

Diplomarbeit

**Evaluierung kardiovaskulärer Komplikationen bei
ANCA-assoziiertes Vaskulitis in Bezug auf die
Nierenbeteiligung. Eine retrospektive Studie.**

eingereicht von

Catharina Anna Hammerl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Kathrin Eller

und

Dr. med. Balazs Odler, PhD

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.08.2023

Catharina Hammerl eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt und in meinen Studienjahren begleitet haben.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. med. Balazs Odler, der mich mit großem Engagement in der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt, sich stets Zeit für meine Anliegen und Fragen genommen sowie mein Interesse für die Nephrologie an sich und insbesondere die klinische Forschung geweckt hat. Auch möchte ich mich bei meiner Betreuerin Assoz. Prof.ⁱⁿ PD Dr.ⁱⁿ Kathrin Eller für die wertvollen Ratschläge und das Feedback zur Optimierung meiner Diplomarbeit bedanken.

Mein großer Dank gilt auch Lukas, der in anspruchsvollen Phasen meines Studiums mit großer Geduld und Zuspruch jederzeit hinter mir stand, mich fortwährend motivierte und mir in schwierigen Situationen den notwendigen Rückhalt gab.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern von ganzem Herzen bedanken, die mir die Verwirklichung meines Studienwunsches ermöglichten und mich immer auf jede erdenkliche Art und Weise unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	10
1 Einleitung.....	12
1.1 AAV-Definition und Einführung.....	12
1.2 Nomenklatur	13
1.3 Subgruppen der AAV	14
1.3.1 Granulomatose mit Polyangiitis	14
1.3.2 Mikroskopische Polyangiitis	15
1.3.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	15
1.3.4 Renal-limitierte Vaskulitis.....	16
1.4 Epidemiologie.....	16
1.5 Ätiologie und Risikofaktoren der AAV.....	18
1.6 Pathogenese	19
1.6.1 ANCA-Antigene.....	19
1.6.2 Pathophysiologie	22
1.7 Diagnostik und Monitoring	24
1.7.1 Klinisches Erscheinungsbild.....	24
1.7.2 Organbeteiligung	26
1.7.3 ANCA.....	30
1.7.4 Birmingham Vasculitis Activity Score.....	33
1.7.5 Diagnostik.....	33

1.8	Therapie	34
1.8.1	Remissionsinduktion	35
1.8.2	Remissionserhaltung.....	38
1.9	Komorbiditäten.....	40
1.9.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	40
1.9.2	Diabetes mellitus	44
1.9.3	Arterieller Hypertonus.....	45
1.9.4	Venöse thromboembolische Ereignisse.....	46
1.9.5	Therapieempfehlungen	47
1.10	Ziele der Arbeit.....	50
2	Material und Methoden	52
2.1	Studiendesign.....	52
2.2	Studienpopulation.....	52
2.3	Datenerfassung	53
2.4	Definition und Endpunkte	54
2.5	Ethischer Standpunkt.....	55
2.6	Statistische Analyse.....	55
3	Ergebnisse.....	56
3.1	Charakteristika des Gesamtkollektivs	56
3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Therapie.....	58
3.3	Unterschiede zwischen MACE- und Non-MACE-Patient*innen	59
3.4	Charakteristika von MACE	61
3.5	Nierenbeteiligung und MACE.....	62
3.6	Prädiktoren von MACE	63
4	Diskussion	65
5	Literaturverzeichnis	70

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Ciclosporin
CYC	Cyclophosphamid
DVT	Deep Vein Thrombosis
ECRF	Electronic Case Report Form
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC/EAS	European Society of Cardiology/ European Artherosclerosis Society
ESKD	End Stage Kidney Disease
EULAR	European League Against Rheumatism
EUVAS	European Vasculitis Study Group
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GWAS	Genome-wide Association Studies
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IG	Immunglobulin
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
IL	Interleukin
IQR	Interquartile Range

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Low-density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MED	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
NCGN	Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds Ratio
PAE	Pulmonalarterienembolie
PLEX	Plasma exchange, Plasmapherese
PR3	Proteinase 3
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REDCap	Research Electronic Data Capture
RLV	Renal-limited Vasculitis
RPGN	Rapidly Progressive Glomerulonephritis
RTX	Rituximab
SGLT-2	Sodium-Glucose-Cotransporter-2
SIDM	Steroid-induzierter Diabetes mellitus
TGF β	Tissue Growth Factor β
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
VDI	Vasculitis Damage Index
VTE	Venous Thromboembolic Events

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CKD-Stadien der AAV-Patient*innen	58
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne MACE in Abhängigkeit von der Nierenbeteiligung	62
Abbildung 3: Verteilung der CKD-Stadien in den Gruppen MACE und Non-MACE.....	63
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne MACE in Abhängigkeit von RTX in der Induktionstherapie	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur Systemischer Vaskulitiden nach CHCC 2012, kopiert und modifiziert nach Jennette et al. (1)	13
Tabelle 2: Klinische Unterschiede zwischen GPA und MPA, PR3- und MPO-positiver AAV, kopiert und modifiziert nach Deshayes et al. (63).....	25
Tabelle 3: Kumulative Inzidenz von MACE.....	42
Tabelle 4: MACE-Prädiktoren.....	43
Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entwicklung eines SIDM, kopiert und modifiziert nach Li et al. (144).....	45
Tabelle 6: Risikofaktoren für VTE, kopiert und modifiziert nach Kronbichler et al. (154, 155).....	47
Tabelle 7: Baseline-Charakteristika und Therapie der AAV-Patient*innen	57
Tabelle 8: CKD-Stadien der AAV-Patient*innen	58
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Therapie der AAV-Patient*innen.....	59
Tabelle 10: Unterschiede zwischen MACE und Non-MACE.....	60
Tabelle 11: Prädiktoren der univariable Cox-Regressionsanalyse	63

Zusammenfassung

Hintergrund: Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen im Langzeitverlauf der Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitis (AAV) eine der Haupttodesursachen dar. Ein 1,65-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie Komplikationen und Mortalität in der AAV-Population wurde bereits durch verschiedene Studien nachgewiesen. Nichtsdestotrotz ist die Kontrolle damit assoziierter traditioneller und krankheitsassoziierter Risikofaktoren nur gering. Folgende Arbeit hat zum Ziel, das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter AAV-Patient*innen des LKH Graz zu untersuchen und Risikofaktoren, insbesondere in Bezug zur Nierenbeteiligung, zu evaluieren.

Material und Methoden: Eine retrospektive Datenanalyse wurde unter 73 AAV-Patient*innen der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Das Kollektiv wurde je nach Vorliegen eines Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) in die Gruppen „MACE“ und „Non-MACE“ unterteilt und klinische sowie krankheitsspezifische Daten verglichen. Eine Modellierung der krankheitsspezifischen Nierenbeteiligung bzw. der Nierenfunktion erfolgte mittels Kreatinin-Werten und der eGFR respektive CKD-Stadien. Risikofaktoren für MACE wurden anhand von Cox-Regressionsanalysen untersucht.

Ergebnisse: Über einen medianen Follow-up-Zeitraum von 86 Monaten (Min: 7, Max: 188) erlitten 13 (17,8 %) der insgesamt 73 AAV-Patient*innen ein MACE. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „MACE“ und „Non-MACE“ bestanden in Alter (Med: 62, IQR: 57,5-72 vs. Med: 55, IQR: 45-65, $p=0,001$), Cyclophosphamid (CYC) low-dose oral (50 mg) oder intravenös (250 mg oder 300 mg) in der Erhaltungstherapie (3/13 (23,1 %) vs. 1/60 (1,7 %), $p=0,016$) sowie im Vorliegen eines Arteriellen Hypertonus (10/13 (76,9 %) vs. 27/60 (45,0 %), $p=0,037$). In der univariablen Cox-Regressionsanalyse waren das Alter (HR: 1,066, 95 % KI: 1,013 bis 1,121; $p=0,014$), CYC in der Erhaltungstherapie (HR: 5,639, 95 % KI: 1,486 bis 21,408, $p=0,011$) sowie Rituximab (RTX) in der Induktionstherapie (HR: 3,643, 95 % KI: 0,957 bis 13,867, $p=0,058$) mit einem gesteigerten Risiko für MACE assoziiert. Patient*innen mit RTX in der Induktionstherapie erlebten signifikant früher ein MACE (Med: 21 Monate, Min: 15, Max: 26 vs. Med: 61 Monate, Min: 7, Max: 162, $p=0,042$). Die Nierenbeteiligung hatte in der vorliegenden Population keinen signifikanten Einfluss auf MACE.

Schlussfolgerung: Der Einfluss traditioneller Risikofaktoren (Alter und Arterieller Hypertonus) für kardiovaskuläre Ereignisse in der AAV-Population konnte bestätigt werden. Low-dose CYC in der Erhaltungstherapie sowie RTX in der Induktionstherapie waren mit einem erhöhten Risiko für MACE assoziiert, wobei limitierende Faktoren wie die kleine Studienpopulation und das retrospektive Design zu berücksichtigen sind. Vermehrte Aufmerksamkeit sollte dem Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse bei AAV geschenkt werden.

Abstract

Background: Cardiovascular disease is one of the major causes of death in the long-term course of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV). A 1,65-fold increased risk of cardiovascular events as well as complications and mortality in the AAV population has already been demonstrated by several studies. Nevertheless, control of associated traditional and disease-related risk factors is poor. The following study aims to investigate the occurrence of cardiovascular events among AAV patients of the LKH Graz and to evaluate risk factors, especially in relation to renal involvement.

Material and Methods: A retrospective data analysis was performed among 73 AAV patients of the Medical University of Graz from the ANCA-MACE study. The population was divided into "MACE" and "Non-MACE" groups based on the presence of a major adverse cardiovascular event (MACE) and clinical and disease-specific data were compared. Modeling of disease-specific renal involvement and renal function was performed using creatinine values and eGFR. Risk factors for MACE were investigated using Cox-regression analyses.

Results: Over a median follow-up period of 86 months (min: 7, max: 188) MACE occurred in 13 (17.8 %) of 73 patients with AAV. Significant differences between "MACE" and "Non-MACE" groups could be shown in age (med: 62, IQR: 57.5-72 vs. med: 55, IQR: 45-65, $p=0.001$), cyclophosphamide (CYC) low-dose oral (50 mg) or intravenous (250 mg or 300 mg) in maintenance therapy (3/13 (23.1 %) vs. 1/60 (1.7 %), $p=0.016$) and in the presence of arterial hypertension (10/13 (76.9 %) vs. 27/60 (45.0 %), $p=0.037$). In univariable Cox regression analysis age (HR: 1.066, 95 % CI: 1.013 to 1.121; $p=0.014$), CYC in maintenance therapy (HR: 5.639, 95 % CI: 1.486 to 21.408, $p=0.011$) and rituximab (RTX) in induction therapy (HR: 3.643, 95 % CI: 0.957 to 13.867, $p=0.058$) were associated with increased risk of MACE. Patients with RTX in induction therapy experienced MACE significantly earlier (med: 21 months, min: 15, max: 26 vs. med: 61 months, min: 7, max: 162, $p=0.042$). Renal involvement had no significant effect on MACE in the present population.

Conclusion: The impact of traditional risk factors (age and arterial hypertension) for cardiovascular events in the AAV population was confirmed. Low-dose CYC in maintenance therapy as well as RTX in induction therapy were associated with an increased risk of MACE although limiting factors such as the small study population and retrospective

design should be considered. Increased attention should be paid to the impact of immunosuppressive therapy on cardiovascular events in AAV.

1 Einleitung

1.1 AAV-Definition und Einführung

Die Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitis (AAV) ist eine seltene nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße, die mit wenigen oder keinen Immunkomplex-Ablagerungen einhergeht. Charakteristisch für die Krankheit ist die Bildung von ANCA gegen die Zielantigene Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO), wobei diese auch fehlen können. Mit den Formen der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) sowie der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) umfasst die AAV drei Subtypen, die anhand von klinisch-pathologischen Kriterien nach der „International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) Nomenclature“ definiert wurden. (1)

Die klinische Präsentation der AAV ist vielfältig, sind jedoch meist der obere und untere Respirationstrakt als auch die Nieren (am intensivsten) von der Erkrankung betroffen und werden von unspezifischen Entzündungszeichen begleitet. Die unter anderem durch die breite klinische Präsentation bedingte und daraus resultierende häufig verzögerte Diagnosestellung (2) trägt neben Faktoren wie therapieassoziierten Komplikationen, Malignomen oder kardiovaskulären Erkrankungen zu einem nicht zufriedenstellenden klinischen Outcome sowie einer 2,6-fach erhöhten Mortalität in der AAV-Population bei. (3) Eine für die krankheitsbezogene Mortalität und Morbidität mitverantwortliche Nierenbeteiligung, meist in Form einer Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN), lässt sich bei GPA und MPA in der Mehrheit der Fälle (50 % bis 80 % bei GPA und 90 % bis 100 % bei MPA) nachweisen. (4)

Da Patient*innen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Komplikationen und Mortalität haben (5), wird der kardiovaskulären Beteiligung in der AAV-Population zunehmend Bedeutung beigemessen. (6-8) Dies hat bereits 2016 in die European League Against Rheumatism (EULAR)-Empfehlungen Einzug gehalten, in denen eine regelmäßige Evaluierung des kardiovaskulären Risikos konstituiert wird (9), ferner begründet durch die Tatsache, dass 14 % der AAV-Patient*Innen innerhalb von 5 Jahren nach ihrer Diagnosestellung ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden. (10) Zur Frage, inwieweit die Nierenbeteiligung im Kontext kardiovaskulärer Ereignisse zu berücksichtigen ist, wurden dagegen nur wenige Ergebnisse veröffentlicht. Bisher vorhandene Daten weisen darauf hin, dass innerhalb der AAV-Population Patient*innen mit einer chronischen

Nierenerkrankung (CKD) ein nochmals gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. (8)

1.2 Nomenklatur

Das derzeit am häufigsten angewandte System zur Definition der AAV und systemischer Vaskulitiden im Allgemeinen richtet sich nach den anhand der Gefäßgröße orientierten Nomenklatur-Richtlinien, die 2012 auf der International Chapel Hill Consensus Conference festgelegt wurden. So handelt es sich hierbei um ein Nomenklatur-System, nicht jedoch um ein Klassifikations- oder Diagnosesystem, was deutlich zu differenzieren ist. (1) Eine Übersicht der Nomenklatur ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Nomenklatur Systemischer Vaskulitiden nach CHCC 2012, kopiert und modifiziert nach Jennette et al. (1)

Vaskulitis der großen Gefäße Takayasu Arteriitis Riesenzellarteriitis
Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße Polyarteriitis nodosa Kawasaki Syndrom
Vaskulitis der kleinen Gefäße ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) Mikroskopische Polyangiitis (MPA) Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener's) (GPA) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) Immunkomplexvaskulitis IgA-Vaskulitis
Vaskulitis variabler Gefäßgröße
Vaskulitis einzelner Organe
Vaskulitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen
Vaskulitis assoziiert mit vermuteter Ätiologie

Verschiedene Studien legen eine neue, anstatt wie bisher eine in der CHCC-Nomenklatur auf dem klinischen Phänotyp der Erkrankung beruhende, auf der ANCA-Spezifität basierte Klassifikation der Erkrankung nahe. (11-13) Für dies spricht unter anderem die Existenz größerer klinischer und laborchemischer Unterschiede zwischen PR3-AAV und MPO-AAV als zwischen GPA und MPA. (14, 15) Eine neu orientierte, auf genetischen sowie klinischen Erkenntnissen basierte Differenzierung der GPA und MPA in PR3-positive und MPO-positive und der EGPA in ANCA-negative bzw. ANCA-(MPO)-positive AAV könnte

zukünftig die Prädiktion der klinischen Ergebnisse bzw. des therapeutischen Ansprechens sowie die generelle Patientenversorgung verbessern. (2, 16, 17) So ist das Vorliegen von PR3-ANCA ein wichtiger Risikofaktor für Rückfälle und eine positive MPO-ANCA Serologie mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet, wie bereits unter anderem von Lionaki et al. und Schirmer et al. beschrieben wurde. (11, 12) Der Umstand, dass Rituximab (RTX) in der Induktionstherapie bei PR3-AAV effektiver als Cyclophosphamid (CYC) wirkt, was bei MPO-AAV nicht der Fall ist, unterstreicht weiters den möglichen Nutzen einer auf der ANCA-Serologie basierten Klassifikation. (13)

Auch eine anhand des phänotypischen Spektrums der Erkrankung orientierte Gliederung der AAV in fünf Klassen wurde bereits in der Literatur vorgeschlagen und diskutiert. So soll die Unterteilung in „renale AAV mit PR3-ANCA“, „renale AAV ohne PR3-ANCA“, „nicht-renale AAV“, „kardiovaskuläre AAV“ und „gastrointestinale AAV“ Unterschiede in Mortalität und Rückfallraten besser als die klassische Differenzierung zwischen MPA und GPA darstellen und so zu einer besseren Versorgung der AAV-Patient*innen beitragen. (18)

Ungeachtet dieser neuen Ansätze findet sich derzeit im klinischen Alltag vor allem die Implementierung der CHCC-Nomenklatur mit der Gliederung der AAV-Patient*innen in GPA, MPA, EGPA und RLV (Renal-limitierte Vaskulitis) wieder.

1.3 Subgruppen der AAV

1.3.1 Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA, früher „Wegener’s Granulomatose“, ist als nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittleren Gefäße in der CHCC-Nomenklatur beschrieben. (1) Klinisch manifestiert sich die GPA meist als Erkrankung der Nasennebenhöhlen mit einer Beteiligung der unteren Atemwege mit Lungenblutungen und granulomatöser Entzündung sowie einer Glomerulonephritis (GN). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von der Erkrankung betroffen, obgleich sich eine leichte männliche Prädominanz, die sich durch die Subgruppen der AAV zieht, beobachten lässt. (2, 19) Die Prävalenz der GPA, der häufigsten Subgruppe der AAV, wird von verschiedenen in nationalen Rahmen durchgeführten Studien zwischen 2,3 und 146,0 Fällen pro 1 Million Einwohner, die Inzidenz mit 0,37 bis 11,9 Fälle pro 1 Million Personenjahre angegeben. (19) Die aktuellste, 2022 veröffentlichte Metaanalyse von Redondo-Rodriguez et al. legt eine gepoolte, globale Inzidenz von 9,0 Fällen pro 1 Million Personenjahre und eine Prävalenz von 96,8 Fällen pro 1 Million

Einwohner als realitätsnahen Richtwert nahe. (20) Einzelne Studien suggerieren ein Nord-Süd-Gefälle der GPA-Inzidenz, während dies von differenten Studien nicht bestätigt werden kann. (21, 22) Weiters kann auch eine höhere Prävalenz bei Kaukasiern, im Vergleich zu Asiaten, Afrikanern und Afroamerikanern, der Literatur entnommen werden. (23) Mit 65 % bis 75 % sind PR3-ANCA in der GPA-Serologie vorherrschend. (2)

1.3.2 Mikroskopische Polyangiitis

Bei der MPA handelt es sich nach CHCC um eine nekrotisierende Vaskulitis, die vorwiegend die kleinen Gefäße betrifft. Eine nekrotisierende GN sowie eine pulmonale Kapillaritis gehören zum Charakteristikum der Krankheit (1), aufgrund dieser Kombination die MPA zu einer der Hauptursachen der Entwicklung eines pulmonal-renalen Syndroms zählt. (24) Im Gegensatz zur GPA findet man bei der MPA keine granulomatöse Entzündung oder extra-vaskuläre Inflammation. (1) Auch bei diesem Subtyp der AAV liegt eine ausgeglichene Geschlechterverteilung mit männlichem Überhang vor (24), wobei jedoch weniger epidemiologische Daten zur MPA als zur GPA vorliegend sind. Aus vorhandenen nationalen Studien kann eine Prävalenz von 9,0 bis 94,0 Fällen pro 1 Million Einwohner und eine Inzidenz von 0,5 bis 24,0 Fällen pro 1 Million Personenjahre abgeleitet werden. (19) Auch hier kann nach Redondo-Rodriguez et al. eine annähernde, globale, gepoolte Inzidenz und Prävalenz von 5,9 Fällen pro 1 Million Personenjahre und 39,2 Fälle pro 1 Million Einwohner angenommen werden. (20) Im Gegensatz zur GPA, die sich vor allem bei Kaukasiern findet, ist die MPA vorrangig in der asiatischen Population vertreten (25), währenddessen hier bei asiatischen Patienten ein erhöhter Anteil an MPO-positiver GPA dokumentiert ist. (26) Dies ist von Relevanz, da in 55 % bis 65 % und somit in einem überwiegenden Anteil der Fälle bei einer MPA MPO-ANCA vorhanden sind. (2) Dieser Aspekt spricht unter anderem für eine anhand der ANCA-Serologie orientierte Klassifikation der AAV, wie unter Punkt 1.2 erläutert.

1.3.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die EGPA, auch als „Churg-Strauss-Syndrom“ bezeichnet, wird nach CHCC durch das Vorliegen einer nekrotisierenden, granulomatösen Entzündung mit reichlich eosinophilen Granulozyten, die sich zumeist im Respirationstrakt manifestiert und die kleinen bis mittleren Gefäße betrifft, definiert. (1) Klinische Charakteristika für die EGPA sind Asthma und Eosinophilie, die in den meisten Fällen kombiniert mit einer Vaskulitis auftreten. Die EGPA ist distinkt von der GPA und MPA, die eine deutlich stärkere Überschneidung in

klinischen und genetischen Gesichtspunkten miteinander als mit der EGPA aufweisen. (2) Die Geschlechterverteilung der EGPA ist annähernd ausgeglichen mit 48 % bis 64 % Frauen und somit einem leicht weiblichen Fokus. (27) Als seltenste Subgruppe der AAV wird die Prävalenz der EGPA mit 1,0 bis 24,0 pro 1 Million Einwohner und die Inzidenz mit 0,14 bis 2,3 Fälle pro 1 Million Personenjahre angegeben. (19) Eine annäherungsweise global geltende Inzidenz und Prävalenz gemäß einer 2022 veröffentlichten Metaanalyse von Redondo-Rodriguez et al. ist mit 1,7 Fällen pro 1 Million Personenjahre und 15,6 Fällen pro 1 Million Einwohner anzusetzen. (20) ANCA lassen sich bei 30 % bis 47 % aller Patient*innen nachweisen, wobei es sich in einem Großteil der Fälle um MPO-ANCA handelt. (27)

1.3.4 Renal-limitierte Vaskulitis

Obwohl es sich bei der AAV um eine systemische Erkrankung handelt, kann es auch zum Auftreten limitierter Formen kommen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass nur einzelne Organe von der Vaskulitis betroffen sind. Hier ist vor allem die renal-limitierte Vaskulitis (RLV) zu nennen, bei der sich die Vaskulitis ausschließlich in den Nieren manifestiert. (1) Patient*innen mit RLV weisen zu 90 % eine positive ANCA-Serologie auf, bei der es sich zu fast 90 % um MPO-ANCA handelt. (28) Bezüglich der Prognose einer RLV, im Vergleich zu den anderen ANCA-Subtypen, zeigen Studien widersprüchliche Ergebnisse. Während Weidner et al. ein geringeres Risiko für End Stage Kidney Disease (ESKD) und Mortalität in der untersuchten RLV-Population gefunden haben (29), kamen Lionaki et al. zum gegenteiligen Ergebnis eines erhöhten Risikos. (11)

1.4 Epidemiologie

Die globale Prävalenz der AAV wurde seit einer von Watts et al. 2015 durchgeführten Studie mit 46 bis 184 Fälle pro 1 Million Personen angegeben. (19) Doch auch hier ergeben sich laufend neue Erkenntnisse mit einer von Berti et al. 2017 statuierten, in Minnesota, USA, gefundenen Prävalenz von 421 Fällen pro 1 Million Personen. (30) Eine der aktuellsten Aussagen zur Prävalenz macht die 2022 publizierte Metaanalyse von Redondo-Rodriguez et al., die 25 Studien einschloss und 198 pro 1 Million Personen als Richtwert der globalen Prävalenz empfiehlt. Weiters fand die Metaanalyse eine Häufung der AAV in der nördlichen Hemisphäre, wobei vor allem Menschen in Amerika und Europa die höchste Prävalenz hatten. (20) Jedoch ist hier zu berücksichtigen, dass epidemiologische Daten aus Afrika und Südasien zu allen Subtypen der AAV nur gering vorhanden sind. So könnte der erschwerte

und auch nur gering vorhandene Zugang zur ANCA-Diagnostik in diesen Ländern das scheinbar vermehrte Auftreten in den USA und Europa erklären. Definitive Aussagen aus Studien zu diesem Sachverhalt fehlen aber. (2)

Die Angabe einer exakten Prävalenz ist aufgrund des seltenen Auftretens der AAV schwierig auszuführen, doch kann aus den vorhandenen Daten ein zunehmender Trend derselben ausgemacht werden. So begründen Watts et al. diesen Anstieg sowohl mit einer Zunahme des Überlebens der AAV-Patient*innen als auch mit einer Verbesserung der Definition der Erkrankung und somit einer einfacheren und häufigeren Diagnosestellung. (19) Die Prävalenz der einzelnen Subgruppen der AAV ist in den jeweiligen Kapiteln zur GPA (Kapitel 1.3.1), MPA (Kapitel 1.3.2) und EGPA (Kapitel 1.3.3) angegeben.

Watts et al. haben 2015 die europäische Inzidenz der AAV mit 13 bis 20 pro 1 Million annäherungsweise angegeben. (19) Auch hier ist analog zur Prävalenz die Angabe exakter Wertebereiche aufgrund des seltenen Charakters der Krankheit und den meist nur in nationalen Rahmen durchgeführten, unterschiedlich designten Studien erschwert. Redondo-Rodriguez et al. geben eine globale gepoolte Inzidenz von 17,2 pro 1 Million Personennjahre an, was mit dem Ergebnis von Watts et al. und ihrer Aussage stabiler Inzidenzraten seit den frühen 2000er Jahren übereinstimmt. (19, 20)

Die altersspezifische Inzidenz der gesamten AAV-Population zeigt einen deutlichen Anstieg mit dem Alter (19), mit einem typischen Erkrankungsbeginn zwischen 45 und 65 bei GPA, 55 und 75 bei MPA und 38 bis 54 Jahren bei EGPA. (2) Allerdings ist über die letzten 20 bis 30 Jahre eine deutliche Verschiebung des Höchstalters zu Krankheitsbeginn in Richtung eines höheren Alters festzustellen. (21) Subgruppen-spezifische Inzidenzraten sind in den Kapiteln 1.3.1 bis 1.3.3 zu finden.

Eine Manifestation der AAV bei Kindern kommt nur selten vor. Der Beginn der AAV in der Kindheit wird mit einem schlechten Outcome, mit einer hohen Rückfallrate und kumulativen Morbidität vergesellschaftet. Analog zu den häufigsten Todesursachen der AAV innerhalb des ersten Erkrankungsjahres bei Erwachsenen stehen auch hier Infektionen und die Vaskulitis an sich an erster Stelle. Im Gegensatz zur männlichen Prädominanz bei Erwachsenen zeigt sich bei der kindlichen AAV eine weibliche Häufung. (31) Bezüglich des Vorkommens von ANCA in der kindlichen AAV-Population findet sich ein Konsens verschiedener Autoren. Iudici et al. sprechen von einer positiven ANCA-Serologie in über 90 % der Fälle, was von Cabral et al., die positive PR3-ANCA in 67 % und MPO-ANCA in

26 % der Patient*innen mit GPA und MPO-ANCA in 55 % und PR3-ANCA in 17 % der MPA-Patient*innen fanden, bestätigt wird. Bei kindlichen EGPA-Patient*innen konnte nur in 25 % eine positive ANCA-Serologie nachgewiesen werden, wobei es sich analog zur EGPA in Erwachsenen zumeist um MPO-ANCA handelte. (31, 32)

Die Unterschiede zwischen den AAV-Subgruppen in der kindlichen Population können nach Cabral et al. folgendermaßen festgehalten werden: Die Manifestation der AAV in einem jüngeren Alter sowie eine gastrointestinale Beteiligung und schwere Nierenerkrankung weisen auf eine MPA hin. Unterdessen zeigen Patient*innen mit GPA eine häufigere und fulminantere pulmonale Manifestation. (32)

1.5 Ätiologie und Risikofaktoren der AAV

Die Ätiologie der AAV ist multifaktoriell, obgleich sie, wie bei vielen Autoimmunerkrankungen, erst in Ansätzen und nicht in ihrer vollständigen Komplexität verstanden wird. Genetisch susceptible Individuen können bei Kontakt mit ursächlichen Umwelteinflüssen wie Infektionserregern, Luftschadstoffen oder Medikamenten die Erkrankung ausprägen. (33, 34)

Verschiedene Umweltfaktoren wurden bereits mit der AAV in Zusammenhang gebracht. Ein systematischer Review und eine Metaanalyse von Gómez-Puerta et al. fand eine Assoziation zwischen Siliziumdioxid-Exposition und der Entwicklung einer MPA (Odds Ratio (OR) 3,95) und GPA (OR 3,56). (35) Diese Relation wurde bereits bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie der Rheumatoiden Arthritis oder dem Systemischen Lupus erythematoses, beschrieben. (36) Medikamente wie Propylthiouracil, Hydralazin oder Drogen wie Kokain können zur Bildung von ANCA und zur Entwicklung einer Medikamenten-assoziierten AAV führen. (1, 34)

Weiters wurden landwirtschaftliche Faktoren in signifikanten Zusammenhang mit der AAV gebracht (37), wobei hier ein stärkerer Zusammenhang mit GPA als mit MPA beobachtet wurde. (38) Sowohl der regelmäßige Kontakt zu Rindern generell (OR 4,3) (38), zu Kühen (OR 3,0) als auch zu Hühnern (OR 4,0) konnte mit der Erkrankung assoziiert werden. (37) Ferner ist eine berufliche Exposition gegenüber Pestiziden nicht zu vernachlässigen, wie Duna et al. berichteten. (39)

Unterschiedliche, sowohl virale als auch bakterielle, infektiöse Trigger, wurden untersucht, mit der stärksten, bereits seit 1994 bekannten Assoziation mit *Staphylococcus aureus*. (40) GPA-Patient*innen mit einer chronisch nasalen Besiedelung mit *S. aureus* zeigen eine

erhöhte Anfälligkeit für wiederkehrende Krankheitsschübe. (41) Dieses Staphylokokken-assoziierte Risiko für Rückfälle steigt zusätzlich bei Vorhandensein von Toxic-Schock-Syndrom-Toxin-1 positivem *S. aureus* an. (42)

Auch genetische Aspekte spielen in der Pathogenese der AAV eine Rolle. So berichtete eine schwedische Studie über ein familiäres relatives Risiko von 1,56 für die AAV. (43) In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden mehrere Gene identifiziert, die mit einer Suszeptibilität oder Resistenz gegenüber AAV einhergehen. Die stärkste Assoziation konnte hierbei bei Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse II (MHC II) gefunden werden. GPA mit PR3-ANCA hing am stärksten mit der HLA-DP-Region und MPO-positive MPA mit der HLA-DQ-Region zusammen. Weiters wiesen Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass die stärkste Assoziation mit der ANCA-Spezifität (PR3-ANCA oder MPO-ANCA) und nicht mit dem klinischen Bild (GPA oder MPA) besteht. Als Nicht-MHC-Gene, die eine Rolle in der AAV spielen, konnten PTPN22, SERPINA1 und SEMA6A gefunden werden. (34)

1.6 Pathogenese

Die Pathogenese der AAV ist komplex und wird noch nicht in ihrer Vollständigkeit verstanden. ANCA und ihre Antigene spielen eine essenzielle Rolle in der resultierenden Gefäßschädigung und dem inflammatorischen Prozess. Aber auch die Beteiligung von neutrophilen Granulozyten, T-Zellen und dem Komplementsystem darf nicht außer Acht gelassen werden und wird immer besser verstanden. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien notwendig, um mehr über die Pathogenese der AAV zu lernen und daraus in Folge neue therapeutische Ansätze und Ziele abzuleiten. (44)

1.6.1 ANCA-Antigene

Die beiden dominanten Formen der ANCA in der AAV, nämlich PR3 und MPO-ANCA, spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Vaskulitis. Diese Haupttypen haben unterschiedliche zelluläre Lokalisierungsmuster, die mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) von Ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden können. Kommt es zu einer perinukleären Färbung, wird der vorliegende Typ als p-ANCA bezeichnet und ist zumeist mit dem Hauptantigen MPO assoziiert. Findet man ein diffuses zytoplasmatisches Muster, handelt es sich um c-ANCA mit dem Hauptantigen PR3. Heute werden ANCA zumeist quantitativ durch Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA)

nachgewiesen. (34) Der genauere Vorgang des Nachweises mittels IIF und ELISA wird in Kapitel 1.7.2.3 ausgeführt.

Weiters können nicht nur MPO und PR3, wie es hauptsächlich bei AAV vorkommt, als Zielantigene der ANCA fungieren, sondern auch andere von den Neutrophilen abstammende Moleküle Ziel der Autoreaktivität sein. So können Moleküle wie die Alpha-Enolase, Azurodizin, bakterizides permeabilitätssteigerndes Protein, Lactoferrin, Defensin, Elastase, Cathepsin G sowie Lysosomen-assoziiertes Membran-Glykoprotein 2 (LAMP 2) Ziel der ANCA sein. Diese ANCA-Antigene spielen in der Pathogenese der AAV vermutlich keine Rolle, obgleich ein Beitrag einzelner ANCAs nicht ausgeschlossen werden kann und Gegenstand weiterer Forschung ist. (34)

1.6.1.1 Biologie von PR3 und MPO

PR3 und MPO kommen primär in den Granula neutrophiler Granulozyten vor, können jedoch auch zu einem geringeren Anteil in Monozyten und Makrophagen gefunden werden. Die PR3 ist eine 29 kDa Serin-Protease, die innerhalb azurophiler Granula neutrophiler Granulozyten lokalisiert ist. PR3 wird als Proform synthetisiert und erreicht durch Abspaltung eines aminoterminalen Dipeptids durch die lysosomale Cystein-Exopeptidase Dipeptidylpeptidase seine enzymatisch aktive, reife Form. Die Expression von PR3 an der Oberfläche neutrophiler Granulozyten korreliert unter normalen Umständen mit der Expression von CD177. Diese Koexpression ist bei AAV zusätzlich gesteigert. Ebenfalls gesteigert ist die Expression von PR3 bei Apoptose, wodurch der Abbau neutrophiler Granulozyten durch Makrophagen behindert und ein inflammatorischer Zustand gefördert wird. (45)

Das zweite Schlüsselantigen in der AAV, die MPO, ist ein 146 kDa schweres, homodimeres Protein, das aus funktionell unabhängigen Monomeren, die durch eine Disulfidbindung verbunden sind, besteht. Jedes Monomer setzt sich aus einer leichten und einer glykosylierten schweren Kette, die essenziell für die enzymatische Aktivität der MPO ist, zusammen. (46) MPO wird analog zu PR3 in den azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten gespeichert und nach Phagozytose von Pathogenen in das Phagosom freigesetzt. Ein Großteil der MPO verbleibt im Phagosom und erfüllt somit wichtige mikrobizide Eigenschaften. (47) Weiters wurde eine Relation zwischen der MPO als Mediator lokaler Gewebsdestruktion und einer daraus resultierenden Inflammation in

verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen aufgestellt und ist Gegenstand laufender Studien. (48)

1.6.1.2 Pathogenität von ANCA

Die Bildung von ANCA wird stark durch eine Dysregulation von neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs) mitbestimmt. Während der Bildung von NET kommt es zu einer Vermischung des Inhalts der azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten mit Chromatinfasern und Bindung an die DNA. Dieser Vorgang ist prinzipiell physiologisch, kann aber durch die DNA-Bindung die Antigenität der Autoantigene verändern. (49) In Folge würde es zu einem physiologischen Abbau der NETs durch die Serum-DNase I kommen, der aber bei Patient*innen mit AAV auch nur unvollständig passieren kann. (50) Schließlich kommt es zur Antigenpräsentation, wobei die Genese der AAV stark mit MHC-II-Genotypen, deren MHC-II-Moleküle PR3 und MPO präsentieren können, verbunden ist. (34)

ANCA sind nicht nur Biomarker für die AAV, sondern besitzen auch selbst ein pathogenetisches Potenzial. (34) So konnten Xiao et al. in Versuchen mit Mäusen zeigen, dass die Injektion von Anti-MPO Immunglobulin G (IgG) sowohl in Mäusen mit intaktem Immunsystem als auch in Mäusen ohne funktionierende T- und B-Lymphozyten zur Entwicklung einer Pauci-Immunen glomerulären Nekrose und Halbmondbildung führen kann. (51) Die pathogenetische Rolle von PR3 konnte bisher in Mausmodellen nicht bestätigt werden, was jedoch auf eine komplexere Interaktion von ANCA mit PR3 als mit MPO und die erheblichen Unterschiede in Bezug auf PR3 und CD177 in Menschen und Mäusen zurückzuführen ist und keineswegs den pathogenetischen Anteil von PR3 verneinen soll. (52)

Der pathogenetische Mechanismus der ANCA kann laut Nakazawa et al. folgendermaßen zusammengefasst werden: Neutrophile Granulozyten werden bei einer Infektion durch proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin (IL)-1 β aktiviert, was zu einer Expression von PR3 und MPO an der Zelloberfläche führt. ANCA binden an den Antigenen, wodurch es zu einer übermäßigen Aktivierung der Neutrophilen kommt. Daraus folgt eine überschießende Zytokinproduktion und Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies sowie lytischer Enzyme, die das Endothel schädigen. (34)

Trotz zunehmender Evidenz bezüglich der pathogenetischen Rolle von ANCA gibt es einige Details bzw. Gegebenheiten, die noch zu klären sind. So können bei ungefähr 10 % der

AAV-Patient*innen keine Antikörper nachgewiesen werden. Dazu weisen ANCA-negative Patient*innen häufiger eine renal-limitierte Vaskulitis auf und leiden seltener unter systemischen Zeichen. (28) Bei manchen dieser ANCA-negativen Individuen können jedoch mittels hochspezifischer Epitop-Exzisions-/Massenspektrometrie-Ansätzen MPO-ANCA nachgewiesen werden. Der Störfaktor für den serologischen Nachweis scheint in diesen Fällen Ceruloplasmin als ein natürlicher Inhibitor der MPO zu sein. (53) Weiters ist darauf zu achten, dass die ANCA-Titer kein verlässlicher Anhaltspunkt für die Krankheitsaktivität sind. So konnte gezeigt werden, dass bei AAV-Patient*innen ein Anstieg oder Fortbestehen eines hohen ANCA-Titers während der Remission der Krankheit nur in begrenztem Maße gültig ist und Therapieentscheidungen auf Basis dieses Titers mit Vorsicht getroffen werden müssen. (54)

1.6.2 Pathophysiologie

Der pathophysiologische Prozess der AAV ist komplex und spezifische Teilaspekte werden noch immer nicht vollständig verstanden. Voraussetzung für die Initiierung des autoimmunologischen Prozesses ist der Verlust der T- und B-Zell-Toleranz gegenüber einem der beiden Hauptantigene PR3 oder MPO. Der genaue Vorgang des Toleranzverlustes ist unbekannt, wenngleich eine Kombination aus steigendem Alter, genetischen Risikofaktoren, bekannten sowie unbekanntem Umweltfaktoren und Infektionen als Auslöser vermutet wird. (2)

Eine Schlüsselrolle in der AAV-Pathogenese spielt das sogenannte „Neutrophil Priming“. Durch das Priming werden die ANCA-Zielantigene an der Zelloberfläche und in die Umgebung freigesetzt, wodurch ANCA schließlich binden können. (55) Der Prozess des Priming kann auf unterschiedliche Weise passieren. So kann dies durch das Komplementsystem, sowohl durch Toll-like Rezeptoren (TLR) als auch durch Zytokine, insbesondere TNF und IL-18 geschehen. (2) Die Aktivierung über Zytokine kann folgendermaßen erklärt werden: Durch von dendritischen Zellen ausgeschüttetes Tissue Growth Factor (TGF)- β und IL-6 werden autoantigen-spezifische T-Zellen aktiviert und differenzieren zu IL17-produzierenden T-Helfer-Zellen. Das freigesetzte IL-17 regt Makrophagen zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF und IL-1 β an, wodurch das Priming stattfindet. (2, 34) Das Komplementsystem initiiert das Priming der neutrophilen Granulozyten durch Bindung von C5a an den C5a-Rezeptor der Zelloberfläche. Durch die Komplementaktivierung, vermutlich über den alternativen Weg,

werden nicht nur die neutrophilen Granulozyten aktiviert, sondern auch die Retention Neutrophiler in Mikrogefäße und die Antigenerkennung durch T-Zellen gefördert. (2)

Durch den Verlust der Immuntoleranz gegenüber PR3 und MPO kommt es zur Bildung der ANCA, die an geprimte neutrophile Granulozyten binden und diese aktivieren. Zum einen kommt es hierbei zur Bindung der ANCA an die PR3- und MPO-Antigene, zum anderen bindet die Fc-Region der ANCA an den Fc γ -Rezeptor der Neutrophilen, was zu einer besonders starken Aktivierung neutrophiler Granulozyten führt. (56) ANCA-aktivierte neutrophile Granulozyten haften an Gefäßwänden und dringen in diese ein, wobei sie toxische Sauerstoffradikale produzieren, degranulieren und NET ausscheiden, was einen proinflammatorischen Zustand begünstigt. (33, 55) Die Freisetzung von NET, auch bezeichnet als NETose, ist eine Form der Apoptose neutrophiler Granulozyten und trägt zur Schädigung des Endothels bei. (57) Die NET sind aus extrazellulären DNA-Fasern aufgebaut, die mit antimikrobiellen Proteinen, wie MPO, besetzt sind. Die Funktion der NET bleibt auch nach dem Tod der Granulozyten aufrecht. (58) In experimentellen Studien konnte weiters gezeigt werden, dass die aktivierten neutrophilen Granulozyten zur Schädigung und Zerstörung von Endothelzellen führen. (59)

Die Bildung der ANCA ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass bei Patient*innen mit AAV die Aktivität der DNase I im Serum deutlich niedriger als bei gesunden Personen ist. (50) Die Hauptaufgabe der DNase I ist es, die NET wieder abzubauen. Geschieht dies aufgrund einer verringerten Aktivität nicht, persistieren die NET über längere Zeit, was zu einer gestörten Toleranz gegenüber spezifischen Antigenen, insbesondere von MPO und PR3, führt. Dendritische Zellen präsentieren CD4⁺ T-Zellen die Antigene, wodurch die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen über IL-21 angeregt und ANCA produziert werden. Der B-Zell-aktivierende-Faktor (BAFF) ist ebenfalls an der Aktivierung der B-Zellen beteiligt. (34)

Auch Monozyten enthalten die ANCA-Antigene und können durch ANCA aktiviert werden, wodurch es zu einer Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-8 und MCP-1 (Monozytäres Chemoattraktives Protein 1) kommt. IL-8 lockt neutrophile Granulozyten an und kann so zusätzlich die von Neutrophilen verursachte Verletzung verstärken. MCP-1 lockt Monozyten und Makrophagen an und könnte am Übergang der neutrophilen- in eine makrophagen- bzw. monozytenreiche Entzündung inklusive an der Entstehung einer granulomatösen Entzündung beteiligt sein. (33)

Weiters setzen die ANCA-aktivierten neutrophilen Granulozyten selbst Faktoren frei, die den alternativen Komplementweg aktivieren, wodurch C5a erzeugt wird. Durch das freigesetzte C5a werden ankommende Neutrophile geprimt und können so durch ANCA aktiviert werden. (33) Dadurch entsteht ein Circulus vitiosus, indem durch die Anlockung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten wiederum das Komplementsystem aktiviert wird, wodurch im Gegenzug wieder die Neutrophilen angeregt werden. (55)

1.7 Diagnostik und Monitoring

Trotz einer mit den Jahren sowohl qualitativ als auch quantitativ verbesserten Definition der AAV stellt die Diagnosestellung einer AAV für Ärzt*innen, die sich nicht alltäglich mit diesem komplexen Thema beschäftigen, eine große Herausforderung dar. Verschiedene Gesichtspunkte wie histopathologische Kriterien, das klinische Erscheinungsbild sowie die ANCA-Serologie müssen validiert und in diagnostische Überlegungen miteinbezogen werden. So empfehlen die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Guidelines die Behandlung und in diesem Sinne auch Diagnosestellung von AAV-Patient*innen in Zentren mit Expert*innen, die sich tagtäglich mit der AAV beschäftigen und profundes Wissen in der Behandlung der AAV vorweisen können. In diesen Zentren sollen serologische und histologische Tests für eine schnelle Diagnose sowie alle etablierten Behandlungsmöglichkeiten inklusive Plasmapherese (PLEX) und RTX verfügbar und eine Versorgung auf Intensivstationen, auch mittels Hämodialyse im Bedarfsfall, gewährleistet sein. (60)

Laut Solans-Laque et al. betrug die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung einer spanischen Kohorte von 450 AAV-Patient*innen 3 Monate (Interquartile Range (IQR): 2-5), wobei 6 % der Betroffenen über 12 Monate auf ihre Diagnose warten mussten. (61) Diese Verzögerung in der Diagnosestellung ist unter anderem durch oftmalige Fehldiagnosen bedingt. Die unspezifische Krankheitsmanifestation verleitet zu Diagnosen wie Infektionen, Malignitäten oder Depression, besonders in der älteren Bevölkerung. Dass diese Befunde nicht nur klinische Fehldiagnosen an sich, sondern auch Begleiterkrankungen bei AAV sein können, erschwert die adäquate Diagnostik zusätzlich. (2)

1.7.1 Klinisches Erscheinungsbild

Subtypübergreifend präsentiert sich die AAV mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Mattigkeit sowie Arthralgien und Myalgien. Diese unspezifischen und häufig zu Fehldiagnosen verleitenden Zeichen der systemischen

Inflammation, können von Läsionen und Symptomen jeglicher Organe begleitet werden. (2) Der eigentlichen Krankheitsmanifestation gehen oft monatelange Prodromalphasen mit den beschriebenen unspezifischen Allgemeinsymptomen voraus. Zusätzlich kann bei der EGPA häufig eine positive Anamnese für bereits seit Jahren bestehendes Asthma und rezidivierende Sinusitiden erhoben werden. Das spezifische klinische Erscheinungsbild der AAV hängt in erster Linie von dem betroffenen Gefäßbett ab, wobei die Lunge und die Niere am häufigsten involviert sind. (62)

Wie bereits unter Punkt 1.2 beschrieben, ist klinisch die Unterteilung in GPA, MPA und EGPA am geläufigsten. Obwohl bei einem Großteil der AAV-Patient*innen mit PR3-ANCA die Diagnose GPA und mit MPO-ANCA die Diagnose MPA gestellt wird, gibt es einen Anteil von Patient*innen, bei denen klinische und serologische Muster gemäß dieser Unterteilung nicht übereinstimmen. Insofern zeigt auch eine anhand der ANCA-Serologie orientierte Gliederung in PR3-positive und MPO-positive AAV erwiesene Vorteile. (2, 16, 17) Relevante Unterschiede in klinischen Charakteristika gemäß der beiden Klassifizierungsansätze, exemplarisch der Studie von Deshayes et al. (63) entnommen, sind in Tabelle 2 festgehalten.

Tabelle 2: Klinische Unterschiede zwischen GPA und MPA, PR3- und MPO-positiver AAV, kopiert und modifiziert nach Deshayes et al. (63)

Merkmal	GPA	MPA	PR3	MPO
Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)	61	64	61	63
Männliches Geschlecht (%)	50	64	54	57
Renale Beteiligung (%)	64	89	66	84
Pulmonale Beteiligung (%)	78	61	72	70
HNO-Beteiligung (%)	74	9	66	29
Rückfälle (%)	50	18	44	30
Todesfälle (%)	18	21	24	13

Als signifikantes Ergebnis von Deshayes et al. ist eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall bei GPA als bei MPA hervorzuheben. Keines der beiden Systeme konnte signifikant das Auftreten von Todesfällen voraussagen. (63) Im Gegensatz dazu konnten Lionaki et al. die ANCA-Spezifität als starken Prädiktor für einen Rückfall evaluieren, mit einem fast doppelt so hohen Rückfallsrisiko bei PR3-positiven Patient*innen. (11) Diese in der Literatur auch vorherrschende Meinung wird von Schirmer et al. bestätigt, mit dem Zusatz, dass GPA-Patient*innen im Vergleich zu MPA-

Patient*innen aufgrund des hohen Anteils von Lungenfibrosen in der MPA-Population eine höhere Überlebensrat aufweisen. (12)

1.7.2 Organbeteiligung

Bei der AAV können verschiedenste Organe von der Erkrankung mitbetroffen sein, wobei sich Häufigkeit und Art der beteiligten Organe je nach Subtyp unterscheiden. Bei der GPA sind mit jeweils 90 % die Lunge sowie der HNO-Trakt am häufigsten, die Nieren mit 80 % am zweithäufigsten und das Muskuloskelettale System mit 60 % am dritthäufigsten von der AAV mitbetroffen. Bei der MPA steht mit 90 % eine renale Beteiligung im Vordergrund, gefolgt von einer Beteiligung des Muskuloskelettalen Systems mit 60 % und einer Beteiligung der Lunge und des Gastrointestinaltrakts mit jeweils 50 %. Die EGPA tritt in jeweils 70 % der Fälle mit einer pulmonalen oder neurologischen Beteiligung auf. Auf Platz zwei und drei finden sich bei diesem Subtyp mit 60 % eine Hautbeteiligung und mit jeweils 50 % eine Beteiligung des HNO-Trakts, des Muskuloskelettalen Systems und des Gastrointestinaltrakts. (64)

Die potenziellen Organmanifestationen zeigen sich klinisch folgendermaßen:

- Augen: Granulomatöse orbitale/ retroorbitale Gewächse, retinale Vaskulitis, Neuritis nervi optici;
- HNO-Trakt: Sinusitis, Laryngitis, chronische Rhinitis, Taubheit, Epistaxis;
- Pulmonal: Fibrose, Alveolarblutungen mit Husten, Hämoptysen, Kurzatmigkeit, Hypoxämie;
- Renal: RPGN mit Hämaturie, Proteinurie, erhöhtes Serumkreatinin, Hypertonie;
- Dermal: Petechien, Purpura;
- Neurologisch: Mononeuritis multiplex, Meningitis, zerebrale Vaskulitis, periphere sensorische Neuropathien;

Seltenere Manifestation der AAV finden sich im Herzen als Myokarditis oder im Gastrointestinaltrakt mit einer Enteritis sowie Kolitis. (2, 62)

1.7.2.1 Nierenbeteiligung

Eine Beteiligung der Nieren findet sich in 90 % bis 100 % der Fälle bei MPA, in 50 % bis 80 % bei GPA und vergleichsweise selten bei EGPA. (4) Die renale Beteiligung manifestiert

sich in Form einer GN, die zur Entwicklung einer CKD führen und sequenziell unter Einwirkung verschiedener Faktoren zur ESKD fortschreiten kann. 20 % bis 25 % der AAV-Patient*innen erreichen innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung das Stadium der ESKD. (65)

Die renale Beteiligung spielt nicht nur aufgrund einer verminderten Lebensqualität, sondern auch wegen einer dadurch bedingten schlechteren Prognose in der AAV-Population eine essenzielle Rolle. So haben GPA-Patient*innen mit Nierenbeteiligung eine schlechtere Überlebensrate. (66) Damit einhergehend geht die Erkenntnis von Flossmann et al., dass eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 15 ml/min (und somit ESKD) ein negativer prognostischer Faktor für das Überleben ist. (3) Weiters gelten eine niedrigere eGFR und renale Beteiligung als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei AAV. (67, 68)

1.7.2.1.1 Glomerulonephritis

Das histologische Äquivalent zur Nierenbeteiligung bildet eine Pauci-Immune nekrotisierende GN mit Halbmondbildung (Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis (NCGN)), die klinisch als RPGN bezeichnet wird. (60) Histologisch kennzeichnend sind glomeruläre Schlingennekrosen sowie eine Halbmondbildung, die durch eine extrakapilläre Proliferation von Epithelzellen der Bowman-Kapsel bedingt wird. (69)

Pathogenetisch kann der Prozess der RPGN als eine durch die AAV bedingte Schädigung glomerulärer Kapillaren mit einer Verletzung und folglich erhöhten Permeabilität der glomerulären Basalmembran beschrieben werden. Inflammatorische Zellen, Fibrin und Fibronectin treten in den Raum zwischen viszeralem und parietalem Blatt der Bowman-Kapsel aus. Durch eine massive Proliferation von aktivierten glomerulären parietalen Epithelzellen und aktivierten Podozyten entstehen die charakteristischen Halbmonde sowie Läsionen an der Bowman-Kapsel, wodurch es zum Eintritt von Makrophagen und Fibrin in den Bowman-Raum und zu einer Kompression des glomerulären Bündels kommt. In der Folge kommt es schließlich zu einer Obstruktion des tubulären Pols durch die proliferierenden Zellen und zu einer Blockade des Urinabflusses, wodurch das gesamte Nephron zugrunde geht und in einen irreversiblen Nierenfunktionsverlust mündet. (70-72)

Die Ursachen der GN mit Halbmondbildung respektive RPGN lassen sich in drei Hauptkategorien unterteilen (69, 70, 73):

- Typ 1 (10 %): Anti-glomeruläre Basalmembran(GBM)-Erkrankung mit (Goodpasture-Syndrom) oder ohne Lungenbeteiligung:
Lineare Ablagerungen von IgG, die gegen die nicht-kollagene Domäne der Alpha-3 Kette des Typ IV-Kollagens gerichtet sind, können in der glomerulären Basalmembran und den pulmonalen Alveolen nachgewiesen werden. In 10 % bis 38 % der Fälle sind MPO-ANCA oder seltener auch PR3-ANCA zu finden.
- Typ 2 (10 %-15 %): Immunkomplex-GN:
Krankheiten, die zur Entwicklung einer Typ 2 RPGN führen können, sind unter anderem die Lupus Nephritis, post-infektiöse GN, IgA-Nephritis oder Purpura-Schönlein-Henoch. Dabei kommt es zu granulären Ablagerungen von Immunglobulinen.
- Typ 3 (60 %-80 %): Pauci-Immune GN bzw. AAV:
Dieser Subtyp ist durch das Fehlen von Immunkomplexablagerungen charakterisiert. Zumeist finden sich zirkulierende ANCA und Zeichen systemischer Vaskulitis.

Klinisch präsentiert sich die GN als RPGN mit nephritischem Syndrom. Mikroskopische Hämaturie, dysmorphe Erythrozyten sowie eine mäßiggradige Proteinurie (< 3 g/d) sind häufig festzustellende Befunde. (60) Zumeist kommt es im Verlauf einer AAV respektive NCGN zu einem innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen auftretenden Abfall der GFR bis hin zum Nierenversagen und ESKD. (69) Die Diagnose einer RPGN wird klinisch durch eine rapide Abnahme der eGFR um mindestens 50 % über einen kurzen Zeitraum, der mit wenigen Tagen bis zu 3 Monaten definiert ist, gestellt. (74) Als Goldstandard für die Diagnosestellung gilt jedoch die Nierenbiopsie. (75)

Auf Basis der Ausdehnung und Charakteristik der renalen Läsionen haben Berden et al. eine histopathologische Klassifikation der GN bei AAV entwickelt, wobei ein Zusammenhang zwischen vorherrschender Läsion und klinischem Outcome besteht. Unterschieden wird hierbei zwischen „fokal“, „halbmondförmig“, „sklerotisch“ und „gemischt“, basierend auf dem überwiegenden Vorhandensein von normalen Glomeruli, zellulären Halbmonden bzw. global sklerotischen Glomeruli. Sollte kein glomeruläres Merkmal dominant sein, greift die Klassifikation „gemischt“. Biopsate aus der fokalen Kategorie enthalten $\geq 50\%$ normale Glomeruli, aus der halbmondförmigen Kategorie $\geq 50\%$ Glomeruli mit zellulären Halbmonden und Biopsien der sklerotischen Kategorie $\geq 50\%$ Glomeruli mit globaler Sklerose. Die prognostische Aussagekraft dieser Klassifikation kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Das renale Outcome in den Klassen „fokal“ und

„halbmondförmig“ ist günstig, in der Klasse „gemischt“ intermediär. Wird jedoch eine sklerotische GN diagnostiziert, haben diese Patient*innen das höchste Risiko, eine adäquate Nierenfunktion nicht wiederzuerlangen, einhergehend mit einem höheren Risiko, innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zu versterben. (75)

Da die Anwendung des von Berden et al. entwickelten Klassifikationssystems die Prädiktion des (renalen) Outcomes nicht signifikant verbesserte, schlugen Brix. et al einen neuen klinisch-pathologischen Ansatz in der Klassifizierung der GN bei AAV vor, den sogenannten ANCA Renal Risk Score. Zusätzlich zur Abschätzung des renalen Outcomes sollen mithilfe dieses Systems Subgruppen mit unterschiedlichem Risiko für eine ESKD definiert werden. So werden der Anteil normaler Glomeruli, der Anteil tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose sowie die eGFR zum Zeitpunkt der Diagnose beurteilt und gehen mit unterschiedlich vielen Punkten in die Gesamtpunktzahl ein. Ausgehend von dieser wird zwischen drei Gruppen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko (für eine ESKD) unterschieden. Hervorzuheben ist, dass ein größerer Anteil normaler Glomeruli mit einem günstigen renalen Outcome assoziiert war. (76, 77)

1.7.2.1.2 ESKD

Die ESKD ist die finale, irreversible Form der CKD, die ohne Dialyse oder Nierentransplantation zum Tod führt. Gemäß KDIGO ist sie als CKD G5 definiert, mit einer eGFR von weniger als 15 ml/min/1,73 m². (60)

Lionaki et al. konnten in einer großen Studie mit 523 AAV-Patient*innen das Auftreten einer ESKD bei 26 % der Patient*innen über einen medianen Zeitraum von 34 Monaten nachweisen. (78) Diese Ergebnisse fanden sich auch in einer Studie von Booth et al. wieder, in der bei 28 % der inkludierten AAV-Patient*innen über einen Zeitraum von 5 Jahren eine ESKD auftrat. (79) Dies bestätigend dokumentierte eine schwedische Studie mit 183 AAV-Patient*innen das Auftreten einer ESKD bei 20 % der inkludierten Patient*innen über einen medianen Zeitraum von 4,6 Jahren. Zusätzlich dazu zeigte sich in der schwedischen Population ein dreifach höheres Risiko für MPO-positive AAV eine ESKD zu entwickeln. (80)

1.7.2.2 Pulmonale Beteiligung

Eine Beteiligung der Lunge kommt bei GPA in 60 % bis 80 %, bei MPA in 20 % bis 60 % der Patient*innen und bei EGPA in ANCA-positiven Individuen in 34 % bis 56 % und in ANCA-negativen Individuen in 60 % bis 76 % vor. (4)

Bei der pulmonalen Beteiligung in der AAV-Population kann zwischen fünf Hauptformen unterschieden werden, deren Häufigkeit abhängig vom jeweiligen Subtyp ist: Nekrotisierende granulomatöse Entzündung, tracheobronchiale Entzündung, pulmonale Kapillaritis, die sich als diffuse Alveolarblutung manifestiert, interstitielle Lungenerkrankung und Asthma. Während bei GPA vor allem granulomatöse und tracheobronchiale Entzündungen zu finden sind, zeigen sich bei MPA-Patient*innen primär eine interstitielle Lungenerkrankung und tracheobronchiale Beteiligung. Die charakteristische pulmonale Manifestation der EGPA stellt das Asthma dar, an dem bis zu 95 % der Patient*innen leiden. (81)

Klinische Symptome sind vielfältig und erstrecken sich von Husten und Bluthusten über Thoraxschmerzen bis hin zur Dyspnoe. Aufgrund der geringen Spezifität der auftretenden Symptome und der Fülle möglicher Diagnosen wird die Durchführung einer Bildgebung in Form eines Thorax-Röntgens oder einer CT empfohlen. Auch die Gewinnung von transbronchialen oder chirurgischen Biopsien kann dabei helfen, Differentialdiagnosen auszuschließen. (81)

1.7.3 ANCA

ANCA spielen in der AAV, wie der Name bereits impliziert, eine essenzielle Rolle. Sie wurden erstmals 1982 von Davies et al. entdeckt, die bei acht Patient*innen, die sich mit allgemeinen sowie renalen Symptomen präsentierten und in denen histologisch eine segmentale, nekrotisierende GN nachgewiesen wurde, einen Serumfaktor, der das Zytoplasma neutrophiler Granulozyten in der IIF anfärbte, beschrieben. (82) Trotz ihres charakteristischen Vorkommens in der AAV sind ANCA auch bei anderen immunologisch vermittelten Erkrankungen, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (83) oder Autoimmunhepatitis und primär sklerosierender Cholangitis zu finden. (84)

1.7.3.1 Terminologie und Antigene

Die traditionelle Terminologie der c-ANCA und p-ANCA bezieht sich auf das entstehende Muster in der IIF. Während c-ANCA zu einem diffusen zytoplasmatischen Muster in

neutrophilen Granulozyten führen, sind p-ANCA durch eine perinukleäre Anfärbung charakterisiert. (85) Das häufigste Zielantigen der c-ANCA bildet die Serin-Protease Proteinase 3 (PR3) und der p-ANCA die Myeloperoxidase (MPO). (86) Die PR3 ist ein Teil der Trypsin-Familie der Serin-Proteasen, wird als Preproenzym aufgebaut und schließlich in seiner reifen Form in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten gelagert. (87) Neben seiner Rolle als Antigen von ANCA in den AAV erfüllt die PR3 noch viele andere Funktionen. Darunter fallen unter anderem die Plättchenaktivierung, Spaltung inflammatorischer Mediatoren, Degradation extrazellulärer Matrix oder auch bakterizide Eigenschaften. Somit ist die PR3 ein essenzieller Bestandteil der intrazellulären Pathogendestruktion. (88) Die MPO ist ebenfalls primär in azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten zu finden und hat eine wichtige Rolle im intrazellulären mikrobiziden System inne. (48)

1.7.3.2 ANCA-Nachweis

Das 1999 publizierte „International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies“ sprach sich für eine zweiteilige ANCA-Testung bei mutmaßlichen AAV-Patient*innen aus. So sollte bei Patient*innen bei denen eine AAV vermutet wird, zuerst ein ANCA-Nachweis mittels IIF aus peripheren Leukozyten erfolgen und bei positivem Ergebnis der IIF anschließend ein ELISA spezifisch für PR3 und MPO durchgeführt werden. (89) Die revidierte Form von 2017 relativierte diese Äußerungen insofern, als sie sich aufgrund der steigenden globalen Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen ELISAs für eine Verwendung dieser als primäre Screeningmethode aussprach, womit die IIF nicht mehr als obligat angesehen wird. (90)

Bei der traditionellen Methode der IIF werden Patientensera mit Ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten gesunder Spender inkubiert. Sind ANCA im Serum der Patient*innen vorhanden, kommt es zur Bindung der Antikörper an die neutrophilen Granulozyten. Wie das Wort „indirekt“ bereits impliziert, werden sekundäre, gegen ANCA gerichtete, fluoreszierende Anti-Human-IgG-Antikörper benötigt, um die gebundenen ANCA unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar zu machen. Je nachdem, ob die ANCA eher ein zytoplasmatisches oder perinukleäres Muster aufweisen, werden sie als c-ANCA oder p-ANCA klassifiziert. Im Kontext der AAV sind p-ANCA vorwiegend mit PR3 und c-ANCA mit MPO assoziiert. (2)

Die Methode der IIF ist semiquantitativ und muss von geschulten Anwender*innen durchgeführt werden. Bedingt durch den hohen Anteil manueller Arbeitsschritte sowie Intra- und Inter-Labor Variabilität, hat sie jedoch durchaus ihre Nachteile. Ansätze für das IIF-System mit automatisierter Mustererkennung wurden in verschiedenen Studien evaluiert und könnten in Zukunft die Genauigkeit erhöhen sowie eine Erweiterung des Anwendungsbereichs der IIF bedeuten. (87)

Mit der Weiterentwicklung der antigen-spezifischen Methode des ELISA hat sich in den letzten Jahren nicht nur eine ergänzende, sondern auch eine alternative Methode zur IIF etabliert. Inzwischen gibt es drei Generationen von ELISAs, die sich primär in den verwendeten Immobilisations-Techniken unterscheiden. (87)

Bei dem ELISA erster Generation handelt es sich um ein direktes ELISA, deren Grundprinzip darauf basiert, dass Antigene (z.B. die zytoplasmatische Alpha-Fraktion neutrophiler Granulozyten) an einer festen Oberfläche adsorbiert bzw. immobilisiert und durch einen enzymgekoppelten Antikörper detektiert werden. Als Enzym kann zum Beispiel alkalische Phosphatase verwendet werden, die bei positiver Reaktion zu einem gelben Farbumschlag führt. Durch Zugabe des Enzym-Substrates kann durch Färbung ein positives Signal erzeugt werden. (91, 92) Die Sensibilität dieses Testverfahrens war jedoch eingeschränkt, da die Immobilisation durch Adsorption zu einer vermehrten Verformung von Epitopen führte. Weiters hatte diese Methode auch nicht korrelierende Ergebnisse von IIF und ELISA zur Folge. (87)

Die zweite Generation mit so genannter „Capture-ELISA“ führte zu einem Anstieg der Sensitivität, da hier die Bindung bzw. Immobilisation der Antigene an die solide Phase durch spezifische Antikörper passierte und somit die Epitope geschont wurden. (93) Die dritte Generation des höchst sensitiven und spezifischen „Anchor-ELISA“ machte sich Anker-Moleküle zur Bindung der Antigene an die solide Phase zunutze, durch welche die Zugänglichkeit der Epitopen nochmals verbessert wurde. Hellmich et al. stellten einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Generationen von ELISA bezüglich der Sensitivität einer GPA-Diagnose an: Während das direkte ELISA eine Sensitivität von 60 % und die „Capture-ELISA“ eine Sensitivität von 72 % aufwiesen, war das „Anchor-ELISA“ mit 96 % klar im Vorteil. Die Methode der IIF wurde in diesem Setting ebenfalls evaluiert und reihte sich mit 92 % hinter dem „Anchor-ELISA“ ein. Durch diese Ablösung der IIF durch das „Anchor-ELISA“ als sensitivste Methode ist unter anderem der neue Ansatz einer

alleinigen Detektion von ANCAs mittels ELISA und Wegfall der obligaten IIF zu erklären. (94)

1.7.4 Birmingham Vasculitis Activity Score

Zur Bewertung der Aktivität der AAV steht der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) als validiertes Tool zur Verfügung. Mithilfe des BVAS ist es möglich zwischen Vaskulitis und anderen Erkrankungen, aktiver Erkrankung und Schädigung sowie zwischen aktiver Erkrankung, persistierender Erkrankung und Remission zu unterscheiden. Zu betonen ist, dass der BVAS primär zum Einsatz in klinischen Studien bei systemischen Vaskulitiden gedacht ist, aber durchaus auch seinen Nutzen in der klinischen Praxis haben kann. (95)

Der BVAS umfasst insgesamt zehn Kategorien, wobei sich eine auf Allgemeinsymptome und acht auf das betroffene System (kutan, muköse Membranen/Augen, HNO, Brust, kardiovaskulär, abdominal, renal, neural) beziehen. Die zehnte Kategorie wird offengelassen und ist vom Untersucher zu bestimmen. Wie bereits erwähnt, wird der BVAS hauptsächlich in der klinischen Forschung zur Evaluierung von Krankheitsaktivität, Remission und Therapieansprechen verwendet. Nur die Aspekte bzw. Kategorien werden erfasst, in denen in den letzten vier Wochen neue Symptome aufgetreten sind oder sich bestehende Symptome verschlechtert haben. Remission wird dabei durch einen BVAS von 0 und aktive Erkrankung durch einen $BVAS \geq 1$ definiert. (2)

Neue Studienergebnisse von Bai et al. zeigen, dass im Kontext von Komorbiditäten bzw. kardiovaskulären Erkrankungen bei AAV der BVAS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität sein kann. (68) Weiters stellt ein erhöhter BVAS einen negativen prognostischen Faktor für das Überleben dar. (3)

1.7.5 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, stellt die Diagnosestellung einer AAV aufgrund der unspezifischen Symptome und Fülle an möglichen Differentialdiagnosen eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Deshalb finden sich in den KDIGO-Guidelines Empfehlungen, welche die Diagnose einer AAV erleichtern sollen. (60)

Die Diagnose der AAV beruht auf einer kombinierten Interpretation von klinischen Befunden, Ergebnissen von Bildgebung und Labortests. Eine ANCA-Testung mit hoch-

spezifischen und hoch-sensitiven Immunoassays, in erster Linie ELISA der dritten Generation, und eine Biopsie betroffener Organe, vor allem der Niere, ist ebenfalls Teil des diagnostischen Prozederes. Vor allem die Biopsie hat im Kontext sowohl der primären Diagnose als auch der rekurrenten Erkrankung eine zentrale Rolle inne. Hinzuweisen ist hier jedoch auf die Empfehlung der Guidelines, bei Patient*innen mit einer AAV-kompatiblen klinischen Präsentation, positiver ANCA-Testung sowie rapide sich verschlechterndem Zustand die Therapie nicht durch diagnostische Maßnahmen wie eine Nierenbiopsie weiter zu verzögern. So wird in diesem Fall empfohlen, sofort mit der immunsuppressiven Therapie zu beginnen und die Nierenbiopsie im weiteren Verlauf so bald wie möglich durchzuführen. (60)

Hinsichtlich der ANCA-Testung ist jedoch zu beachten, dass sowohl PR3 als auch MPO-ANCA bei verschiedenen Erkrankungen, die eine AAV imitieren, positiv sein können. Darunter fallen unter anderem die rheumatoide Arthritis, andere Vaskulitiden oder Malignome. Höhere ANCA-Werte sowie mehr involvierte Systeme können helfen, die Diagnose einer AAV zu stellen und Differentialdiagnosen zu verwerfen. Dabei hat eine Studie einen ANCA-Wert ≥ 4 -fach des oberen Grenzwertes als angemessenen Cut-off festgestellt, um zwischen AAV und anderen Diagnosen zu differenzieren. (96)

Eine AAV sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein inflammatorischer Zustand besteht, der keiner spezifischen Krankheit zugeordnet werden kann und sich dieser trotz antibiotischer Medikation nicht bessert. Spezifischer sollte bei Patient*innen mit chronisch destruktiven Erkrankungen der oberen Atemwege, Lungenknötchen, entzündlichen Nieren- und Lungenerkrankungen, RPGN, kutaner Vaskulitis mit systemischer Erkrankung, Mononeuritis multiplex, subglottischer Stenose der Trachea sowie retroorbitalen Massen eine ANCA-Testung erfolgen. Eine Verzögerung der Diagnosestellung sollte aufgrund einer möglichen fortschreitenden Organschädigung vermieden werden. (97)

1.8 Therapie

Die Therapie der AAV gliedert sich in eine Remissionsinduktion und Remissionserhaltung und wird individuell an das Stadium und den Schweregrad der Erkrankung angepasst. Die drei bis sechs Monate andauernde Remissionsinduktion zielt auf eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität ab, während sich die Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 18 Monaten erstreckt und darauf fokussiert ist, die Remission aufrechtzuerhalten. Durch eine stadienangepasste immunsuppressive Therapie und die Entwicklung von Medikamenten mit

geringer Toxizität, hat sich die Prognose der AAV-Patient*innen über die letzten Jahrzehnte deutlich verbessert. (98)

1.8.1 Remissionsinduktion

Um einen eventuellen Organschaden möglichst gering zu halten, sollte bei Verdacht einer AAV schnellstmöglich die Therapie eingeleitet und nicht durch diagnosesichernde Maßnahmen wie Biopsien verzögert werden. (60) Weiters sollten bestehende Infektionen bzw. Infektionsrisiken wie chronische Virusinfekte, Immunschwäche, Diabetes mellitus, Osteoporose oder auch psychiatrische Erkrankungen evaluiert werden, um therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen bestmöglich entgegenwirken und diese verhindern zu können. (2)

Standardmäßig wird zur Remissionsinduktion bei einer neu aufgetretenen, lebensbedrohlichen oder organbedrohenden AAV eine Kombination aus Glukokortikoiden mit RTX oder CYC verordnet, wobei in Sonderfällen auch eine PLEX oder die Anwendung von Mycophenolat-Mofetil (MMF) erwogen werden kann. (60) MMF kann hierbei primär bei Patient*innen mit nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen, mit Ausnahme von Patient*innen mit rasch fortschreitender Nierenerkrankung, eine Alternative zu CYC für die MPO-ANCA-Subgruppe darstellen. Eine PLEX sollte im Kontext einer RPGN mit Serumkreatininwerten $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ erfolgen. (9, 60)

1.8.1.1 Glukokortikoide

Obwohl Glukokortikoide standardmäßiger Bestandteil in der Induktionstherapie der AAV sind und ihr Einsatz in unterschiedlichen Leitlinien empfohlen wird, sind sie doch für die meisten therapieassoziierten Nebenwirkungen und damit einhergehend für einen Großteil des Widerwillens der AAV-Patient*innen gegenüber der Therapie verantwortlich. (9) So scheint die Häufigkeit bzw. das Risiko Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen dosisabhängig zu sein. (99) In diesem Zusammenhang senken niedrigere Glukokortikoiddosen auch das Risiko schwerer Infektionen. Die empfohlene Dosierung bei schweren Erkrankungen beträgt 1 mg/kg Prednisolon als Bolus (2), gefolgt von einem anhand der PEXIVAS Studie orientierten raschen Ausschleichen des Medikaments. Die Studie konnte zeigen, dass eine Reduktion der Glukokortikoiddosis bezüglich Mortalität und ESKD keine Nachteile gegenüber den Standardprotokollen bedeutet und die verringerte Dosierung gleichermaßen effektiv ist. (100) Mit dieser Feststellung übereinstimmend kam auch die LOVAS Studie zu dem Ergebnis, dass bei Patient*innen mit neu diagnostizierter

AAV eine reduzierte Glukokortikoiddosis (in Kombination mit Rituximab) gegenüber einer hochdosierten Glukokortikoiddosis (in Kombination mit Rituximab) in Bezug auf eine Remissionsinduktion nach 6 Monaten nicht unterlegen war. (101) Hinsichtlich der Dosierung von Glukokortikoiden in mildereren AAV-Fällen gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen, wobei hier die Verwendung niedriger Dosierungen sinnvoll erscheint. (2) Eine Dosisreduzierung der Glukokortikoide durch eine kombinierte Verwendung mit CYC oder RTX ist grundsätzlich bei allen AAV-Patient*innen anzustreben, mit besonderem Augenmerk auf Patient*innen, die ein erhöhtes Risiko für Glukokortikoid-Toxizität haben. (60)

1.8.1.2 CYC vs. RTX

CYC und RTX stellen die Standardmedikation der Remissionsinduktion dar, wobei letzteres in vulnerablen Patientengruppen präferiert wird. Eine AAV bei Kindern, Jugendlichen, prämenopausalen Frauen sowie bei Männern mit Kinderwunsch und gebrechlichen alten Patient*innen stellt eine Indikation für RTX dar. Auch bei Vorliegen einer rezidivierenden oder PR3-positiven AAV ist RTX Therapie der ersten Wahl. (60) Die Induktionstherapie mit RTX gegenüber CYC bei AAV wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien evaluiert. Sowohl in der RAVE- als auch in der RITUXIVAS-Studie erhielten die Patient*innen zuerst hochdosierte Glukokortikoide mit anschließender Dosisreduktion. RTX wurde in einer Dosierung von 375 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich über insgesamt vier Wochen infundiert. Beide Studien konnten zeigen, dass RTX gegenüber CYC nicht unterlegen war. (102, 103)

Da RTX teurer und im globalen Kontext nicht überall verfügbar ist, kommt es durchaus noch zum Einsatz von CYC in der Induktionstherapie. Weiters findet sich in den 2021 KDIGO-Guidelines die Empfehlung, bei Patient*innen mit einer stark reduzierten oder schnell abnehmenden eGFR eine Kombination aus CYC und Glukokortikoiden in der Induktionstherapie zu verwenden. (60) Die Gabe von CYC kann täglich oral oder intermittierend intravenös erfolgen. (2) Die CYCLOPS-Studie konnte zeigen, dass über die intravenöse Gabe nur die Hälfte der kumulativen CYC-Dosis im Vergleich zur oralen Gabe dem Organismus zugeführt wird, weshalb die intravenöse Gabe zumeist bevorzugt wird. (104) Jedoch ist hier zu beachten, dass durch die Notwendigkeit einer intravenösen Gabe auch dementsprechende Zugangsmöglichkeiten zur medizinischen Versorgung gegeben sein müssen, weshalb es durchaus noch zur Anwendung oralen CYCs kommt. (60)

1.8.1.3 Alternative Induktionsmöglichkeiten

AAV-Patient*innen, die sich mit einer mildereren Ausprägung der Krankheit präsentieren und bei denen keine Anzeichen einer drohenden Organschädigung bestehen, können auch mit einer Kombination aus Glukokortikoiden und MMF oder Methotrexat (MTX) behandelt werden. Dabei ist zu beachten, dass Yates et al. in den EULAR-Kriterien klare Einschränkungen der Gabe von MMF formuliert haben: Eine Beteiligung der Meningen, des Mensenteriums oder des Herzens sowie eine akut auftretende Mononeuritis multiplex, pulmonale Blutungen sowie retroorbitale Massen stellen eine Kontraindikation dar. (9) Die NORAM- (MTX) und MYCYC-Studie (MMF) zeigten, dass die Verwendung von MTX und MMF gegenüber CYC in der Induktionstherapie gleichwertig ist, jedoch eine höhere Rückfallrate aufweist. (105, 106)

1.8.1.4 Avacopan

Avacopan als oraler C5a-Rezeptor-Antagonist könnte zukünftig eine Erweiterung der Induktionstherapie bei AAV bedeuten. Jayne et al. zeigten in einer Phase II randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (CLEAR), dass Avacopan gegenüber Glukokortikoiden nicht unterlegen war und keine erhöhte Gefahr für unerwünschte schwere Nebenwirkungen darstellt. (107) Diese Ergebnisse wurden in der Phase III ADVOCATE-Studie bestätigt, welche weiters die Nicht-Unterlegenheit von Avacopan gegenüber Glukokortikoiden belegte und zusätzlich noch einen Vorteil von Avacopan bezüglich einer anhaltenden Remission nach einem Jahr fand. (108) Avacopan wurde von der FDA mittlerweile als Zusatztherapie zu Immunsuppressiva und Kortikosteroiden bei AAV zugelassen. (109)

1.8.1.5 PLEX

Eine PLEX sollte nicht standardmäßig Teil der AAV-Therapie sein, kann jedoch in spezifischen Situationen einen Nutzen darstellen. So empfehlen die KDIGO-Guidelines die Erwägung eines Plasmaaustausches bei AAV-Patient*innen mit einem Serumkreatinin $> 500 \mu\text{mol/l}$ und der Notwendigkeit einer Dialyse oder mit rapide steigendem Kreatinin sowie in Patient*innen mit alveolären Blutungen, die unter Hypoxämie leiden. (60) Die 2022 aktualisierten EULAR-Empfehlungen, schlagen hingegen einen Einsatz der PLEX bei GPA- und MPA-Patient*innen mit einem Serumkreatinin $> 300 \mu\text{mol/L}$ aufgrund einer aktiven Vaskulitis vor. (110) Zu beachten ist, dass die bisher größte Studie bezüglich des Einsatzes von PLEX (PEXIVAS) nicht nachweisen konnte, dass ein Plasmaaustausch bei

Patient*innen mit einer eGFR < 50 ml/min/1,73m² die Zeit bis zum Auftreten einer ESKD oder den Tod verzögern kann. (100) Weiterführende Studien sind notwendig, um den Nutzen bzw. die Rolle der PLEX in der Induktionstherapie besser zu verstehen.

1.8.2 Remissionserhaltung

Die Remissionserhaltung zielt primär darauf ab, Rückfälle zu vermeiden und die Patient*innen in Remission zu halten, wobei zusätzlich der Fokus auf eine Reduktion bzw. Minimierung des Risikos für Komorbiditäten sowie Medikamententoxizität gelegt wird. (2) Um die Remission aufrecht zu erhalten, kommt meist eine Kombination aus niedrig-dosierten Glukokortikoiden mit RTX oder Azathioprin (AZA) zur Anwendung. (60)

Lange Zeit wurde CYC als Standard in der Erhaltungstherapie eingesetzt. (111) Doch die damit verbundene Langzeit-Toxizität, insbesondere die Urotoxizität, führte zur Entwicklung neuer Empfehlungen. (112, 113) Heute ist die Auswahl der Medikamente in der Remissionserhaltung von den verwendeten Stoffen in der Induktion abhängig. So sollten bei einer Induktion mit CYC entweder AZA in Kombination mit einem niedrig dosierten Glukokortikoid oder RTX ohne simultane Gabe eines Glukokortikoids in der Remissionserhaltung verabreicht werden. Wurde primär RTX zur Induktion verwendet, sollte auch in der Erhaltungstherapie ein immunsuppressives Pharmakon verwendet werden, wobei es sich dabei auch um RTX selbst handeln kann. (60) Diese Empfehlung basiert auf Erkenntnissen der RITAZAREM-Studie, nach der eine Erhaltungstherapie mit RTX, nach Induktion mit demselben, im Vergleich zu AZA, zu weniger Rückfällen führte. (114) Langzeitbeobachtungen der RITAZAREM-Studie konnten die Rolle von RTX als Standard-Erhaltungstherapie bestätigen, wenngleich trotz eines höher dosierten RTX-Schemas unter der Behandlung Rückfälle auftraten und das Risiko für Rückfälle nach Absetzen von RTX erhöht war. (115) Auch bei einer Induktion mit CYC konnte gezeigt werden, dass RTX im Vergleich zu AZA in der Erhaltungstherapie die Rückfallrate reduziert (MAINRITSAN). (116)

Sowohl die KDIGO als auch die EULAR-Organisationen präferieren eine Verwendung von RTX in der Erhaltungstherapie. (60, 110) In den KDIGO-Guidelines wird dies mit einer geringeren Rate an schweren Rückfällen bei der Verwendung von RTX begründet. (60) Die bevorzugte Verwendung von RTX anstatt von AZA stellt im 2022 veröffentlichten Update der EULAR-Empfehlungen eine Neuerung gegenüber den 2016 publizierten Empfehlungen, die eine Erhaltungstherapie mit AZA favorisieren, dar. (9, 110) Diese Änderung wird durch

die übereinstimmenden Ergebnissen zweier qualitativ hochwertiger, randomisiert kontrollierter Studien, die eine höhere Wirksamkeit von RTX im Vergleich zu AZA bestätigen, und in weiteren neueren prospektiven Studien begründet. (116, 117) Nichtsdestotrotz sind laut EULAR-Empfehlungen AZA und MTX situationsabhängig als Alternative zu RTX in der Erhaltungstherapie zu erwägen. Während die EULAR-Empfehlungen standardmäßig die Verwendung von RTX für 24 bis 48 Monate mit einer individuell längeren Therapiedauer vorsehen (110), geben die KDIGO-Guidelines keine festgesetzte Zeitspanne für die Erhaltungstherapie an, sondern empfehlen, individuell je nach Rückfallrisiko eine Dauer zwischen 18 Monaten und 4 Jahren zu wählen. (60)

Die Dosierung von RTX in der Erhaltungstherapie variiert je nach gewähltem Protokoll zwischen 500 mg (MAINRITSAN-Schema-) und 1000 mg (RITAZAREM-Schema)-Infusionen. Die Gabe wiederholt sich bei 500 mg alle 6 Monate, bei 1000 mg alle 4 Monate. Grundsätzlich kann RTX nach diesem festen Schema oder auch am Auftreten von CD19+ B-Zellen oder ANCA-Level orientiert dosiert werden, was jedoch kontroverser betrachtet wird. (60) MAINRITSAN 2 zeigte, dass bei Orientierung der Dosierung anhand der Biomarker weniger oft RTX verabreicht werden musste, es aber häufiger, wenngleich nicht signifikant, zu Rückfällen kam. (118) Die empfohlene Dosierung für AZA lautet 1,5 bis 2 mg/kg/d bis zu einem Jahr nach Diagnosestellung mit anschließender Reduktion um 25 mg alle 3 Monate. (60)

Grundsätzlich ist auch die Verwendung von MTX in der Erhaltungstherapie möglich. Während eine Erhaltungstherapie mit MTX in der Vergangenheit durchaus verschrieben wurde, stellt eine solche heutzutage jedoch eher einen Ausnahmefall dar. Primär wird MTX vor allem dann angewandt, wenn dasselbe bereits in der Induktionstherapie verwendet wurde und bei bestehenden Kontraindikationen gegenüber RTX. Die dabei verwendete Dosierung beträgt 2000 mg/d über einen Zeitraum von zwei Jahren. (60, 110)

Sollte es nach einem Zeitraum mit kompletter oder partieller Remission zu einem erneuten Anstieg der Krankheitsaktivität kommen, spricht man von einem Rückfall. (60) Durch die kontinuierliche Betreuung und die regelmäßigen Kontrollen sollten die behandelten Ärzt*innen in der Lage sein, diesen Rückfall frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Therapie einzuleiten. Die Rückfalltherapie richtet sich grundsätzlich nach dem Schema der Induktionstherapie, jedoch mit einer Präferenz für RTX. (2) Diese Tendenz wird durch die Ergebnisse der RAVE- und RITAZAREM-Studie begründet, in denen RTX gegenüber CYC

zu einem besseren Ansprechen bei Rückfällen führte (RAVE) und RTX eine generelle günstige Einflussnahme aufwies (RITAZAREM). (103, 114)

1.9 Komorbiditäten

Die Prognose der AAV hat sich über die letzten Dekaden nicht zuletzt durch Fortschritte im therapeutischen Management stetig verbessert, mit einer 2011 statuierten 5-Jahres-Überlebensrate von über 70 %. (3) Steinberg et al. beschreiben eine jährliche Abnahme der Mortalitätsrate in den USA zwischen 1999 und 2017 um 1,6 %. (119) Ungeachtet dieser positiven Trends herrscht in der AAV-Population eine um 2,7-fach höhere Mortalität als in der Allgemeinbevölkerung vor. (120) Diese exzessive Mortalität wird einerseits durch Infektionen und die Vaskulitis an sich (3), andererseits durch Komorbiditäten, allen voran kardiovaskuläre Erkrankungen, bedingt. (121, 122)

1.9.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

1.9.1.1 Pathogenese

Patient*innen mit AAV haben im Vergleich zur altersgleichen gesunden Population ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse, mitbedingt durch beschleunigte atherosklerotische Prozesse. (123) Morgan et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass auch in Bezug zur CKD-Population AAV-Patient*innen ein 2,23-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. (5) Aktive Vaskulitis induziert eine Schädigung des Endothels bzw. eine endotheliale Dysfunktion, die sich nach Remissionsinduktion auch nur vorübergehend oder teilweise erholen kann. (124) Kommt es im Verlauf einer AAV zu wiederkehrenden Krankheitsschüben, werden Blutgefäße weiter geschädigt und atherosklerotische Veränderungen nehmen zu (123), woraus ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko resultiert. Atherosklerotische Prozesse werden weiters durch koexistente Krankheiten, wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie oder Adipositas sowie eine persistierende Proteinurie oder einen erhöhten CRP (C-reaktives Protein) gefördert. (125) Im Zusammenhang mit der beschleunigten Atherosklerose wurde auch über eine erhöhte Intima-Media-Dicke bei AAV-Patient*innen berichtet. (126) Darüber hinaus gibt es immer mehr Evidenz bezüglich eines hyperkoaguablen, pro-thrombotischen Zustands in AAV-Patient*innen. (8)

Laut Flossman et al. ist eine eGFR von < 15 ml/min und somit ein CKD-Stadium G5 ein negativer prognostischer Faktor für das Überleben, was mit den Ergebnissen von anderen

Studien korreliert. Ene-lordache et al. statuieren, dass eine verringerte eGFR und eine erhöhte Albuminurie einen Anstieg des Framingham-Risikoscores für die Entwicklung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung innerhalb der nächsten 10 Jahre bedingen und alle Patient*innen mit CKD somit automatisch als Hochrisikopatient*innen für kardiovaskuläre Ereignisse anzusehen sind. (127) Dieser Sachverhalt impliziert eine beeinträchtigte Nierenfunktion respektive eine CKD als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Nicht zu vernachlässigen in der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen sind weiters traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, ein Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ oder zunehmendes Alter. (128) Ferner wird ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung mit der Einnahme von Glukokortikoiden beobachtet und dies bereits bei niedrigen Dosen unter 5 mg. (129)

Festzuhalten ist, dass zahlreiche, noch nicht zur Gänze verstandene Einflussfaktoren die Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung von AAV-Patient*innen beeinflussen. Von der beschleunigten Atherosklerose und endothelialen Dysfunktion über systemische Inflammation, traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, verminderte Nierenfunktion bis hin zur Glukokortikoid-Toxizität spielen verschiedenste Faktoren eine Rolle. (128)

1.9.1.2 Kardiovaskuläre Ereignisse

Laut einer Metaanalyse von Houben et al. haben Patient*innen mit AAV ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Relatives Risiko (RR) von 1,65 ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. (130) Zudem gehören kardiovaskuläre Ereignisse zu den Hauptursachen für Mortalität und Morbidität in der AAV-Population. (8)

Gemäß einer unter 535 Patient*innen der European Vasculitis Study Group (EUVAS)-Studie durchgeführten Evaluierung von Suppiah et al., erleiden 14 % der AAV-Patient*innen innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren ab Diagnosestellung ein kardiovaskuläres Ereignis, welches als kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, koronare Bypass-Transplantation oder perkutane Koronarintervention definiert wurde. (10) Auch Moiseev et al. konnten in einer internationalen Studie, die Daten von AAV-Patient*innen aus Europa, China, der Türkei, Russland und den USA miteinbezog, eruieren, dass 10,7 % der inkludierten Patient*innen über einen medianen Zeitraum von 62 Monaten ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Dabei war eine Häufung in der chinesischen und großbritannischen Population zu sehen. (67) Ein Vergleich kumulativer Inzidenzraten von

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) sowie dazugehörige Follow-up Zeiträume und Studien wird in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kumulative Inzidenz von MACE

Studie	Follow-up Zeitraum (Median)	% von MACE in der AAV-Population
Moiseev et al. 2023 (67)	Median: 62 Monate (IQR: 22,6-100,0)	10,7 % (kumulative Inzidenz)
Massicotte-Azarniouch et al. 2022 (7)	Median: 1522 Tage	15,4 % (kumulative Inzidenz)
Roubille et al. 2021 (131)	Median: 3,5 Jahre	15,5 % (kumulative Inzidenz)
Mourguet et al. 2019 (132)	Median: 88,4 Monate	7 % (1-Jahres kumulative Inzidenz) 15 % (5-Jahres kumulative Inzidenz) 23 % (10-Jahres kumulative Inzidenz)
Berti et al. 2018 (6)	Median: 6,5 Jahre	39,6 % (10-Jahres kumulative Inzidenz)
Bai et al. 2018 (68)	Median: 38 Monate	23,2 % (kumulative Inzidenz)
Suppiah et al. 2011 (10)	5 Jahre	13,8 % (5-Jahres kumulative Inzidenz)

In Einklang mit dem gesteigerten Risiko für MACE stehen die Ergebnisse einer dänischen Studie, die eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung in der untersuchten AAV-Kohorte im Vergleich zur dänischen Allgemeinbevölkerung festgestellt hat. (133) Ferner fand auch eine unter 504 kanadischen AAV-Patient*innen durchgeführte Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte (RR 1,86) und einen nicht-signifikanten Trend in Richtung eines erhöhten Risikos für Schlaganfälle (RR 1,50). (134) Während das für Schlaganfälle in der AAV-Population erhöhte Risiko von Mourguet et al. bestätigt wurde(132), konnte dies in anderen Studien nicht beobachtet werden. (135, 136)

Unter Berücksichtigung der das Schlaganfall-Risiko als signifikant erhöht erkennenden Studien kann in Zusammenschau mit den Ergebnissen von Faurschou et al. und Zöller et al. das erhöhte Risiko vor allem der frühen Phase nach Diagnosestellung zugewiesen werden. Faurschou et al. berichteten, dass 83 % der Schlaganfälle in der AAV-Population bei Patient*innen mit neu diagnostizierter oder rezidivierender GPA oder innerhalb von 2 Monaten nach einer immunsuppressiven Therapie, die zur Behandlung einer aktiven Vaskulitis verordnet worden war, auftraten. (135) Zöller et al. zeigten in einer schwedischen Studie unter Einbeziehung einer Kohorte von Patient*innen mit immun-vermittelten Erkrankungen, dass das Gesamtrisiko für Schlaganfälle im Laufe der Zeit nach Diagnosestellung abnimmt. (137)

1.9.1.3 Kardiovaskuläre Prädiktoren und Risikofaktoren

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko in der AAV-Population ist durch eine Kombination aus traditionellen und krankheitsassoziierten Risikofaktoren zu erklären. (5, 10, 67, 68, 131, 138, 139) Eine Übersicht über in unterschiedlichen Studien als statistisch signifikant definierte Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: MACE-Prädiktoren

Studie	Prädiktoren	
	Traditionell	Krankheits-assoziiert
Moiseev et al. 2023 (67)	<ul style="list-style-type: none"> – Höheres Alter (HR=2,93) – Rauchen (HR=1,98) – Chinesische Herkunft (HR=4,24) 	<ul style="list-style-type: none"> – Lungenbeteiligung (HR=1,50) – Nierenbeteiligung (HR=3,02)
Vegting et al. 2023 (139)	<ul style="list-style-type: none"> – Alter (HR=1,09) – Systolischer Blutdruck (HR=1,03) – Diabetes mellitus (HR=3,27) – HbA1c (HR=1,04) – HbA1c \geq 53 mmol/mol (HR=3,99) – Positive Herz-Kreislauf Anamnese (HR=3,47) 	
Roubille et al. 2021 (131)	<ul style="list-style-type: none"> – Höheres Alter (OR=14,71) – Positive Herz-Kreislauf Anamnese (OR=6,54) – Hypertension (OR=5,04) – Dyslipidämie (OR=3,86) 	
Houben et al. 2020 (138)	<ul style="list-style-type: none"> – Positive Familienanamnese für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HR=3,46) 	<ul style="list-style-type: none"> – BVAS (HR=1,09) – GPA: ANCA-positiv (HR=0,22)
Bai et al. 2018 (68)	<ul style="list-style-type: none"> – Höheres Alter (HR=1,44) – Systolischer Blutdruck (HR=1,17) – eGFR (HR=0,99) – HDL-Level (HR=0,53) 	<ul style="list-style-type: none"> – BVAS (HR=1,04)
Suppiah et al. 2011 (10)	<ul style="list-style-type: none"> – Höheres Alter (OR=1,45) – Diastolische Hypertonie (OR=1,97) 	<ul style="list-style-type: none"> – PR3-ANCA (OR=0,39)

Morgan et al. 2009 (5)	<ul style="list-style-type: none"> - Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (HR=1,04) - Positive Herz-Kreislauf Anamnese (HR=4) - Anamnese einer Dialyseabhängigkeit (HR=4,3) - Ever Smoker (HR=3,9) - Serum Cholesterol zum Zeitpunkt der Diagnose (HR=0,64) 	<ul style="list-style-type: none"> - eGFR bei Remission (HR=0,98)
------------------------	--	--

In diesem Kontext zu erwähnen ist eine Studie von Monti et al., in der steigendes Kreatinin bzw. eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate und Anämie sowie die Diagnose einer MPA, im Vergleich zu GPA, erhöhte Risiken für die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder arteriellen Hypertonus aufweisen (140), wobei hier in Folge auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko geschlossen werden kann.

Der in der Allgemeinbevölkerung angewandte Framingham-Risikoscore zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikos tendiert dazu, das Risiko in der AAV-Population zu unterschätzen. Dies ist in dem Vorliegen einer CKD und einem chronisch inflammatorischen Zustand der AAV-Patient*innen begründet. So empfehlen Houben et al. einen Multiplikationsfaktor für die AAV-Population in Risikovorhersage-Modellen. (138)

1.9.2 Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Diabetes mellitus ist in der AAV-Population (136, 141) mit einer generellen OR für einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus bei mit Glukokortikoiden behandelten Patient*innen von 1,5 bis 2,5 erhöht. (142) Das gehäufte Auftreten ist durch die (länger andauernde) Glukokortikoid-Therapie mit einem sich in Folge entwickelnden Steroid-induzierten Diabetes mellitus (SIDM) in Kombination mit einer Vaskulitis bedingten Nierenschädigung zu erklären. (143) Die Entwicklung eines Diabetes mellitus führt neben generellen Diabetes-assoziierten Komplikationen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. (139)

Glukokortikoide sind in der Therapie einer aktiven Vaskulitis essenziell, jedoch sind ihre nachteiligen Effekte, wie die Entwicklung einer Hyperglykämie und eines Diabetes mellitus, bei langfristiger Anwendung nicht zu unterschätzen. Der zugrundeliegende molekulare Mechanismus lässt sich als ein Verlust der Ansprechbarkeit verschiedener Gewebe und Organe auf Insulin mit einer verringerten Insulin-Ausschüttung (Beta-Zell-Dysfunktion) und

steigender Insulinresistenz zusammenfassen. Welche Patient*innen gefährdet sind, einen SIDM zu entwickeln, ist nur schwer vorherzusagen. (144, 145) Mögliche Risikofaktoren sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entwicklung eines SIDM, kopiert und modifiziert nach Li et al. (144)

Risikofaktoren für die Entwicklung eines SIDM
– Dosierung und Dauer der Glukokortikoid-Therapie
– Verabreichungsform (intravenös, oral, injizierbar > inhalativ)
– Höheres Alter (> 60 Jahre)
– Hoher BMI (> 25 kg/m ²)
– HbA1c (≥ 6,0 %)
– Verminderte Nierenfunktion (eGFR < 40 ml/min/1,73m ²)
– Positive Hypertonie-Anamnese
– Rauchen
– Begleittherapie mit Immunsuppressiva (MMF, Calcineurin-Inhibitoren) oder Diuretika (Furosemid)

Die Diagnose eines SIDM wird anhand der American Diabetes Association (ADA)-Guidelines folgendermaßen gestellt: Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration $\geq 7,0$ mM, zufällig gemessene Plasmakonzentration von Glukose $\geq 11,0$ mM, HbA1c $\geq 6,5$ % oder Plasmaglukosekonzentration $\geq 11,1$ mM zwei Stunden nach einem oralen Glukosetoleranztest. (146) Da Glukokortikoide einen größeren Effekt auf die postprandiale Plasmaglukosekonzentration als auf die Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration haben, wird die Prävalenz des SIDM vermutlich noch unterschätzt, da in der klinischen Praxis häufiger eine Bestimmung der Nüchtern-Blutzuckerkonzentration als ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt wird. (144)

1.9.3 Arterieller Hypertonus

Zahlreiche AAV-Patient*innen entwickeln einen arteriellen Hypertonus, einerseits durch die Nierenerkrankung an sich, andererseits durch Nebenwirkungen der Medikation bedingt. (8) Die bei vielen der AAV-Patient*innen vorhandene CKD trägt durch verschiedenste Mechanismen zur Entstehung eines Hypertonus bei: Eine Dysregulation des Natriumhaushalts, Verstärkung des sympathischen Nervensystems und Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System werden als mitunter auslösende Faktoren beschrieben. (147) Des Weiteren führt die AAV häufig zur Entwicklung einer GN, die sich unter anderem mit Hypertension manifestiert. (7) Dazu kommt, dass das Auftreten eines

Arteriellen Hypertonus als Nebenwirkung der Glukokortikoid-Medikation inzwischen durch verschiedene Autoren wie Mebrahtu et al. beschrieben wurde. (148)

Nicht zu vernachlässigen ist die Rolle der Arteriellen Hypertonie als etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. (10, 68, 131, 139)

1.9.4 Venöse thromboembolische Ereignisse

Immer mehr Studien berichten über ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE), respektive tiefe Beinvenenthrombosen (DVT) und Pulmonalarterienembolie (PAE) in der AAV-Population. (6, 136, 149, 150) Dieses Risiko scheint insbesondere in Phasen aktiver Vaskulitis erhöht zu sein (150, 151), und zwar mit einer laut Merkel et al. medianen Zeit von 2,1 Monaten vom Einschluss in die Studie bei aktiver Erkrankung bis zum Auftreten eines VTE. (150) Faurschou et al. fanden eine Inzidenzrate für PAE von 25,7 und für DVT von 20,2 unter den GPA-Patient*innen innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung. (135)

Ausschlaggebend für das erhöhte Risiko sind sowohl Faktoren des Gerinnungssystems als auch des Immunsystems. C5a-geprimte neutrophile Granulozyten produzieren nach Stimulation mit ANCA Gewebefaktor-exprimierende Mikropartikel und neutrophile extrazelluläre Fallen, die zu einer Aufrechterhaltung des pro-inflammatorischen Zustands führen und eine Thrombinbildung induzieren. (152) Weiters finden sich während Phasen aktiver Vaskulitis erhöhte Thrombozytenzahlen, Fibrinogen und D-Dimer. Auch in Remission lassen sich erhöhte Werte für Faktor VIII, von Willebrand-Faktor und Ristocetin-Kofaktorenaktivität nachweisen. (153) Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht nur die aktive Vaskulitis einen Risikofaktor für VTE darstellt, sondern auch Patient*innen, die bereits eine Remission erzielt haben, in einem hyperkoaguablen Zustand verweilen. (8)

Risikofaktoren für VTE sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Nach Stassen et al. treten VTE bei AAV-Patient*innen mit der Diagnose einer GPA und positiven PR3-ANCA signifikant seltener auf. (151)

Tabelle 6: Risikofaktoren für VTE, kopiert und modifiziert nach Kronbichler et al. (154, 155)

Risikofaktoren für VTE
– Höheres Alter
– Männliches Geschlecht
– Frühere VTE
– Insult mit motorischen Defiziten
– Gastrointestinale Beteiligung
– Hautbeteiligung
– Erhöhtes Baseline-Kreatinin
– CRP

1.9.5 Therapieempfehlungen

Wie bereits in der Einführung erwähnt, hat die Tatsache eines erhöhten kardiovaskulären Risikos in der AAV-Population bereits in internationale Richtlinien, mit der Empfehlung der Implementierung einer regelmäßigen Evaluierung des kardiovaskulären Risikoprofils der AAV-Patient*innen in das Standardtherapieverfahren Einzug gehalten. (9) Trotz zunehmender Evidenz für die Wichtigkeit einer umfassenden kardiovaskulären Kontrolle und Therapie (130) ist das Management der damit verbundenen Risikofaktoren noch unzureichend. Bramlage et al. zeigten in einer multizentrischen, retrospektiven, in Deutschland durchgeführten Studie auf, dass in der untersuchten Kohorte nur ein Viertel der Patienten mit vorhandener, anhand KDIGO-Guidelines gestellter Indikation eine adäquate lipidsenkende Therapie erfuhren. Auch die Verordnung antihypertensiver Therapien war unbefriedigend, mit einem in 65 % der Fälle nicht erreichten Blutdruckziel von $\leq 130/80$ mmHg bei Vorliegen einer CKD in Kombination mit einer Albuminausscheidung > 30 mg/Tag. (156) Auch Houben et al. berichteten über einen Mangel in der kardiovaskulären Versorgung von AAV-Patient*innen, mit 36 % der Patient*innen, die entweder keine antihypertensive Therapie trotz Indikation erhielten oder unter einer solchen die Guideline-Zielwerte nicht erreichten. (157)

Das Hauptaugenmerk der Behandlung von AAV-Patient*innen liegt zumindest im frühen Krankheitsverlauf auf der Verringerung der aktiven Vaskulitis, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität. Obwohl Infektionen und aktive Vaskulitis innerhalb des ersten Erkrankungsjahres die Haupttodesursache in der AAV-Population darstellen, werden diese ab einem Jahr nach Krankheitsmanifestation durch kardiovaskuläre Erkrankungen abgelöst, die 26 % der Todesfälle ausmachen. (3) In Einklang damit demonstrierten Bai et al. in einer

unter chinesischen AAV-Patient*innen durchgeführten Studie eine Häufung kardiovaskulärer Ereignisse ab einem Jahr nach Diagnosestellung, wenn die Remission bereits erreicht war. (68) Im Gegensatz dazu zeigten Massicotte et al., dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse schon innerhalb von 90 Tagen nach der Diagnosestellung signifikant erhöht ist. (7) Diese Gegebenheiten sollten dazu anregen, kardiovaskuläre Gesichtspunkte nicht erst nach erzielter Remission zu adressieren, sondern von Therapiebeginn an aktiv in die Behandlung von AAV-Patient*innen miteinzubeziehen.

1.9.5.1 Lipidsenkende Therapie

Zielwerte der lipidsenkenden Therapie werden anhand der 2016 European Society of Cardiology/ European Artherosclerosis Society (ESC/EAS)-Empfehlungen definiert, mit einem Ziel von Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin < 70 mg/dl bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko. LDL-Werte von < 100 mg/dl und < 115 mg/dl sollten bei hohem bzw. moderatem kardiovaskulären Risiko angestrebt werden. (158) Die Erklärung von Ene-lordache et al., dass alle CKD-Patient*innen automatisch als Hochrisikopatient*innen für kardiovaskuläre Erkrankungen anzusehen sind (127), impliziert somit in Zusammenschau mit den ESC/EAS-Empfehlungen einen LDL-Zielwert von zumindest < 100 mg/dl für die meisten AAV-Patient*innen. Dies ist natürlich insofern zu relativieren, als in der Therapieentscheidung auch immer Patienten-individuelle Faktoren zu berücksichtigen sind.

Die KDIGO-Organisation empfiehlt für CKD-Patient*innen mit einem Alter ≥ 50 Jahre und einer eGFR < 60 ml/min eine Monotherapie mit Statinen oder eine Kombination aus Statinen und Ezetimib, sollte eine Monotherapie nicht ausreichend sein. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind chronische Dialyse-Patient*innen oder Patient*innen, die nierentransplantiert wurden. Die Ausnahme bei Dialyse-Patient*innen wird durch den relativ geringen und unsicheren Effekt von Statinen auf das kardiovaskuläre Risiko in dieser Population und somit einer unzureichenden Nutzen-Risiko-Abwägung begründet. Die nur schwache Empfehlung für nierentransplantierte Patient*innen wird unter anderem durch die Ergebnisse der ALERT-Studie argumentiert, bei der die Gabe von Fluvastatin im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Reduktion der koronaren Todesfälle oder nicht-tödlichen Myokardinfarkte geführt hat. (159)

1.9.5.2 Antihypertensive Therapie

Laut den KDIGO-Empfehlungen sollte bei CKD-Patient*innen mit oder ohne Diabetes, die keine Dialyse-Therapie erhalten, ein systolischer Ziel-Blutdruck < 120 mmHg angestrebt werden, sofern von den Patient*innen tolerabel. Um diesen Zielwert zu erreichen, wird die Anwendung von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Inhibitoren empfohlen, wobei hier zwischen Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) ausgewählt werden kann. (160) Durch die Verwendung von RAAS-Inhibitoren als blutdrucksenkende Therapie wird sowohl eine Reduktion des erhöhten Blutdrucks und kardiovaskulären Risikos als auch die Abnahme einer vorhandenen Proteinurie bewirkt. (128)

1.9.5.3 Antihyperglykämische Therapie

Die 2020 erstmals in die KDIGO-Guidelines aufgenommenen Empfehlungen für den Umgang mit Diabetes mellitus Typ II in der CKD-Population statuieren eine regelmäßige glykämische Kontrolle der Patient*innen mittels HbA1c-Werten mit einem individuell angepassten Zielwert von < 6,5 % bis < 8,0 %. Vor der Initiierung einer medikamentösen Therapie sollten Patient*innen, insbesondere wenn diese als adipös zu klassifizieren sind, jedenfalls bezüglich Ernährung, körperlicher Aktivität und Gewichtsabnahme beraten werden. Arzneimittel der Wahl, um eine gute Blutzuckereinstellung zu erreichen, sind Metformin und Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren. Sollte mittels dieser Medikation keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht werden oder bei Patient*innen aufgrund einer eGFR < 30 ml/min diese kontraindiziert sein, ist eine Therapieerweiterung durch zusätzliche antihyperglykämische Medikamente induziert, wobei Glucagon-Like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptor-Agonisten zu favorisieren sind. Diese Empfehlungen sind jedoch ausschließlich auf die CKD-Population bezogen. Kontrollierte Daten bezüglich SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten bei AAV-Patient*innen sind aktuell nicht vorhanden. (161)

In Zusammenhang mit der antihyperglykämischen Therapie ist der Effekt der Steroidtherapie auf das kardiovaskuläre Risiko zu erwähnen. Steroide können neben einem SIDM zu Hypertension, Osteoporose oder einem metabolischen Syndrom führen. (162, 163) Basierend auf diesem Wissen sollten für AAV-Patient*innen mit hohem kardiovaskulären Risiko Therapieschemata mit reduzierter oder verkürzter Steroid-Exposition erwogen werden. (128)

Auch die Therapie eines SIDM ist von den allgemeinen Therapieempfehlungen eines Typ II Diabetes mellitus laut KDIGO-Guidelines zu differenzieren. Eine Initiierung einer SIDM-Therapie ist bei einem wiederholten Plasmaglukosespiegel ≥ 12 mM, mit dem Ziel eines Plasmaglukosespiegels ≤ 10 mM indiziert. Welche Arzneimittel in welcher Dosierung verwendet werden sollen, ist nicht vorgegeben, da individuelle Therapieschemata unter Berücksichtigung der auslösenden Glukokortikoid-Therapie notwendig sind. Art, Dosis, Schema und Wirkungsdauer der verordneten Glukokortikoide sowie vorhandene Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und der Schweregrad der durch die Glukokortikoidgabe ausgelösten Hyperglykämie sind in der antihyperglykämischen Therapieentscheidung zu berücksichtigen. (144)

1.9.5.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Einzelne Autoren, wie Floyd et al. und Kronbichler et al., sprechen sich für eine individuell verordnete Primärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmern aus, die sich am Blutungsrisiko der Patient*innen orientiert. Jedoch wird auch hier darauf hingewiesen, dass weiterer Studien zur Nutzen-Risiko-Evaluierung und Identifizierung VTE-assoziierter Risikofaktoren notwendig sind. (128, 154) In diesem Kontext ist auf das von De Sousa et al. angesprochene Risiko der Verschlechterung einer bereits bestehenden Lungenblutung durch die gerinnungshemmende Medikation hinzuweisen. Dies ist von Relevanz, da Lungenblutungen mit einer erhöhten Prävalenz von VTE assoziiert sind. (164)

1.9.5.5 Allgemeinmaßnahmen

Natürlich ist vorzuschicken, dass, wie bereits bei der antihyperglykämischen Therapie kurz angeführt, alle genannten kardiovaskulären Therapiemöglichkeiten mit einer vorhergehenden oder parallel ausgeführten Lebensstilmodifikation zu verordnen sind. Ein Rauchstopp und regelmäßige körperliche Aktivität sind allen Patient*innen zu empfehlen. (8) Des Weiteren sollten AAV-Patient*innen aktiv im Gespräch oder mittels Informationsmaterial über ihr erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufgeklärt und somit die Motivation für Veränderungen gesteigert werden. (128)

1.10 Ziele der Arbeit

Wie in den vorangehenden Ausführungen dargelegt wurde, kann der Nierenbeteiligung im Kontext kardiovaskulärer Ereignisse bei ANCA-assoziierter Vaskulitis eine bedeutende Rolle nicht abgesprochen werden. Bisher wurden jedoch nur wenige Studien zu diesem

Thema veröffentlicht, wenngleich ihre Zahl zunimmt. Ergebnisse einzelner Publikationen konnten bereits die Nierenbeteiligung an sich (67) als Risikofaktor für MACE beschreiben, doch weiterführende Daten hierzu sind notwendig. Im Hinblick auf die Auswirkung der immunsuppressiven Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse in der AAV-Population sind, soweit ersichtlich, noch keine Daten veröffentlicht worden.

Ziel dieser Arbeit ist es, Vorkommen sowie Risikofaktoren schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit der krankheitsbedingten Nierenbeteiligung sowie Therapie in Bezug zu setzen. Dabei wird die Hypothese vertreten, dass ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen in der AAV-Population und der Nierenbeteiligung, die mittels unterschiedlicher Parameter wie der eGFR und Kreatinin modelliert wird, dargestellt werden kann. In diesem Fall ist zu erwarten, dass eine schlechtere Nierenfunktion mit einem erhöhten sowie früheren Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einhergeht und ein generell gesteigertes Risiko für solche Ereignisse in der untersuchten Population besteht. Weiters wird angenommen, dass ein Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die kardiovaskulären Ereignisse nachgewiesen werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine single-center retrospektive Datenanalyse, die bereits vorhandene Daten des Studienzentrum Graz aus der ANCA-MACE Studie verwendet. Die ANCA-MACE Studie ist eine internationale multizentrische retrospektive Studie, die zum Ziel hat, ein besseres Verständnis der kardiovaskulären Morbidität von AAV-Patient*innen zu erreichen. In diesem Kontext werden das MACE-Risiko sowie die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der AAV-Population untersucht und die Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf das MACE-Risiko evaluiert. Zu diesem Zwecke wird ein umfassender Datensatz mit klinischen Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Ereignissen erstellt.

2.2 Studienpopulation

In die retrospektive Analyse konnten N=73 Patient*innen der ANCA-MACE Studie (Studienzentrum: Medizinische Universität Graz/LKH-Universitäts-Klinikum Graz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Angiologie sowie Rheumatologie und Klinische Immunologie) miteinbezogen werden.

Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Erfüllte diagnostische Kriterien für MPA, GPA, EGPA, definiert anhand der CHCC (1) und/oder histologisch bestätigte Kleingefäß-Vaskulitis
- Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Minimaler Follow-up-Zeitraum: 36 Monate
- Datum der Diagnose (dd/mm/yy): 01.01.2005-30.06.2017

Patient*innen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn folgende Ausschlusskriterien zutrafen:

- Alter \leq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Alle anderen Vaskulitis Formen, inklusive Vaskulitiden der großen Gefäße, Vaskulitiden der mittleren Gefäße, Immunkomplex-Vaskulitiden, Vaskulitiden variabler Gefäßgröße, Vaskulitiden einzelner Organe und Vaskulitiden, die mit

systemischen Erkrankungen assoziiert sind, definiert anhand der CHCC-Definition (1)

- Doppelt-positive Erkrankung (AAV und anti-GBM Erkrankung)

2.3 Datenerfassung

Studiendaten wurden mittels REDCap (Research Electronic Data Capture) für die elektronische Datenerfassung gesammelt und verwaltet. Die Datensammlung fand mittels eines umfangreichen Fragebogens in Form eines eCRF (Electronic Case Report Form) statt. (165, 166) Klinische Daten wurden aus dem elektronischen medizinischen Dokumentationssystem (MEDOCS) in die ANCA-MACE Studie-Datenbank eingetragen. Die Datensammlung erfolgte in semi-anonymisierter Form.

Die extrahierten Daten umfassten je nach Verfügbarkeit sowohl demographische und klinische Merkmale, Labor- und Urinwerte, AAV-spezifische Werte als auch Angaben zur Therapie.

Folgende demographische und klinische Merkmale wurden in die Analyse aufgenommen: Diagnose (wie in den Einschlusskriterien dargelegt), Alter (zum Zeitpunkt der Diagnose), Geschlecht, BMI, Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Blutdruck, Nierenersatztherapie, Nierentransplantation.

Folgende Labor- und Urinwerte wurden untersucht: Kreatinin, eGFR, CRP, Fibrinogen.

Folgende regelmäßig überwachte Labor- und Urinparameter wurden ebenfalls erhoben und in die Analyse miteinbezogen: Serumcholesterol (inklusive Low-density Lipoprotein (LDL) und High-density Lipoprotein (HDL)), HbA1c, NT-proBNP, Proteinurie, Albuminurie, Albumin zu Kreatinin Ratio, Protein zu Kreatinin Ratio. Die Laborparameter wurden zu Beginn der Studie und alle zwölf Monate (+/- 3 Monate) erhoben.

Folgende auf AAV bezogene Daten wurden gesammelt und analysiert: Organbeteiligung (kardiovaskulär; neurologisch; pulmonal; Hals-, Nasen-, Ohren-Beteiligung), Schweregrad der Erkrankung laut dem BVAS, Vasculitis Damage Index (VDI). Weiters wurden mit der Diagnose assoziierte Autoantikörper im Blut (PR3 und MPO) in die Analyse miteinbezogen. Systemische und renale Rezidive wurden ebenfalls berücksichtigt und sind folgendermaßen definiert:

- Krankheitsrezidiv: Anstieg des BVAS nach Erreichen einer Remission oder ein Anstieg des BVAS vor Erreichen einer Remission oder ein von den behandelnden Ärzt*innen als solches betrachtetes und dokumentiertes Rezidiv;
- Renales Rezidiv: Anstieg des Serumkreatinins um $> 30\%$ oder Abnahme der eGFR $> 25\%$ und/oder neu aufgetretene Hämaturie oder Proteinurie, wie durch den BVAS angegeben.

Die verordnete Immunsuppressive Therapie (Kortikosteroide, AZA, CYC, MMF, MTX, PLEX, RTX, Ciclosporin (CSA)) und vorhandene antihypertensive, antidiabetische, lipidsenkende und antithrombozytäre Therapien wurden ebenfalls erhoben.

2.4 Definition und Endpunkte

Um den Einfluss der Nierenbeteiligung sowie weiterer klinisch nephrologischer Prädiktoren auf kardiovaskuläre Komplikationen in der AAV-Population zu untersuchen, wurde der primäre zusammengesetzte Endpunkt „MACE“ definiert.

MACE wurde anhand von ICD-10-Codes folgendermaßen definiert:

- I11: Hypertensive Herzkrankheit
- I20-I25: Ischämische Herzkrankheit
- I42+ I43: Kardiomyopathien (ausgenommen infektiöse, familiäre, alkoholische und Arzneimittel-assoziierte Kardiomyopathien)
- I44+ I45: Störungen der Erregungsleitung
- I50: Herzinsuffizienz (definiert als Ejection Fraction $< 50\%$, beurteilt mit Echokardiographie)
- I51: Komplikationen einer Herzkrankheit (ausgenommen Myokarditis)
- I61-I69: Zerebrovaskuläre Krankheiten (ausgenommen Subarachnoidalblutung oder nicht-fataler Myokardinfarkt und/oder nicht-fataler Insult)

Eine Modellierung der Schwere der Nierenbeteiligung bzw. Nierenfunktion erfolgte mittels Kreatinin-Werten und der eGFR respektive CKD-Stadien, wobei besonderes Augenmerk auf Kreatinin-Werte $> 1,5\text{ mg/dl}$ und eine eGFR $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ gelegt wurde. Auch eine in der ANCA-MACE-Studie-Datenbank dokumentierte qualitative Nierenbeteiligung der Patient*innen wird in die statistische Analyse miteinbezogen.

2.5 Ethischer Standpunkt

Das originale Studienprotokoll (EK-Nummer: 32-599 ex 19/20) sowie die Subanalyse im Rahmen dieser Arbeit (EK-Nummer: 34-438 ex 21/22) wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war keine Einwilligung seitens der Patient*innen notwendig. Da in der Analyse bereits im Vorfeld erhobene Daten verwendet wurden, erfuhren die Patient*innen dadurch keinen zusätzlichen Schaden oder Mehraufwand.

2.6 Statistische Analyse

Kontinuierliche Parameter werden als Median (MED) und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, kategorielle Variablen als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Fehlende Daten wurden nicht in die Analyse miteinbezogen. Der Beobachtungszeitraum ist definiert als die Zeitspanne von der AAV-Diagnose bis zum Eintreten eines MACE oder bis zum letztbekanntem Datum, an dem kein MACE erlebt worden war. EGFR-Werte wurden nach der 2009 CKD-EPI Kreatinin-Formel unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Serumkreatinin und Ethnie berechnet. (167) Ein Vergleich der Gruppen MACE und Non-MACE bezüglich Patientencharakteristika sowie Unterschiede hinsichtlich Diagnose, ANCA-Serologie, Organbeteiligung, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Therapie, immunsuppressive Therapie und Nierenfunktion wurden mittels Chi-Quadrat-Tests und exakten Fishers-Tests ermittelt, Unterschiede in Alter und BMI aufgrund der Normalverteilung der Werte mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben. Um mögliche Prädiktoren bzw. Risikofaktoren für ein MACE zu evaluieren, wurde eine univariable Cox-Regressionsanalyse ausgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Ergebnissen wurde auf die multivariable Regressionsanalyse verzichtet. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratio (HR) mit dazugehörigem 95 %-igen Konfidenzintervall beschrieben. Unterschiede im Überleben einzelner Gruppen werden mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mit einem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Es werden exakte P-Werte angegeben, wobei ein zweiseitiger P-Wert von 0,05 oder weniger als statistisch signifikant angenommen wird. Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 27 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt. Dieses Programm wird den Studierenden der Medizinischen Universität Graz kostenlos zur Verfügung gestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs

Dreiundsiebzig Patient*innen der ANCA-MACE-Studie konnten in die statistische Analyse miteinbezogen werden. Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 86 Monate (Min: 7, Max: 188).

Das mediane Alter der inkludierten AAV-Patient*innen betrug 58 Jahre (IQR: 47-68), davon waren 36 (49,3 %) Patienten männlich und 37 (50,7 %) Patientinnen weiblich. Dreizehn (17,8 %) Patient*innen erlitten ein MACE, 15 (20,5 %) benötigten innerhalb von 12 Monaten nach ihrer Erstdiagnose eine Hämodialyse.

Insgesamt erhielten 49 (67,1 %) Patient*innen und somit ein Großteil des Studienkollektivs die Diagnose GPA. Am zweithäufigsten und somit bei 18 (24,7 %) Patient*innen war die Diagnose MPA vertreten. Fünf (6,8 %) Patient*innen wurden als EGPA und 1 (1,4 %) Patient*in als RLV klassifiziert.

Vierzig (54,8 %) Patient*innen waren in der ANCA-Serologie PR3-positiv, 22 (30,1 %) MPO-positiv und in 11 (15,1 %) Fällen konnten weder MPO- noch PR3-ANCA nachgewiesen werden, womit die Patient*innen als ANCA-negativ klassifiziert wurden.

Unter allen eingeschlossenen Patient*innen zeigten 55 (75,3 %) eine renale, 48 (65,8 %) eine pulmonale, 37 (50,7 %) eine HNO-, 11 (15,1 %) eine nervale, 7 (9,6 %) eine kutane, 3 (4,1 %) eine kardiovaskuläre Beteiligung und 9 (12,3 %) ein pulmonal-renales Syndrom. Eine Beteiligung mehrerer Organsysteme pro Patient*in ist möglich.

Zweiundsiebzig (98,6 %) Patient*innen erhielten eine Induktionstherapie, bei der es sich in 71 (97,3 %) Fällen um Steroide handelte. Alle Patient*innen erhielten eine Erhaltungstherapie, in der ebenfalls Steroide (68/73, 93,2 %), gefolgt von AZA (40/73, 45,8 %) am häufigsten vertreten waren.

Wie unter Punkt 1.8.2 beschrieben, wird CYC in der Erhaltungstherapie heute standardmäßig nicht mehr verwendet. Die in den analysierten Daten dokumentierte Verabreichung von CYC bei 4 der inkludierten AAV-Patient*innen ist durch den in den Einschlusskriterien definierten, bis inklusive 2005 zurückreichenden Diagnosezeitpunkt zu erklären. Somit geben die diskutierten Daten die vor der Einführung von RTX gebräuchliche Verwendung von CYC wieder. Bei 2 der insgesamt 4 Patient*innen, die CYC in der Erhaltungstherapie verschrieben bekommen hatten, handelte es sich um low-dose (50 mg)

orale Dosierungen. Die anderen beiden AAV-Patient*innen bekamen jeweils 250 mg und 300 mg intravenös in einem 4-Wochen-Intervall verabreicht. (Tabelle 7)

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika und Therapie der AAV-Patient*innen

AAV-Patient*innen (n=73)	
Demographische und klinische Parameter	
Alter (Jahre), Median (IQR)	58 (47-68)
männlich, n(%)	36 (49,3)
MACE , n(%)	13 (17,8)
Dialyse*, n(%)	15 (20,5)
Diagnose	
GPA, n(%)	49 (67,1)
MPA, n(%)	18 (24,7)
EGPA, n(%)	5 (6,8)
RLV, n(%)	1 (1,4)
ANCA-Serologie	
PR3-positiv, n(%)	40 (54,8)
MPO-positiv, n(%)	22 (30,1)
ANCA-negativ, n(%)	11 (15,1)
Organbeteiligung	
Renal, n(%)	55 (75,3)
Pulmonal, n(%)	48 (65,8)
HNO, n(%)	37 (50,7)
Nerval, n(%)	11 (15,1)
Pulmonal-renales Syndrom , n(%)	9 (12,3)
Kutan, n(%)	7 (9,6)
Kardiovaskulär, n(%)	3 (4,1)
Immunsuppressiva Therapie	
Induktionstherapie	
Steroide, n(%)	72 (98,6)
CYC, n(%)	71 (97,3)
RTX, n(%)	57 (78,1)
AZA, n(%)	9 (12,3)
MTX , n(%)	4 (5,5)
MMF , n(%)	3 (4,1)
PLEX, n(%)	3 (4,1)
Erhaltungstherapie	18 (24,7)
Steroide, n(%)	73 (100)
CYC, n(%)	68 (93,2)
RTX, n(%)	4 (5,5)
AZA, n(%)	30 (41,1)
MTX, n(%)	40 (54,8)
MMF, n(%)	7 (9,6)
CSA, n(%)	24 (32,9)
	1 (1,4)

*innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnose

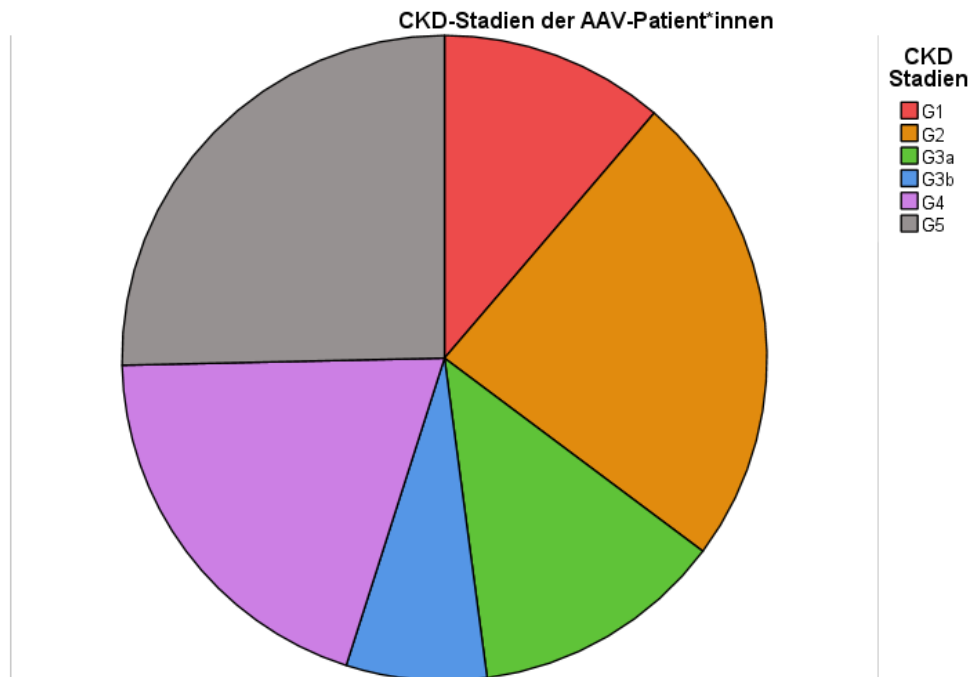
Patient*innen wurden anhand ihrer eGFR laut den KDIGO-Guidelines, ungeachtet der Albuminurie, in CKD-Stadien eingeordnet. (60) Da die zur Berechnung benötigten Variablen nicht bei allen Patient*innen vorhanden waren, konnte eine Berechnung der eGFR und somit eine Zuordnung zu einem CKD-Stadium nur in 71 Fällen durchgeführt werden.

Acht (11,3 %) Patient*innen waren im CKD-Stadium G1, 17 (23,9 %) waren CKD G2, 9 (12,7 %) waren CKD G3a, 5 (7,0 %) waren CKD G3b, 14 (19,7 %) CKD G4 und 18 (25,4 %) Patient*innen, somit der Großteil der inkludierten Patient*innen, CKD G5. (Tabelle 8, Abbildung 1)

Tabelle 8: CKD-Stadien der AAV-Patient*innen

AAV-Patient*innen (n=71)	
CKD-Stadien nach KDIGO	
CKD G1, n(%)	8 (11,3)
CKD G2, n(%)	17 (23,9)
CKD G3a, n(%)	9 (12,7)
CKD G3b, n(%)	5 (7,0)
CKD 4, n(%)	14 (19,7)
CKD 5, n(%)	18 (25,4)

Abbildung 1: CKD-Stadien der AAV-Patient*innen



3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Therapie

Kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten sind analog zur Literatur auch in der Studienpopulation reichlich vertreten. Siebenunddreißig (50,7 %) AAV-Patient*innen haben einen arteriellen Hypertonus als Diagnose, jeweils 5 (6,8 %) Patient*innen leiden an Dyslipidämie oder Diabetes mellitus, wobei in den herangezogenen Daten nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 differenziert wird. Elf (15,1 %) Patient*innen haben irgendwann in ihrem Leben geraucht, 5 sind aktive Raucher. Der mediane BMI betrug

26,34 kg/m² (IQR: 23,8-30,0) wobei in 5 (22,7 %) Fällen ein BMI über 30 kg/m² vorherrschte und diese Patient*innen somit als adipös zu klassifizieren sind.

Einundfünfzig (69,9 %) der inkludierten AAV-Patient*innen erhielten eine Antihypertensive Therapie, bei der es sich in 19 (37,3 %) Fällen um eine Monotherapie und in 18 (35,3 %) Fällen um eine Zweifach-Kombinationstherapie handelte. Elf (15,1 %) Patient*innen erhielten eine lipidsenkende Therapie in Form von Statinen, 5 (6,8 %) eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie mit Aspirin. Oral antikoaguliert waren insgesamt 9 (12,3 %) der 73 AAV-Patient*innen, wobei 4 (44,4 %) einen Vitamin-K-Antagonisten und 5 (55,6 %) ein Niedermolekulares Heparin (NMH) erhielten. Nur 4 (5,5 %) Patient*innen wurde eine antihyperglykämische Therapie verordnet, bei der er sich in einem Fall um eine Kombination aus Metformin und Insulin, in einem anderen Fall um eine Kombination aus einem DPP-4-Inhibitor und Insulin und in 2 Fällen um eine Monotherapie mit einem DPP-4-Inhibitor handelte. (Tabelle 9)

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Therapie der AAV-Patient*innen

	N	AAV-Patient*innen
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Hypertension, n(%)	73	37 (50,7)
Diabetes mellitus, n(%)	73	5 (6,8)
Dyslipidämie, n(%)	73	5 (6,8)
Raucher [†] , n(%)	73	11 (15,1)
BMI (kg/m ²), Median (IQR)	22	26,43 (23,8-30,0)
BMI ≥ 30 kg/m ² , n(%)	22	5 (22,7)
Kardiovaskuläre Therapie		
Antihypertensive Therapie, n(%)	73	51 (69,9)
Monotherapie, n(%)	73	19 (26,0)
2-fach Kombination, n(%)	73	18 (24,7)
Lipidsenkende Therapie, n(%)	73	11 (15,1)
Statine, n(%)	73	11 (15,1)
Thrombozytenfunktionshemmung, n(%)	73	5 (6,8)
Aspirin, n(%)	73	5 (6,8)
Orale Antikoagulation, n(%)	73	9 (12,3)
Vitamin-K-Antagonisten, n(%)	73	4 (5,5)
NMH, n(%)	73	5 (6,9)
Antihyperglykämische Therapie, n(%)	73	4 (5,5)

[†] inkludiert alle aktuellen Raucher sowie Ex-Raucher

3.3 Unterschiede zwischen MACE- und Non-MACE-Patient*innen

Unterschiede in sowohl klinischen Charakteristika als auch kardiovaskulären Risikofaktoren und Therapie der Patient*innen mit und ohne MACE sind in Tabelle 10 dargestellt. Dreizehn (17,8 %) der insgesamt 73 eingeschlossenen AAV-Patient*innen erlitten ein MACE, wobei es sich in 9 (69,2 %) Fällen um Männer handelte.

Die Gruppen MACE und Non-MACE weisen signifikante Unterschiede in den Merkmalen Alter, CYC in der Erhaltungstherapie sowie Arterielle Hypertension auf. Das Alter der AAV-Patient*innen mit MACE ist mit einem medianen Wert von 62 Jahren (IQR: 57,5-72,0) signifikant höher ($p=0,001$) als bei Patient*innen ohne MACE mit einem medianen Alter von 55 Jahren (IQR: 45-65). Signifikant ($p=0,016$) mehr Personen aus der MACE-Gruppe (3/13, 23,1 %) erhielten CYC in der Erhaltungstherapie (Non-MACE: 1/60, 1,7 %). Auch die Diagnose eines arteriellen Hypertonus in der Gruppe mit MACE (10/13, 76,9 %) war signifikant ($p=0,037$) häufiger vertreten im Vergleich zu AAV-Patient*innen ohne MACE (27/60, 45,0 %).

Bei allen anderen untersuchten Merkmalen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen MACE und Non-MACE ausgemacht werden. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Unterschiede zwischen MACE und Non-MACE

	Total	MACE	Non-MACE	p-Wert
N	73	13	60	
Demographische und klinische Parameter				
Alter (Jahre), Median (IQR)	58 (47-68)	62 (57,5-72)	55 (45-65)	0,001
männlich, n(%)	36 (49,3)	9 (69,2)	27 (45,0)	0,113
Dialyse*, n(%)	15 (20,5)	3 (23,1)	12 (20,0)	0,723
Diagnose				
GPA, n(%)	49 (67,1)	12 (92,3)	37 (61,7)	0,131
MPA, n(%)	18 (24,7)	1 (7,7)	18 (30,0)	
EGPA, n(%)	5 (6,8)	0 (0)	4 (6,7)	
RLV, n(%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,7)	
ANCA-Serologie				
PR3-positiv, n(%)	40 (54,8)	8 (61,5)	32 (53,3)	0,821
MPO-positiv, n(%)	22 (30,1)	3 (23,1)	19 (31,7)	
ANCA-negativ, n(%)	11 (15,1)	2 (15,4)	9 (15,0)	
Organbeteiligung				
Renal, n(%)	55 (75,3)	10 (76,9)	45 (75,0)	1,000
Pulmonal, n(%)	48 (65,8)	8 (61,5)	40 (66,7)	0,754
HNO, n(%)	37 (50,7)	7 (53,8)	30 (50,0)	0,801
Nerval, n(%)	11 (15,1)	2 (15,4)	9 (15,0)	1,000
Pulmonal-renales Syndrom, n(%)	9 (12,3)	0 (0)	9 (15,0)	0,347
Kutan, n(%)	7 (9,6)	3 (23,1)	4 (6,7)	0,102
Kardiovaskulär, n(%)	3 (4,1)	0 (0)	3 (5,0)	1,000
Immunsuppressive Therapie				
Induktionstherapie				
Steroide, n(%)	72 (98,6)	12 (92,3)	60 (100,0)	0,178
CYC, n(%)	71 (97,3)	12 (92,3)	59 (98,3)	0,326
RTX, n(%)	57 (78,1)	9 (69,2)	48 (80,0)	0,463
AZA, n(%)	9 (12,3)	3 (23,1)	6 (10,0)	0,195
MTX, n(%)	4 (5,5)	1 (7,7)	3 (5,0)	0,552
MMF, n(%)	3 (4,1)	0 (0)	3 (5,0)	1,000
PLEX, n(%)	3 (4,1)	0 (0)	3 (5,0)	1,000
PLEX, n(%)	18 (24,7)	3 (23,1)	15 (25,0)	1,000

Erhaltungstherapie	73 (100,0)	13 (100,0)	60 (100,0)	
Steroide, n(%)	68 (93,2)	13 (100,0)	55 (91,7)	0,578
CYC, n(%)	4 (5,5)	3 (23,1)	1 (1,7)	0,016
RTX, n(%)	30 (41,1)	4 (30,8)	26 (43,3)	0,404
AZA, n(%)	40 (54,8)	6 (46,2)	34 (56,7)	0,490
MTX, n(%)	7 (9,6)	1 (7,7)	6 (10,0)	1,000
MMF, n(%)	24 (32,9)	4 (30,8)	20 (33,3)	1,000
CSA, n(%)	1 (1,4)	0 (0)	1 (1,7)	1,000
Nierenfunktion				
CKD G1 bis G2, n(%)	27 (37,0)	4 (30,8)	23 (38,3)	1,000
CKD G3 bis G5, n(%)	46 (63,0)	9 (69,2)	37 (61,7)	
Kreatinin > 1,5 mg/dl, n(%)	40 (54,8)	6 (46,2)	34 (56,7)	0,490
eGFR < 60 ml/min/1,73m ² , n(%)	46 (63,0)	9 (69,2)	37 (61,7)	0,756
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Hypertension, n(%)	37 (50,7)	10 (76,9)	27 (45,0)	0,037
Diabetes mellitus, n(%)	5 (6,8)	1 (7,7)	4 (6,7)	1,000
Dyslipidämie, n(%)	5 (6,8)	2 (15,4)	3 (5,0)	0,241
Raucher [†] , n(%)	11 (15,1)	3 (23,1)	8 (13,3)	0,401
BMI (kg/m ²), Median (IQR)	26,4 (23,8-30,0)	26,3 (23,1-29,3)	27,4 (23,7-31,0)	0,726
BMI ≥ 30 kg/m ² , n(%)	5 (22,7)	1 (7,7)	4 (6,7)	1,000
Kardiovaskuläre Therapie				
Antihypertensive Therapie, n(%)	51 (69,9)	11 (84,6)	40 (66,7)	0,320
Lipidsenkende Therapie, n(%)	11 (15,1)	2 (15,4)	9 (15,0)	1,000
Thrombozytenfunktionshemmung, n(%)	5 (6,8)	2 (15,4)	3 (5,0)	0,241
Antikoagulation, n(%)	9 (12,3)	1 (7,7)	8 (13,3)	1,000
Antihyperglykämische Therapie, n(%)	4 (5,5)	1 (7,7)	3 (5,0)	0,552

* innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnose, [†] inkludiert alle aktuellen Raucher sowie Ex-Raucher

3.4 Charakteristika von MACE

Die am häufigsten erlittenen MACE waren nicht-fatale Myokardinfarkte (4/13, 30,8 %) gefolgt von Herzversagen (2/13, 15,4 %) und zerebrovaskulären Erkrankungen (2/13, 15,4 %). Die 5 verbleibenden MACE setzen sich aus den Kategorien instabile Angina, nicht-spezifizierte Angina pectoris, Ischämische Herzerkrankung, dilatative Kardiomyopathie und Kardiomyopathie allgemein zusammen.

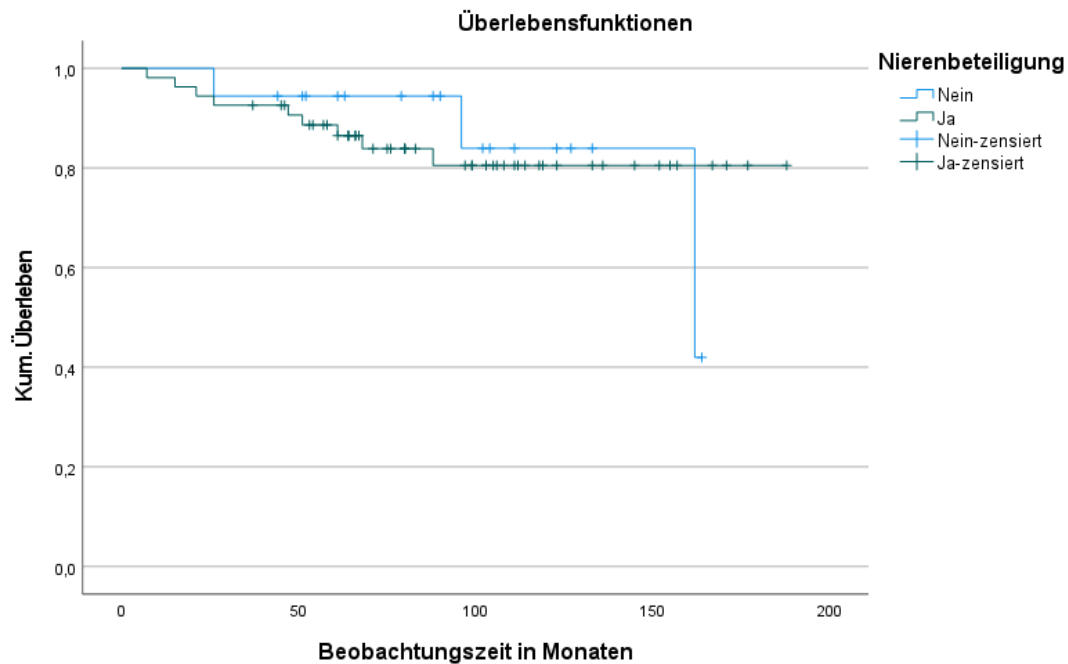
Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines MACE war 49 Monate (IQR: 22,3-83,0), mit 9 (69,2 %) von 13 Ereignissen, die während der ersten 6 Jahre nach Diagnosestellung auftraten. Davon wiederum geschahen 5 MACE innerhalb der ersten 26 Monate nach der Diagnose.

Zwei (15,4 %) der insgesamt 13 Patient*innen, die ein MACE erlebten, erlitten auch noch ein zweites und drittes MACE. Bei allen anderen 11 Patient*innen wurde nur ein MACE dokumentiert.

3.5 Nierenbeteiligung und MACE

AAV-Patient*innen mit Nierenbeteiligung erlitten früher ein MACE als Patient*innen ohne Nierenbeteiligung (MACE: Med: 47 Monate, Min: 7, Max: 88 vs. non-MACE: Med: 96 Monate, Min: 26, Max: 162). Dieser Unterschied in den Überlebenszeiten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,882$). (Abbildung 2)

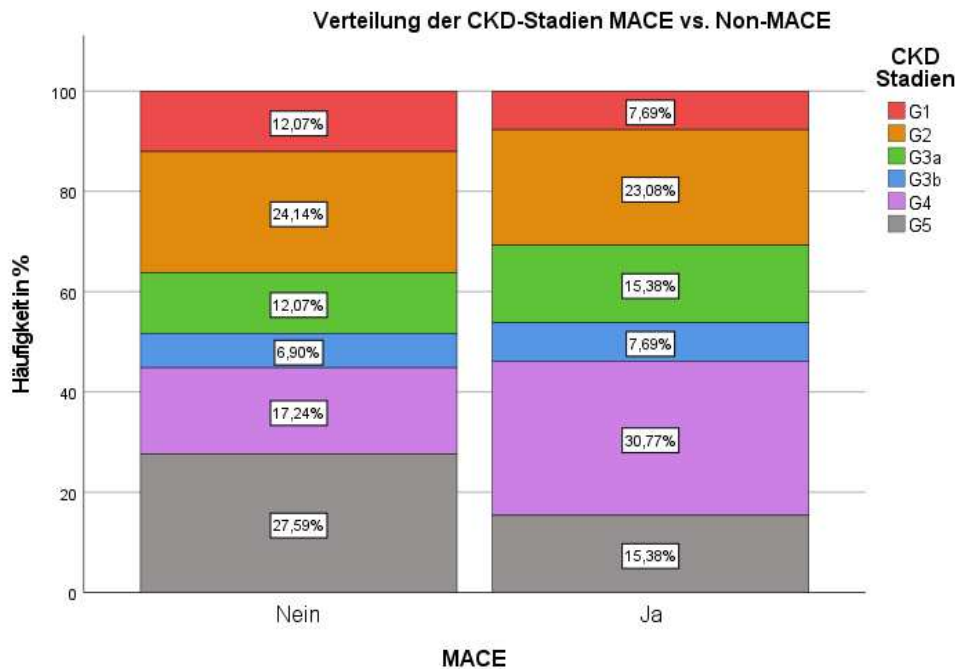
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne MACE in Abhängigkeit von der Nierenbeteiligung



Auch die Evaluierung bezüglich eines statistisch signifikanten Unterschieds im Anteil von Patient*innen mit Nierenbeteiligung in den Gruppen mit und ohne MACE ergab ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=1,000$). Die Nierenbeteiligung war in beiden Gruppen mit 76,9 % (10/13) in der Gruppe mit und 75,0 % (45/60) in der Gruppe ohne MACE annähernd gleich häufig vertreten ($p=1,000$). (Tabelle 10)

Es erfolgte eine Modellierung der Baseline-Nierenfunktion mittels eGFR und eine daraus abgeleitete Zuteilung zu CKD-Stadien. Die Verteilung der CKD-Stadien zwischen den Gruppen MACE und Non-MACE ist in Abbildung 3 dargestellt. Auch hier waren die Unterschiede in der Häufigkeit der CKD-Klassen nicht signifikant. (Abbildung 3)

Abbildung 3: Verteilung der CKD-Stadien in den Gruppen MACE und Non-MACE



3.6 Prädiktoren von MACE

Die deskriptive Statistik der in der Cox-Regressionsanalyse untersuchten Parameter ist in den Tabellen 7, 8 und 9 inkludiert.

Eine univariable Cox-Regressionsanalyse wurde ausgeführt, um klinische und laborchemische Prädiktoren für ein MACE zu identifizieren. Die untersuchten Variablen sind in Tabelle 11 dargestellt. Somit war das Alter (HR: 1,066, 95 % KI: 1,013 bis 1,121; $p=0,014$) ein signifikanter Risikofaktor ein MACE zu erleiden. Auch CYC in der Erhaltungstherapie (HR: 5,639, 95 % KI: 1,486 bis 21,408; $p=0,011$) konnte als signifikanter Risikofaktor für MACE evaluiert werden. Die Variablen männliches Geschlecht, RTX in der Induktionstherapie sowie Hypertension erreichten p -Werte $< 0,2$ und konnten somit zwar nicht als signifikante Prädiktoren für ein MACE diskutiert werden, legen aber die Vermutung eines signifikanten Effektes in größeren Kohorten nahe. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Prädiktoren der univariable Cox-Regressionsanalyse

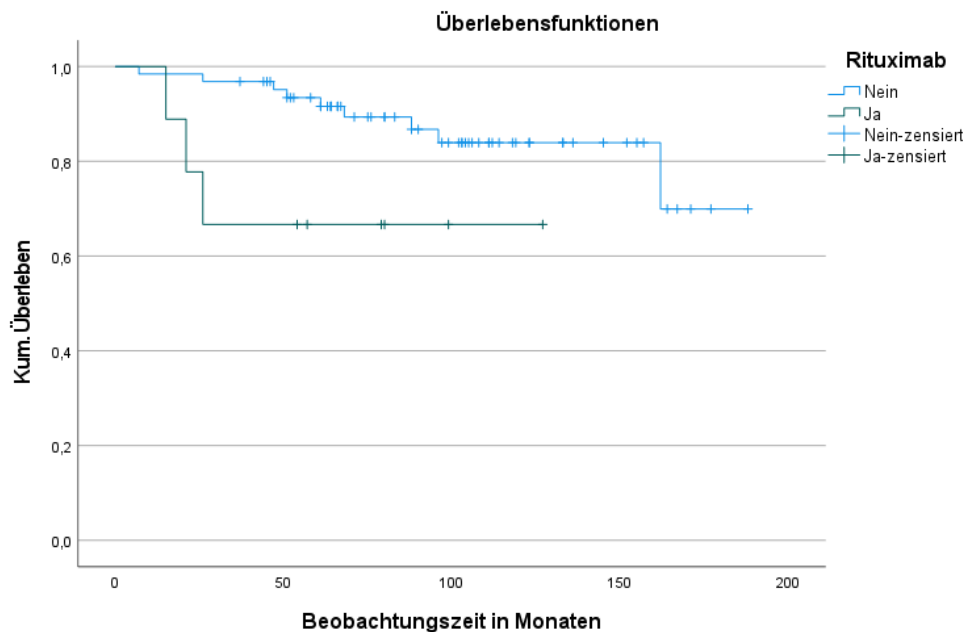
Kovariate	HR	95 % KI	P-Wert
Demographische und klinische Parameter			
Alter	1,066	1,013 bis 1,121	0,014
Männliches Geschlecht	3,080	0,828 bis 11,460	0,093
ANCA-Serologie			
PR3-positiv	1,228	0,389 bis 3,870	0,726
MPO-positiv	0,718	0,193 bis 2,676	0,622
Organbeteiligung			
Renal	1,104	0,298 bis 4,085	0,882

Immunsuppressive Therapie			
Induktionstherapie			
Steroide	23,150	-	0,679
CYC	0,553	0,145 bis 2,106	0,386
RTX	3,643	0,957 bis 13,867	0,058
PLEX	1,137	0,301 bis 4,294	0,850
Erhaltungstherapie			
Steroide	23,552	-	0,477
CYC	5,639	1,486 bis 21,408	0,011
RTX	0,575	0,152 bis 2,169	0,414
Nierenfunktion			
Kreatinin > 1,5 mg/dl	0,814	0,262 bis 2,527	0,722
GFR < 60 ml/min/1,73 m ²	1,331	0,400 bis 4,433	0,641
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Hypertension	3,302	0,893 bis 12,207	0,073
Diabetes mellitus	1,577	0,202 bis 12,338	0,664
Dyslipidämie	2,377	0,483 bis 11,706	0,287
Raucher [†]	1,513	0,404 bis 5,666	0,539
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,103	0,113 bis 10,789	0,933

[†] inkludiert alle aktuellen Raucher sowie Ex-Raucher

RTX in der Induktionstherapie erreichte in der univariablen Regressionsanalyse einen p-Wert von 0,058 (HR: 3,643, 95 % KI: 0,957 bis 13,867). Patient*innen, die RTX in der Induktionstherapie erhielten, erlebten signifikant früher (p=0,042) ein MACE im Vergleich zu Patient*innen, die andere Medikamente in der Induktionstherapie erhielten (Med: 21 Monate, Min: 15, Max: 26 vs. Med: 61 Monate, Min: 7, Max: 162). Alle MACE ereigneten sich in der RTX-Gruppe innerhalb der ersten 26 Monate nach Diagnosestellung. (Abbildung 4)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne MACE in Abhängigkeit von RTX in der Induktionstherapie



4 Diskussion

In der vorliegenden unizentrischen retrospektiven Studie konnte beim Vergleich der Gruppen MACE und Non-MACE ein signifikanter Unterschied im Alter der Patient*innen festgestellt werden, mit älteren Patient*innen in der Gruppe MACE (Med: 62, IQR: 57,5-72,0 vs. Med: 55, IQR: 45-65, $p=0,001$). Durch die univariable Cox-Regressionsanalyse konnte weiters in der untersuchten Kohorte das Alter als signifikanter Risikofaktor für MACE beobachtet werden (HR: 1,066, 95 % KI: 1,013 bis 1,121, $p=0,014$). Dies erscheint plausibel, ist doch ein höheres Alter in zahlreichen Studien als unabhängiger Risikofaktor für MACE eruiert worden. (5, 10, 67, 68, 131, 139) Hypertonie ist als traditioneller Risikofaktor für MACE bereits seit langem bekannt. (168) Auch im Kontext der AAV konnten ein erhöhter systolischer (68, 139) und diastolischer (10) Blutdruck sowie eine Hypertonie (131) als unabhängige Risikofaktoren für MACE ermittelt werden. Die untersuchten Daten unterstützen diese Erkenntnis. Patient*innen mit MACE waren signifikant häufiger von einem arteriellen Hypertonus betroffen (10/13 (76,9 %) vs. 27/60 (45,0 %), $p=0,037$). Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die in dieser Arbeit diskutierten Daten im Einklang mit publizierten Studien stehen und den signifikanten Beitrag von traditionellen Risikofaktoren, insbesondere von Alter und arteriellem Hypertonus, zur Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen bei AAV bestätigen.

Bezugnehmend auf die zentrale Frage, wie die Nierenbeteiligung im Kontext kardiovaskulärer Ereignisse in der untersuchten Kohorte zu beurteilen ist, konnten in der durchgeführten Analyse keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Bei annähernd gleich vielen Patient*innen mit und ohne MACE war eine Nierenbeteiligung dokumentiert (10/13 (76,9 %) vs. 45/60 (75,0 %), $p=1,000$). Die statistische Analyse zeigte eine Tendenz in Richtung eines früheren Auftretens von MACE bei Nierenbeteiligung, dies war jedoch nicht signifikant. In der Allgemeinbevölkerung steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse exponentiell mit dem Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion. (169) So lässt sich daraus ableiten, dass auch in der AAV-Population, in der ein Großteil der Patient*innen durch die Nierenbeteiligung eine CKD aufweist, das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist. Eine höhere GFR allgemein (68) und bei Remission (5) konnte bereits mit einem verminderten Risiko für MACE assoziiert werden. Konkreter konnte in einer kürzlich publizierten Studie von Moiseev et al. die Nierenbeteiligung mit einer HR von 3,02 als signifikanter Prädiktor von MACE dargestellt werden. (67) Bei Interpretation der

vorliegenden Ergebnisse ist nachdrücklich darauf hinzuweisen, dass durch den Einschluss von vergleichsweise wenig AAV-Patient*innen ohne Nierenbeteiligung in der untersuchten Kohorte (18/73 (24,7 %)) eine intrinsische Verzerrung der Ergebnisse besteht. So könnte durch die Dominanz von AAV-Patient*innen mit renaler Beteiligung ein signifikanter Effekt der Nierenbeteiligung überdeckt werden und ist somit nicht kategorisch auszuschließen.

Interessanterweise erhielten signifikant mehr Patient*innen mit MACE CYC in der Erhaltungstherapie (3/13 (23,1 %) vs. 1/60 (1,7 %), $p=0,016$). Dass überhaupt CYC in der Erhaltungstherapie verwendet wurde, ist durch den bis 2005 zurückreichenden Beobachtungszeitraum zu erklären. Dabei erhielten jeweils 2 Patient*innen CYC low-dose oral (50 mg) und 2 Patient*innen CYC intravenös (250 mg und 300 mg in einem 4-Wochen-Intervall). Das vorliegende Ergebnis ist mit Vorbehalt zu interpretieren. Aufgrund einer aus 1983 stammenden Empfehlung von Fauci et al. galt CYC lange als Standardmedikament in der Remissionserhaltung einer AAV(170), wurde dann jedoch aufgrund der Verursachung eines 33-fach gesteigerten Risikos für Blasenmalignome sowie einer hohen Infertilitätsrate bei Frauen allmählich durch AZA ersetzt. (171) Bereits in den 2009 publizierten EULAR-Guidelines für den Umgang mit Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße wurde die Empfehlung von CYC in der Erhaltungstherapie durch die von AZA oder MTX ersetzt. (172) Dass CYC in der Erhaltungstherapie in den vorliegenden Daten signifikant häufiger in der Gruppe mit MACE auftrat und weiters als signifikanter Risikofaktor für MACE (HR: 5,639, 95 % KI: 1,486 bis 21,408, $p=0,011$) in der univariablen Regressionsanalyse ermittelt werden konnte, könnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch CYC in der Erhaltungstherapie nahelegen. Dies ist jedoch insofern zu relativieren, als in der vorliegenden Arbeit insgesamt nur 4 Patient*innen mit diesem Medikament in der Remissionserhaltung therapiert wurden und sich davon 3 in der MACE-Gruppe befanden, die insgesamt nur 13 Personen umfasste. Da, wie bereits erwähnt, die Remissionserhaltung mit CYC durch andere Medikamente abgelöst wurde, ist der Nutzen sowie die Durchführbarkeit weiterführender Studien zu diesem Sachverhalt fraglich. In diesem Zusammenhang ist ergänzend darauf hinzuweisen, dass die intravenöse einer oralen Verabreichung von CYC in der Induktionstherapie vorzuziehen ist. Dadurch ist bei gleicher Effektivität die Verabreichung einer geringeren kumulativen Dosis möglich und unerwünschte Effekte der immunsuppressiven Therapie können verringert werden. (104, 173)

Unter den in der univariablen Cox-Regressionsanalyse untersuchten Prädiktoren für MACE konnte RTX in der Induktionstherapie als potenzieller, wenngleich nicht signifikanter Risikofaktor (HR: 3,643, 95 % KI: 0,957 bis 13,867, $p=0,058$) aufgezeigt werden. Im Vergleich zu anderen Induktionstherapien erlebten Patient*innen, die RTX in der Induktionstherapie erhielten, signifikant früher ein MACE (Med: 21 Monate, Min: 15, Max: 26 vs. Med: 61 Monate, Min: 7, Max: 162, $p=0,042$). Dabei ereigneten sich alle MACE in der RTX-Gruppe innerhalb von 26 Monaten nach der Diagnosestellung. Soweit ersichtlich gibt es derzeit keine Studien, die RTX in der Induktionstherapie bei AAV-Patient*innen als signifikant für MACE darstellen. Lediglich ein potentielles kardiotoxisches Profil von RTX wurde in der Literatur bereits angesprochen. (174) Im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit wird eine protektive Rolle von RTX durch Studien bei rheumatoider Arthritis unterstützt. So konnten Provan et al. zeigen, dass RTX bei rheumatoider Arthritis die Pulswellengeschwindigkeit als Marker für das kardiovaskuläre Risiko senkte. (175) Positive Auswirkungen von RTX auf das Lipidprofil, Atherosklerose und endotheliale Dysfunktion konnten bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis gefunden werden. Auch eine protektive Rolle von RTX für atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse nach einer Nierentransplantation wurde bereits beschrieben. Weiters fand eine globale Studie kein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse bei Verabreichung von RTX in einem Follow-up-Zeitraum von bis zu 11 Jahren. (176-179) Diese Ergebnisse aus der Literatur stehen in Summe den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entgegen. Die Tatsache, dass heutzutage vor allem RTX in der Induktionstherapie eingesetzt wird, könnte in Kombination mit dem in der vorliegenden Analyse gefundenen und dem von der Literatur abweichenden Ergebnis einer potenziellen Risikorolle von RTX dazu anregen, die kardiovaskulären Effekte von RTX auch bei AAV in größerem Rahmen genauer zu untersuchen. Jedoch ist hier kritisch darauf hinzuweisen, dass von den insgesamt 73 eingeschlossenen AAV-Patient*innen lediglich 9 (12,3 %) RTX in der Induktionstherapie erhielten. Dadurch ist analog zur Nierenbeteiligung eine mögliche Verzerrung des Ergebnisses durch die relativ geringe Anzahl an RTX-Therapien, die sich anteilmäßig in der Gruppe ohne MACE stärker niederschlägt, zu berücksichtigen (3/13 (23,1 %) vs. 6/60 (10,0 %)).

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 70 % hat sich das Überleben von AAV-Patient*innen durch die weiterentwickelte immunsuppressive Therapie über die letzten Jahre deutlich verbessert. (180) Laut Suppiah et al. ist anzunehmen, dass innerhalb dieser 5

Jahre 14 % ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden. (10) Durch das steigende Lebensalter der AAV-Patient*innen ergeben sich neue Herausforderungen. Überleben Patient*innen das erste Jahr nach Diagnosestellung, stellen kardiovaskuläre Erkrankungen mit 26 % die Haupttodesursache dar. (3) Dreizehn (17,8 %) der insgesamt 73 inkludierten AAV-Patient*innen dieser Analyse erlitten ein MACE innerhalb der ersten Jahre nach Diagnosestellung. Neun (69,2 %) der 13 Ereignisse traten innerhalb von sechs Jahren auf. Die mediane Beobachtungszeit war mit 86 Monaten länger und das mediane Alter mit 58 Jahren geringer als in den meisten publizierten Studien, die sich mit kardiovaskulären Ereignissen in der AAV-Population beschäftigten. (7, 67, 68, 131) Die Kohorten von Moiseev et al. (67) und Massicotte-Azarniouch et al. (7) zeigten mit 10,7 % und 15,4 % eine geringere kumulative Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen. Da sich ihre Beobachtungszeit jedoch über einen medianen Zeitraum von ungefähr 62 und 50 Monaten erstreckte, kann davon ausgegangen werden, dass noch weitere MACE in der nächsten Zeit folgten und deren Ergebnisse daher mit der in dieser Arbeit gefundenen kumulativen Inzidenz von 17,8 % über einen längeren medianen Beobachtungszeitraum von 83 Monaten korrelieren. Roubille et al. untersuchten mit einem medianen Alter von 53 Jahren ein jüngeres Patientenkollektiv über einen Zeitraum von 42 Monaten. (131) Unter Beachtung dieser Aspekte stimmt die von ihnen angegebene kumulative Inzidenz von 15,5 % auch mit den Ergebnissen dieser Studie überein. Abweichend vom allgemeinen Trend beobachteten Bai et al. mit der kürzesten Beobachtungszeit von 38 Monaten ein MACE bei 23,2 % der Patient*innen. (68) Hier kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die im Vergleich zu anderen Studien erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse auf den geringeren Einsatz von Statinen in der Kohorte von Bai et al., zum Beispiel im Vergleich zu Roubille et al. (4,8 % vs. 15,53 %), zurückzuführen ist. (68, 131) Dyslipidämie konnte als statistisch signifikanter Risikofaktor für MACE in der AAV-Population aufgezeigt werden. (131)

Wie bereits von Bramlage et al. und Houben et al. ausführlich diskutiert wurde, ist die Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren trotz eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse in der AAV-Population nur unzureichend. (156, 157) Diese Behauptung kann durch die ausgeführte Datenanalyse unterstützt werden. Nur 6,8 % der inkludierten AAV-Patient*innen hatten bereits die Diagnose einer Dyslipidämie und lediglich 15,1 % der Patient*innen erhielten eine lipidsenkende Therapie in Form von Statinen, obwohl angenommen werden kann, dass dies bei deutlich mehr Patient*innen nötig wäre. So berichteten Houben et al. in ihrer untersuchten Kohorte von über 33 % der Patient*innen,

die unter einer lipidsenkenden Therapie standen. (157) Moiseev et al. konnten in ihrer Kohorte von 2286 AAV-Patient*innen bei 37 % die Diagnose einer Dyslipidämie oder die Verordnung von Statinen dokumentieren. (67) Diese Relation lässt schlussfolgern, dass unter den inkludierten AAV-Patient*innen des LKH Graz die Kontrolle der Dyslipidämie, exemplarisch als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse herausgegriffen, nur suboptimal ist und in Zukunft die Therapie des kardiovaskulären Risikoprofils vermehrt adressiert werden sollte.

Bei Interpretation der vorliegenden Daten sind verschiedene Limitationen zu beachten. Die wichtigste Einschränkung der vorliegenden Studie besteht in der kleinen Studienpopulation. Weitere Limitationen sind durch das retrospektive Design bedingt, da Informationen zu traditionellen sowie krankheitsassoziierten Risikofaktoren, zum Beispiel der BVAS, nur unvollständig vorhanden bzw. fehlend waren. Eine Unterscheidung zwischen fatalen und nicht-fatalen Ereignissen war ebenso wenig möglich wie die Durchführung von Mortalitätsberechnungen, weil Sterbedaten und Todesursachen nur lückenhaft vorhanden waren. Nichtsdestotrotz konnten durch die vorliegende Arbeit Ergebnisse aus bereits publizierten Studien bestätigt und neue potenzielle Risikofaktoren als mögliche Ansatzpunkte weiterführender Untersuchungen aufgezeigt werden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die bereits in der Literatur beschriebene Rolle traditioneller Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse bei AAV durch die vorliegende Analyse bestätigt werden konnte. Weiters konnte gezeigt werden, dass RTX in der Induktionstherapie sowie CYC in der Erhaltungstherapie möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für MACE assoziiert sind. Diese Daten suggerieren, dass in Anbetracht des erhöhten kardiovaskulären Risikos in der AAV-Population die Rolle von unterschiedlichen immunsuppressiven Therapien bei MACE in größeren Studien genauer evaluiert werden sollte.

5 Literaturverzeichnis

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):71.
3. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-94.
4. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split up the group? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1273-9.
5. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3493-500.
6. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):597-606.
7. Massicotte-Azarniouch D, Petricich W, Walsh M, Canney M, Hundemer GL, Milman N, et al. Association of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Clin Kidney J.* 2022;15(4):681-92.
8. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JJ. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 3):iii79-iii83.
9. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
10. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):588-96.
11. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. 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.* 2012;64(10):3452-62.
12. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953-63.

13. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):570-9.
14. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214-23.
15. Berti A, Warner R, Johnson K, Cornec D, Schroeder D, Kabat B, et al. Brief Report: Circulating Cytokine Profiles and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Specificity in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(7):1114-21.
16. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1707-9.
17. Trivioli G, Marquez A, Martorana D, Tesi M, Kronbichler A, Lyons PA, et al. Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):559-74.
18. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1003-10.
19. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i14-22.
20. Redondo-Rodríguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022;11(9).
21. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii42-iii50.
22. O'Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, Stamp LK, Chapman PT. Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med J*. 2007;37(4):242-6.
23. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014;48-49:94-8.
24. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):545-58.
25. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3928-31.
26. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):708-12.

27. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019;68(4):430-6.
28. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
29. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1403-11.
30. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2338-50.
31. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):141.
32. Cabral DA, Canter DL, Muscal E, Nanda K, Wahezi DM, Spalding SJ, et al. Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): An ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2514-26.
33. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel).* 2016;1(4):205-15.
34. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91-101.
35. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1129-35.
36. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun.* 2012;39(4):259-71.
37. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):814-23.
38. Willeke P, Schlüter B, Sauerland C, Becker H, Reuter S, Jacobi A, et al. Farm Exposure as a Differential Risk Factor in ANCA-Associated Vasculitis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137196.
39. Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(6):669-74.

40. Scott J, Hartnett J, Mockler D, Little MA. Environmental risk factors associated with ANCA associated vasculitis: A systematic mapping review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(11):102660.
41. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120(1):12-7.
42. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, van der Meer B, Arends J, Manson WM, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1029-33.
43. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):302-7.
44. Hutton HL, Holdsworth SR, Kitching AR. ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenesis, Models, and Preclinical Testing. *Semin Nephrol.* 2017;37(5):418-35.
45. Martin KR, Witko-Sarsat V. Proteinase 3: the odd one out that became an autoantigen. *J Leukoc Biol.* 2017;102(3):689-98.
46. Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep.* 2017;22(2):51-73.
47. Parker H, Albrett AM, Kettle AJ, Winterbourn CC. Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide. *J Leukoc Biol.* 2012;91(3):369-76.
48. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys.* 2018;640:47-52.
49. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood.* 2012;120(15):3007-18.
50. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):990-7.
51. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110(7):955-63.
52. Schreiber A, Eulenberg-Gustavus C, Bergmann A, Jerke U, Kettritz R. Lessons from a double-transgenic neutrophil approach to induce antiproteinase 3 antibody-mediated vasculitis in mice. *J Leukoc Biol.* 2016;100(6):1443-52.
53. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1773-83.

54. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):100-9.
55. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73.
56. Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol*. 1994;153(3):1271-80.
57. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, Erne P, Hasler P, Hahn S, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett*. 2010;584(14):3193-7.
58. Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of disordered neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):631-3.
59. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int*. 1992;41(2):375-83.
60. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.
61. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martínez-Valle F, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6083.
62. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med*. 2021;10(7).
63. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, Yameogo S, Mariotte D, Lobbedez T, et al. Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1731-9.
64. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1512-23.
65. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):248-53.
66. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-10.
67. Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M, Direskeneli H, Galesic K, Gazel U, et al. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2023.

68. Bai YH, Li ZY, Chang DY, Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):524-9.
69. Pathologie das Lehrbuch. 6., vollständig überarbeitete Auflage ed. Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Böcker W, Denk H, editors. München: Elsevier; 2019.
70. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):723-9.
71. Smeets B, Uhlig S, Fuss A, Mooren F, Wetzels JF, Floege J, et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(12):2604-15.
72. Le Hir M, Besse-Eschmann V. A novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(2):591-9.
73. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164-77.
74. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):477-82.
75. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36.
76. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94(6):1177-88.
77. Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int.* 2018;94(6):1045-7.
78. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009;76(6):644-51.
79. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):776-84.
80. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1366-73.
81. Sacoto G, Boukhilal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med.* 2020;49(3):104039.
82. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6342):606.

83. Arias-Loste MT, Bonilla G, Moraleja I, Mahler M, Mieses MA, Castro B, et al. Presence of anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (anti-PR3 ANCA) as serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):109-16.
84. Denizaut G, Ballot E, Johanet C. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(1):105-7.
85. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989;135(5):921-30.
86. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood*. 1990;75(11):2263-4.
87. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416.
88. Korkmaz B, Moreau T, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie*. 2008;90(2):227-42.
89. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999;111(4):507-13.
90. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):683-92.
91. Rasmussen N, Sjölin C, Isaksson B, Bygren P, Wieslander J. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). *J Immunol Methods*. 1990;127(1):139-45.
92. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015;72:4-15.
93. Csernok E, Holle J, Hellmich B, Willem J, Tervaert C, Kallenberg CG, et al. Evaluation of capture ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 in Wegener's granulomatosis: first results from a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(2):174-80.
94. Hellmich B, Csernok E, Fredenhagen G, Gross WL. A novel high sensitivity ELISA for detection of antineutrophil cytoplasm antibodies against proteinase-3. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1 Suppl 44):S1-5.
95. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.

96. Houben E, Bax WA, van Dam B, Slieker WAT, Verhave G, Frerichs FCP, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5096.
97. Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *Bmj*. 2012;344:e26.
98. Schönemmarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(1):25-36.
99. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24.
100. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-31.
101. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2178-87.
102. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20.
103. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
104. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-80.
105. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2461-9.
106. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):399-405.
107. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67.

108. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
109. Garg J, Frishman WH. AVACOPAN: A New Adjunctive Therapy for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Cardiol Rev.* 2023;31(1):3-6.
110. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023:ard-2022-223764.
111. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
112. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-84.
113. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1307-11.
114. Smith R, Jayne D, Merkel PA. OP0026 A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF RITUXIMAB VERSUS AZATHIOPRINE AFTER INDUCTION OF REMISSION WITH RITUXIMAB FOR PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND RELAPSING DISEASE. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(Suppl 1):19-20.
115. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023:ard-2022-223559.
116. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
117. Smith R, Jayne D, Merkel P. LB004A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF RITUXIMAB VERSUS AZATHIOPRINE AFTER INDUCTION OF REMISSION WITH RITUXIMAB FOR PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND RELAPSING DISEASE. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(Supplement_3).
118. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-9.
119. Steinberg AW, Wechsler ME, Fernández Pérez ER. Trends in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis-Related Mortality in the United States, 1999 to 2017. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):160-3.
120. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1566-74.

121. Faurschou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, Baslund B, Obel N. Impact of pre-existing co-morbidities on mortality in granulomatosis with polyangiitis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):649-53.
122. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2308-15.
123. Tervaert JW. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(3):377-85.
124. Raza K, Carruthers DM, Stevens R, Filer AD, Townend JN, Bacon PA. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):946-8.
125. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):33-44.
126. Nienhuis HL, de Leeuw K, Smit AJ, Bijzet J, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al. Enhanced endothelium-dependent microvascular responses in patients with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1875-81.
127. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-19.
128. Floyd L, Morris AD, Woywodt A, Dhaygude A. Cardiovascular disease and ANCA-associated vasculitis: are we missing a beat? *Clin Kidney J*. 2022;15(4):618-23.
129. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003432.
130. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):555-62.
131. Roubille C, Henriquez S, Mercuzot C, Duflos C, Dunogue B, Briot K, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on the Occurrence of Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitides. *J Clin Med*. 2021;10(11).
132. Mourguet M, Chauveau D, Faguer S, Ruidavets JB, Béjot Y, Ribes D, et al. Increased ischemic stroke, acute coronary artery disease and mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Autoimmun*. 2019;96:134-41.
133. Faurschou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1187-92.

134. Aviña-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, Dehghan N, Ann Tan J, Sayre EC, et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2752-9.
135. Faurschou M, Obel N, Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(12):1910-4.
136. Englund M, Merkel PA, Tomasson G, Segelmark M, Mohammad AJ. Comorbidities in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis versus the General Population. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1553-8.
137. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 2012;12:41.
138. Houben E, Mendel A, Carette S, Voskuyl AE, Penne EL, Pagnoux C. Predictors of fatal and non-fatal cardiovascular events in ANCA-associated vasculitis: Data from the Toronto CanVasc cohort. *Joint Bone Spine.* 2020;87(3):221-4.
139. Vegting Y, Penne EL, Hilhorst ML, Hoekstra T, Bemelman FJ, Vogt L, et al. Traditional and disease-related cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis: A prospective, two-centre cohort study. *Joint Bone Spine.* 2023;90(4):105540.
140. Monti S, Robson J, Klersy C, Kraven A, Montecucco C, Watts R, et al. Early development of new cardiovascular risk factors in the systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 124(2):126-34.
141. Li L, Neogi T, Jick S. A cohort study of comorbidity in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(2):291-9.
142. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009;15(5):469-74.
143. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-81.
144. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(9):540-57.
145. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96-102.
146. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-s38.
147. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:307-25.

148. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Cmaj*. 2020;192(12):E295-e301.
149. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elios MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 2015;13:15.
150. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr., et al. 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*. 2005;142(8):620-6.
151. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):530-4.
152. Huang YM, Wang H, Wang C, Chen M, Zhao MH. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2780-90.
153. Salmela A, Ekstrand A, Joutsu-Korhonen L, Räisänen-Sokolowski A, Lassila R. Activation of endothelium, coagulation and fibrinolysis is enhanced and associates with renal anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 1:i53-9.
154. Kronbichler A, Shin JI. Letter to the Editor: "Risk of venous thromboembolism among patients with vasculitis: a systematic review and meta-analysis". *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2867-8.
155. Kronbichler A, Leierer J, Leierer G, Mayer G, Casian A, Höglund P, et al. Clinical associations with venous thromboembolism in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):704-8.
156. Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lüders S, et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract*. 2017;23(4):747-54.
157. Houben E, Mendel A, van der Heijden JW, Simsek S, Bax WA, Carette S, et al. Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2333-5.
158. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(2):115.
159. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303-9.
160. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3s):S1-s87.

161. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98(4):839-48.
162. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2011;33(10):1413-32.
163. Floyd L, Morris A, Joshi M, Dhaygude A. Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360.* 2021;2(6):1002-10.
164. De Sousa E, Smith R, Chaudhry A, Willcocks L, Jayne D. Venous thromboembolism with concurrent pulmonary haemorrhage in systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4357-61.
165. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
166. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208.
167. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
168. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21 Suppl 2:S27-37.
169. Go AS. Cardiovascular Disease Consequences of CKD. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):293-304.
170. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
171. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:253-64.
172. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7.
173. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012;71(6):955-60.
174. Aimo A, Tavoni A, Buda G, Emdin M. Rituximab as a novel treatment for heart failure: evidence from a case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(4):1-2.

175. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130709.
176. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1821-4.
177. Kerekes G, Soltész P, Dér H, Veres K, Szabó Z, Végvári A, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):705-10.
178. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1761-6.
179. Kim DG, Lee J, Seo WJ, Lee JG, Kim BS, Kim MS, et al. Rituximab protects against development of atherosclerotic cardiovascular disease after kidney transplantation: a propensity-matched study. *Sci Rep*. 2019;9(1):16475.
180. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):447-61.