Rheumatol* 30:S53–S56
 82. Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E (2008) Longitudinal effects of structured patient education programs for vasculitis patients. *Z Rheumatol* 67:206–210. <https://doi.org/10.1007/s00393-008-0290-9>
 83. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E (2014) Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)* 53:882–889. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket440>
 84. Herrmann K, Gross WL, Moosig F (2012) Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 30:S62–S65
 85. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al (2010) Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:2381–2388. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1658>
 86. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al (1992) Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488–498
 87. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS (1992) The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 35:1322–1329
 88. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J et al (2003) Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 30:1017–1021
 89. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS et al (1996) Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:23–32
 90. Hogan SL, Falk RJ, Chin H et al (2005) Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 143:621–631
 91. Holle JU, Hellmich B, Backes M et al (2005) Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 64:1773–1779. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.035279>
 92. Holle JU, Gross WL, Holl-Ullrich K et al (2010) Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis* 69:1934–1939. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130203>
 93. Holle JU, Gross WL, Latza U et al (2011) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63:257–266. <https://doi.org/10.1002/art.27763>
 94. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K et al (2012) Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 71:327–333. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.153601>
 95. Holle JU, Herrmann K, Gross WL, Csernok E (2012) Comparative analysis of different commercial ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 30:S66–S69

96. Holle JU, Voigt C, Both M et al (2013) Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)* 52:875–882. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes382>
97. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA et al (2009) Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 68:873–878. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092924>
98. Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P et al (2013) Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 42:211–214. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.754939>
99. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D et al (2015) Characteristics and outcomes of granulomatosis with polyangiitis (Wegener) and microscopic polyangiitis requiring renal replacement therapy: results from the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis* 66:613–620. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.025>
100. Hseu AF, Benninger MS, Haffey TM, Lorenz R (2014) Subglottic stenosis: a ten-year review of treatment outcomes. *Laryngoscope* 124:736–741. <https://doi.org/10.1002/lary.24410>
101. Hu W, Liu C, Xie H et al (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 23:1307–1312. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm780>
102. Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P et al (1993) Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 11:615–621
103. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al (2003) A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020286>
104. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ et al (1991) Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 337:1137–1139
105. Jayne DR, Chapel H, Adu D et al (2000) Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93:433–439
106. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–2188. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010090>
107. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD et al (2015) Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 20:343–351. <https://doi.org/10.1111/nep.12416>
108. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187–192
109. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
110. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al (2009) A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 60:2156–2168. <https://doi.org/10.1002/art.24637>
111. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>
112. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC et al (2015) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 74:1178–1182. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206404>
113. Joshi L, Lightman SL, Salama AD et al (2011) Rituximab in refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis: PR3 titers may predict relapse, but repeat treatment can be effective. *Ophthalmology* 118:2498–2503. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.06.009>
114. Josselin L, Mahr A, Cohen P et al (2008) Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotizing vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 67:1343–1346. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083584>
115. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC et al (2005) A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 20:2725–2732. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi117>
116. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R et al (2003) Clinical prognostic factors of renal outcome in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(Suppl 5):v5–v7
117. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U (2005) Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 52:262–268. <https://doi.org/10.1002/art.20718>
118. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC et al (2006) Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173:180–187. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-11440C>
119. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW et al (1993) Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 36:365–371
120. Khan SA, Subla MR, Behl D et al (2007) Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 131:972–976. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2464>
121. Kim S, Marigowda G, Oren E et al (2010) Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 125:1336–1343. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.028>
122. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS et al (2003) Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42:1149–1153
123. Kliem V, Haubitz M, Eherding G et al (1997) Outcome of kidney transplantation in patients with systemic autoimmune diseases. *Transplant Proc* 29:957–958
124. Knight A, Askling J, Ekblom A (2002) Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 100:82–85. <https://doi.org/10.1002/ijc.10444>
125. Knight A, Askling J, Granath F et al (2004) Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 63:1307–1311. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.019125>
126. Goldacker S, Gause AM, Warnatz K, Kommission Pharmakotherapie der DGRh (2013) Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 72:690–704. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1155-4>
127. Warnatz K, Goldacker S, Gause AM, Kommission Pharmakotherapie der DGRh (2013) Vaccination recommendations of the Commission for Pharmacotherapy of the German Society of Rheumatology. *Z Rheumatol* 72:687–689. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1154-5>
128. Koselj-Kajtna M, Koselj M, Rott T et al (2002) Infectious complications of immunosuppressive treatment for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis. *Transplant Proc* 34:3001–3002
129. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T et al (2002) Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 41:1303–1307
130. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW et al (1996) Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 39:1754–1760
131. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC (2000) Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 43:1836–1840. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R)
132. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR (1984) Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 63:65–81
133. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101–1107
134. Li Z-Y, Gou S-J, Chen M, Zhao M-H (2013) Predictors for outcomes in patients with severe ANCA-associated glomerulonephritis who were dialysis-dependent at presentation: a study of 89 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum* 42:515–521. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.005>
135. Li Z-Y, Chang D-Y, Zhao M-H, Chen M (2014) Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol* 66:1920–1926. <https://doi.org/10.1002/art.38621>
136. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R et al (2006) Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 17:2264–2274. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005080870>
137. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al (2012) Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 64:3452–3462. <https://doi.org/10.1002/art.34562>
138. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA et al (2010) Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 69:1036–1043. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109389>
139. de Luna G, Chauveau D, Aiort J et al (2015) Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: data from the French Vasculitis Study Group.

- J Autoimmun 65:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.003>
140. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L (2001) Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 40:492–498
 141. Mahr A, Batteux F, Tubiana S et al (2014) Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 66:1672–1677. <https://doi.org/10.1002/art.38389>
 142. Marco H, Mirapeix E, Arcos E et al (2013) Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant* 27:338–347. <https://doi.org/10.1111/ctr.12084>
 143. Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB et al (2009) B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol* 34:328–335. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01968.x>
 144. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C et al (2008) Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 58:308–317. <https://doi.org/10.1002/art.23147>
 145. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33:1094–1100
 146. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG (1996) Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 101:129–134
 147. McDermott EM, Powell RJ (1996) Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 55:224–229
 148. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y et al (2012) Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:240–247. <https://doi.org/10.2215/CJN.05610611>
 149. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ et al (2010) A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat Med* 16:586–591. <https://doi.org/10.1038/nm.2130>
 150. Mekhail TM, Hoffman GS (2000) Long-term outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 27:1237–1240
 151. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C et al (2011) Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 29:S63–S71
 152. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT et al (2005) Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 142:620–626
 153. Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B et al (2009) Comparison of disease activity measures for antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:103–106. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.097758>
 154. Metzler C, Hellmich B, Gause A et al (2004) Churg Strauss syndrome—successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 22:S52–S61
 155. Metzler C, Miehle N, Manger K et al (2007) Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 46:1087–1091. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem029>
 156. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B (2008) A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 26:S35–S40
 157. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B (2010) Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol* 28:24–30
 158. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al (2013) Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 65:2441–2449. <https://doi.org/10.1002/art.38044>
 159. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al (2014) Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 66:3151–3159. <https://doi.org/10.1002/art.38788>
 160. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al (2015) Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol* 67:1629–1636. <https://doi.org/10.1002/art.39104>
 161. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F et al (2014) Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206095>
 162. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA (2010) Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 62:9–21. <https://doi.org/10.1002/art.25061>
 163. Moosig F, Gross WL, Herrmann K et al (2011) Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 155:341–343. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026>
 164. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al (2013) A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 72:1011–1017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201531>
 165. Moran S, Little MA (2014) Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 26:37–41. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000006>
 166. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U et al (2009) Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 60:3493–3500. <https://doi.org/10.1002/art.24957>
 167. Morgan MD, Drayson MT, Savage COS, Harper L (2011) Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract* 117:c89–c97. <https://doi.org/10.1159/000319655>
 168. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al (2009) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:310–317. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088096>
 169. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T et al (2004) Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 57:S17–S18
 170. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ (1996) Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:33–39
 171. Nasrallah M, Pouliot Y, Hartmann B et al (2015) Reanalysis of the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis trial identifies granulocyte subsets as a novel early marker of successful treatment. *Arthritis Res Ther* 17:262. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0778-z>
 172. Nouraei SAR, Obholzer R, Ind PW et al (2008) Results of endoscopic surgery and intralesional steroid therapy for airway compromise due to tracheobronchial Wegener's granulomatosis. *Thorax* 63:49–52. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.078915>
 173. Novack SN, Pearson CM (1971) Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 284:938–942. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104292841703>
 174. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdina E (2016) Rituximabas induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a report of 6 cases. *Joint Bone Spine* 83:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.016>
 175. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al (2014) BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 53:2306–2309. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket445>
 176. Nyberg G, Akesson P, Nördén G, Wieslander J (1997) Kidney transplantation in patients with systemic vasculitis. *Transplant Proc* 29:235
 177. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS et al (1995) Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:795–799. https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.795
 178. Omdal R, Wildhagen K, Hansen T et al (2005) Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol* 34:229–232
 179. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al (2008) Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 359:2790–2803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802311>
 180. Pagnoux C, Carette S, Khalidi NA et al (2015) Comparability of patients with ANCA-associated vasculitis enrolled in clinical trials or in observational cohorts. *Clin Exp Rheumatol* 33:77–83
 181. Pagnoux C, Quémeiner T, Ninet J et al (2015) Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 67:1117–1127. <https://doi.org/10.1002/art.39011>
 182. Pankhurst T, Savage COS, Gordon C, Harper L (2004) Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 43:1532–1535. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh374>
 183. Pendergraft WF, Cortazar FB, Wenger J et al (2014) Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion

- in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:736–744. <https://doi.org/10.2215/CJN.07340713>
184. Pierrrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C et al (2010) Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford)* 49:2181–2190. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq244>
 185. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM et al (2011) Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 10:679–684. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.028>
 186. Puéchal X, Pagnoux C, Perrudeau É et al (2016) Long-term outcomes among participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 68:690–701. <https://doi.org/10.1002/art.39450>
 187. Qian SY, Malata CM (2014) Avoiding pitfalls in open augmentation rhinoplasty with autologous L-shaped costal cartilage strut grafts for saddle nose collapse due to autoimmune disease: the Cambridge experience. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 67:e195–e203. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.03.029>
 188. Radice A, Bianchi L, Maggiore U et al (2013) Comparison of PR3-ANCA specific assay performance for the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Clin Chem Lab Med* 51:2141–2149. <https://doi.org/10.1515/ccm-2013-0308>
 189. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker S-C et al (2015) Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis diagnosed between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol* 67:3270–3278. <https://doi.org/10.1002/art.39317>
 190. Rasmussen N, Salmela A, Ekstrand A et al (2013) Changes in proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibody levels in early systemic granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may reflect treatment rather than disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 31:538–544
 191. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H et al (1996) Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM* 89:15–23
 192. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ et al (2016) Trends in long-term outcomes among patients with ANCA-associated vasculitis with renal disease. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.1002/art.39614>
 193. Ribic C, Cohen P, Pagnoux C et al (2008) Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 58:586–594. <https://doi.org/10.1002/art.23198>
 194. Ribic C, Cohen P, Pagnoux C et al (2010) Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 62:1186–1197. <https://doi.org/10.1002/art.27340>
 195. Robson J, Doll H, Suppiah R et al (2015) Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 54:471–481. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu366>
 196. Robson J, Doll H, Suppiah R et al (2015) Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 74:177–184. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203927>
 197. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M et al (2008) Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 26:67–71
 198. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M et al (2012) Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol* 39:2153–2156. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120482>
 199. Romeo M, Couchoud C, Delarozière J-C et al (2014) Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM* 107:545–555. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu043>
 200. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N et al (2012) Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 39:125–130. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110143>
 201. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al (2005) Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143:632–638
 202. Samson M, Puéchal X, Devilliers H et al (2013) Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 43:60–69. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.03.003>
 203. Savage J, Gillis D, Benson E et al (1999) International consensus statement on testing and reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 111:507–513
 204. Savage J, Dimech W, Fritzier M et al (2003) Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 120:312–318. <https://doi.org/10.1309/WAEP-ADWO-K4LP-UHFN>
 205. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R et al (2015) Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev286>
 206. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I et al (2004) Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 65:1440–1448. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00534.x>
 207. Schmitt WH, Birk R, Heinzl PA et al (2005) Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 20:1083–1092. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh763>
 208. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K et al (1997) Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 10:2738–2743
 209. Schokkenbroek AA, Franssen CFM, Dikkers FG (2008) Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:549–555. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0518-3>
 210. Schultz H, Csernok E, Herlyn K et al (2003) ANCA against bactericidal/permeability-increasing protein, azurocidin, calprotectin and defensins in rheumatic and infectious diseases: prevalence and clinical associations. *Clin Exp Rheumatol* 21:117–120
 211. Seo P, Min Y-I, Holbrook JT et al (2005) Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 52:2168–2178. <https://doi.org/10.1002/art.21117>
 212. Seo P, Specks U, Keogh KA (2008) Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 35:2017–2023
 213. Sepehr A, Alexander AJ, Chauhan N, Gantous A (2011) Detailed analysis of graft techniques for nasal reconstruction following Wegener granulomatosis. *J Otolaryngol* 40:473–480
 214. Seror R, Pagnoux C, Ruyard M et al (2010) Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis* 69:2125–2130. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.131953>
 215. Silva F, Specks U, Kalra S et al (2010) Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement – A prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:445–453. <https://doi.org/10.2215/CJN.06010809>
 216. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al (2005) Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 52:2926–2935. <https://doi.org/10.1002/art.21250>
 217. Smith RM, Jones RB, Guerry M-J et al (2012) Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 64:3760–3769. <https://doi.org/10.1002/art.34583>
 218. Specks U, Merkel PA, Seo P et al (2013) Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 369:417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213277>
 219. Springer J, Nutter B, Langford CA et al (2014) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 93:82–90. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000020>
 220. Stassen PM, Tervaert JWC, Stegeman CA (2007) Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 66:798–802. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.060301>
 221. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, Stegeman CA (2008) Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis—incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 47:530–534. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken035>
 222. Stassen PM, Sanders J-S, Kallenberg CGM, Stegeman CA (2008) Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 23:654–658. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm640>
 223. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG (1996) Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of

- Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 335:16–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607043350103>
224. Stern A, Green H, Paul M et al (2014) Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD5590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005590.pub3>
225. Stone JH, Tun W, Hellman DB (1999) Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice. *J Rheumatol* 26:1134–1139
226. Stone JH, Merkel PA, Spiera Ret al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
227. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M et al (2016) Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 75:952–957. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208916>
228. Suppiah R, Judge A, Batra R et al (2011) A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res* 63:588–596. <https://doi.org/10.1002/acr.20433>
229. Szczeklik W, Sokołowska BM, Zuk J et al (2011) The course of asthma in Churg-Strauss syndrome. *J Asthma* 48:183–187. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.551796>
230. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J (2011) Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 26:206–213. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq360>
231. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y et al (2008) Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology (Oxford)* 47:1373–1378. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken231>
232. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al (1996) Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 124:477–484
233. Tanna A, Guarino L, Tam FWK et al (2015) Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant* 30:1185–1192. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu237>
234. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL (1998) Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 129:370–374
235. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L et al (2009) Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 60:1540–1547. <https://doi.org/10.1002/art.24454>
236. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H et al (2011) Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum* 63:2209–2214. <https://doi.org/10.1002/art.30427>
237. Thiel J, Hässler F, Salzer U et al (2013) Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther* 15:R133. <https://doi.org/10.1186/ar4313>
238. Tomasson G, Boers M, Walsh M et al (2012) Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 64:273–279. <https://doi.org/10.1002/acr.20649>
239. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al (2012) Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 51:100–109. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker280>
240. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY et al (1991) Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 15:315–333
241. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H et al (2004) Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:80–87. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61714-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61714-0)
242. Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ et al (2014) Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 53:1395–1403. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket489>
243. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A et al (2010) Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 36:116–121. <https://doi.org/10.1183/09031936.00110109>
244. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al (2015) Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208073>
245. Vergunst CE, van Gurp E, Hagen EC et al (2003) An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 41:532–538. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50115>
246. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M et al (2007) Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 86:269–277. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181568ec0>
247. Vital C, Vital A, Cannon M-H et al (2006) Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst* 11:20–29. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00060.x>
248. Wallace ZS, Lu N, Unizony S et al (2016) Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: a general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 45:483–489. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.07.009>
249. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D (2008) Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis* 67:1322–1327. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.081661>
250. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D (2010) Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 62:1166–1173. <https://doi.org/10.1002/acr.20176>
251. Walsh M, Catapano F, Szpirt W et al (2011) Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 57:566–574. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.049>
252. Walsh M, Flossmann O, Berden A et al (2012) Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 64:542–548. <https://doi.org/10.1002/art.33361>
253. Walsh M, Casian A, Flossmann O et al (2013) Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 84:397–402. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.131>
254. Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al (2013) Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:73. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-73>
255. Watts R, Lane S, Hanslik T et al (2007) Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 66:222–227. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.054593>
256. Wester JL, Clayburgh DR, Stott WJ et al (2011) Airway reconstruction in Wegener's granulomatosis-associated laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 121:2566–2571. <https://doi.org/10.1002/lary.22367>
257. Wiesner O, Russell KA, Lee AS et al (2004) Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 50:2954–2965. <https://doi.org/10.1002/art.20479>
258. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I et al (2007) Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 58(Suppl 5):819–828

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

