

Diplomarbeit

**Entwicklung eines Kortison-induzierten Diabetes mellitus
nach immunsuppressiver Therapie bei Patienten und
Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis**

eingereicht von

Feyza Özkan

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Nephrologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. Kathrin Eller

Univ. - Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Heidelberg, den 26.09.2020

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.

Heidelberg, den 26.09.2020

Feyza Özkan eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Assoz. Prof. PD Dr. Kathrin Eller danken, die mich während meiner Arbeit wegweisend und mit großem Engagement begleitet hat. Mein Dank richtet sich auch an Herrn Dr. Odler Balázs, der mich in der Vorbereitung der PatientInnen Daten unterstützt hat.

Ein großer Dank gebührt auch meinen Freunden, die mein Leben auf so vielen Ebenen bereichern und meine Studienzeit zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Mein besonderer Dank gilt hier vor allem Yvonne, Elisabeth, Michael und Sevgi. Danke für all die gemeinsam erlebten schönen Momente, für euren Rückhalt und euer Vertrauen in guten sowie in schlechten Zeiten.

Diese Arbeit ist besonders meinem verstorbenen Großvater gewidmet.

Mein größter Dank, der für mich nur schwer in Worte zu fassen ist, gilt jedoch meinen Eltern und Geschwistern. Danke für euren Rückhalt und euer Verständnis hinsichtlich all meiner Entscheidungen. Danke für eure bedingungslose Liebe und Unterstützung. Ihr macht mich zu einem glücklicheren Menschen und dafür bin ich euch unendlich dankbar.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	ix
Zusammenfassung	x
Abstract	xii
1 Einleitung	1
1.1 Einführung und Zielsetzung	1
1.2 Glomerulonephritis	2
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese	3
1.2.2 Klinische Manifestation	3
1.2.3 Diagnostik	4
1.2.4 Typen	4
1.2.4.1 IgA-Glomerulonephritis	4
1.2.4.2 Alport-Syndrom	5
1.2.4.3 Postinfektiöse Glomerulonephritis	5
1.2.4.4 Glomerulonephritiden mit nephrotischem Syndrom	6
1.2.4.5 Rapid progressive Glomerulonephritiden	9
1.3 Diabetes mellitus	19
1.3.1 Diabetes mellitus Typ I	21
1.3.2 Diabetes mellitus Typ II	22
1.4 Steroid-induzierter Diabetes mellitus	23
1.5 Surrogatmarker der Insulinresistenz und beta-Zellfunktion	24
1.6 ANCA-Vaskulitis und Komorbiditäten	25
2 Material & Methoden	28
2.1. Studiendesign	28
2.2. Studienkohorte	28
2.3. Studienziel	28
2.4. Datenerhebung und Durchführung	29
2.4.1 erweiterter oraler Glukosetoleranztest	29

2.4.1.1 Diagnosekriterien eines gestörten Glukosemetabolismus	30
2.4.2. Statistische Auswertung	30
3 Ergebnisse	31
3.1. Patientenmerkmale	31
3.2. Resultate der Surrogatmarker der Insulinsensitivität und Betazellfunktion.	34
3.3. Konzentration von Glucose, Insulin & C-Peptid zu Studienbeginn sowie im Rahmen des erweiterten oralen Glukosetoleranztest	36
4 Conclusio	42
5 Literaturverzeichnis	44

Glossar und Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AK	Antikörper
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies
ANV	Akutes Nierenversagen
Anti-GAD-AK	Anti-Glutamatdecarboxylase-Antikörper
anti-GBM-GN	anti glomeruläre Basalmembran Glomerulonephritis
Anti-ZnT8-AK	Anti-Zink-Transporter 8-Antikörper
AUC	are under the curve
AZA	Azathioprin
BMI	Body-Mass-Index
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzw.	beziehungsweise
c-ANCA	core ANCA
CMV	Cytomegalievirus
CPI	C-Peptid Index
CRP	C-reaktives Protein
d	day
DM	Diabetes mellitus
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
FFS	five factor score
FSGS	fokale segmentale Glomerulosklerose
g	Gramm
GLP	glucagon-like peptide
GN	Glomerulonephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
h	hour
HAS	Haute Autorite Sante
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HIV	humanes Immundefizienz-Virus

HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HOMA	Homeostasis model assessment
IGT	impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
IR	Insulinresistenz
IS	Insulinsensitivität
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index
LN	Lupus Nephritis
mg/dl	Milligram pro Deziliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mPA	mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
mU/L	Milli-Unit pro Liter
NBZ	Nüchternblutzucker
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
p-ANCA	perinucleäre ANCA
PEPCK	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
PLA2R	Phospholipase-A2-Rezeptor
PR3	Proteinase 3
QUICKI	Quantitative-Insulin-Sensitivity-Check-Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
RTX	Rituximab
SGLT	sodium dependent glucose co-transporter
SIDM	Steroid-induzierter Diabetes mellitus
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
THSD7A	Thrombospondin type-1 domain-containing protein 7A
TVT	tiefe Venenthrombose
WHO	world health organisation
z.B.	zum Beispiel

%

Prozent

©

Copyright

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Das Glomerulum	2
Abbildung 2	Potentielle Komorbiditäten bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen	27
Abbildung 3	Vergleich der mittleren Nüchtern-glukose Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR	36
Abbildung 4	Vergleich der mittleren Nüchtern-Insulin Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR	37
Abbildung 5	Vergleich der mittleren Nüchtern-C-Peptid Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR	37
Abbildung 6	Plasmaglukose-Mittelwerte während des OGTT	40
Abbildung 7	Seruminsulin-Medianwerte während des OGTT	41
Abbildung 8	C-Peptid-Medianwerte während des OGTT	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien eines DM laut ADA Leitlinien	21
Tabelle 2	Übersicht der klinischen Daten des untersuchten Studienkollektivs	33
Tabelle 3	Vergleich der klinische Parameter und Resultate der Surrogatmarker der IS und β -Zell- Funktion der Gruppe mit IR und ohne IR	35
Tabelle 4	Klinische Merkmale und Surrogatmarker der IS und β -Zellfunktion der IGT-Patientinnen	38

Zusammenfassung

Hintergrund

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis ist eine autoimmunologisch bedingte Entzündung der kleinen Gefäße mit einer signifikant hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate. Insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen gelten als führende Todesursache. Ursache dafür ist unter anderem ein Diabetes mellitus, der sich oftmals infolge der langwierigen Glukokortikoid-Therapie entwickelt. In folgender Arbeit wurde daher überprüft, wie viele Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-Vaskulitis in Remission einen Diabetes mellitus bzw. eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen und ob eine gestörte Glukosetoleranz oder eine verminderte Insulinsekretion ursächlich ist.

Methodik

Zur Beantwortung dieser Frage erfolgte eine prospektive, Cross-sektionelle Studie der Patienten und Patientinnen mit ANCA-Vaskulitis und stabiler Remission, die auf der Nephrologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz betreut werden. In Summe qualifizierten sich 12 ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen für die Studie. Die Daten der Patienten und Patientinnen hinsichtlich der Voranamnese, Therapie und Nierenfunktion wurden aus dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS® bezogen. Das gesamte Studienkollektiv wurde einem erweiterten (5-stündigen) OGTT unterzogen. Zur Beurteilung der Insulinresistenz sowie Insulinsekretion wurden im Nüchternzustand sowie im Rahmen des OGTT die Plasmaglukose, das Seruminsulin sowie das C-Peptid bestimmt.

Ergebnisse

Anhand des erweiterten OGTT wurden bei 4 von 12 Patienten und Patientinnen eine Insulinresistenz diagnostiziert. Signifikant höhere 1-Stunden-Glukose- sowie 1-Stunden-Insulin-Spitzenwerte bei zwei Patientinnen der IR-Gruppe deuteten auf das Vorliegen eines gestörten Glukosemetabolismus hin. Ein Diabetes mellitus konnte im untersuchten Studienkollektiv nicht nachgewiesen werden.

Routinemäßig eingesetzte klinische Tests zur Identifikation eines Diabetes mellitus scheiterten bei der Erfassung eines gestörten Glukosemetabolismus.

Schlussfolgerung

Aufgrund der Limitation der kleinen Fallzahl der Studie, müssen diese Ergebnisse in einer größeren Kohorte bestätigt werden. Trotzdem zeigt unsere Studie, dass die Durchführung eines erweiterten OGTT als Screening-Maßnahme bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie zur Detektion eines gestörten Glukosestoffwechsels eine hohe Relevanz haben könnte. Diese Maßnahme könnte durch die frühzeitige Identifikation eines abnormalen Glukosemetabolismus und der sofortigen therapeutischen Intervention zu einer signifikanten Senkung der Mortalität bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen unter immunsuppressiver Therapie beitragen. Dies muss allerdings in einer interventionellen Folgestudie erst nachgewiesen werden. Im Hinblick auf mögliche Interventionen stehen zudem neue Substanzen wie die GLP1-Analoga sowie die SGLT-2 Inhibitoren zur Verfügung.

Abstract

Background

ANCA-associated vasculitis is caused by autoantibodies, which result in inflammation of the small vessels. This group of diseases is associated with a high mortality and morbidity rate. Especially cardiovascular diseases are considered the leading cause of death. One of the causes is diabetes mellitus, which often develops as a result of protracted glucocorticoid therapy. In the following study we examined how many patients with ANCA-associated vasculitis in remission have diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Furthermore, we planned to evaluate whether impaired glucose tolerance or reduced insulin secretion is the cause of diabetes mellitus.

Methods

To answer this question, a prospective, cross sectional study of 12 patients with ANCA vasculitis and stable remission was conducted at the Division of Nephrology at the Medical University of Graz. The patient data regarding their medical history, therapy and renal function were obtained from the hospital information system openMEDOCS®. The entire study collective was subjected to a prolonged (5-hour) OGTT. To assess insulin resistance and insulin secretion, plasma glucose, serum insulin and C-peptide were determined during fasting and during the OGTT.

Results

Using the prolonged OGTT, insulin resistance was diagnosed in 4 of 12 patients. Significantly higher 1-hour glucose and 1-hour insulin peaks in two patients in the IR group indicated the presence of impaired glucose metabolism. Diabetes mellitus was not detected in the investigated study group. Routine clinical tests to identify Diabetes mellitus failed to detect an abnormal glucose metabolism.

Conclusion

Due to the limitation of the small sample size of the study, our results must be confirmed in a larger cohort. Nevertheless, our study shows that the implementation of a prolonged OGTT as a screening method in ANCA vasculitis patients for the detection of impaired glucose metabolism could have a high relevance. This screening method could contribute to a significant reduction of mortality in ANCA vasculitis patients under immunosuppressive therapy by early identification of abnormal glucose metabolism and immediate therapeutic intervention. However, this has yet to be demonstrated in an interventional follow-up study. With regard to possible interventions new substances such as GLP1-analogs and SGLT-2 inhibitors are also available.

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis ist eine autoimmunologisch bedingte Entzündung der kleinen Gefäße. Zu diesem Formenkreis der Vaskulitiden zählen die mikroskopische Polyangiitis (mPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) sowie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom).(1) Charakteristisch ist hierbei die Synthese von antinukleären zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) bei etwa 90% der Betroffenen (2), die dieser Art der Vaskulitis ihren Namen verleihen und bei diesen Erkrankungen nachweisbar sind. ANCA richten sich gegen Zielantigene in neutrophilen Granulozyten und führen über die Aktivierung dieser zur Freisetzung sämtlicher Entzündungsmediatoren.(3) Infolgedessen kommt es zu einer reaktiven Schädigung der Gefäßwand mit nachfolgender Nekrose.(1)

Unbehandelt weist diese Erkrankung eine signifikante Mortalitäts- und Morbiditätsrate auf.(1)(4) Aufgrund dessen ist eine frühzeitige Diagnosestellung sowie ein sofortiger Therapiebeginn anzustreben. Heutzutage erfolgt die Standardtherapie mittels Kortikosteroid und Cyclophosphamid, wobei auch Rituximab (RTX), ein Antikörper gegen B-Lymphozyten, immer häufiger zum Einsatz kommt.(1)(5) Diese Therapie mit einem Steroid als Immunsuppression ist jedoch nicht zu unterschätzen. Während bei Nierentransplantierten das Problem eines Kortison-induzierten Diabetes mellitus (DM) bereits bekannt ist, sind Daten hinsichtlich der Kurz- und Langzeitkomplikationen bei Vaskulitis-Patienten und -Patientinnen unzureichend erforscht.

Der Ziel dieser Arbeit besteht somit darin, zu evaluieren, wie viele Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis durch die Therapie mit einem Steroid einen DM bzw. eine gestörte Glukosetoleranz entwickeln. Hierfür wird ein Kollektiv aus 12 Patienten und Patientinnen untersucht, bei denen zwischen 2004 und 2015 die Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis gestellt wurde.

1.2 Glomerulonephritis

Als Glomerulum wird ein Bündel aus Kapillarschlingen bezeichnet.(6) Zusammen mit der Bowman-Kapsel bilden sie das Nierenkörperchen (Nephron), welches die funktionelle Einheit der Niere darstellt.(7) Der charakteristische histologische Aufbau eines Glomerulums dient der Ultrafiltration des Primärharns.(6)(7) Eine Gruppe immunvermittelter Erkrankungen, welche durch entzündliche Veränderungen an den Glomeruli sowie zellulärer Proliferation gekennzeichnet sind, werden unter dem Fachterminus Glomerulonephritis (GN) zusammengefasst. (8) Es wird zwischen primären und sekundären Formen unterschieden. Bei primären Glomerulonephritiden sind die Entzündungsprozesse auf das Glomerulum beschränkt.(8) Zeichen für eine Systemerkrankung liegen dabei nicht vor.(8) Sekundäre Glomerulonephritiden dagegen treten im Rahmen von Systemerkrankungen, wie zum Beispiel (z.B.) bei Vaskulitiden, auf.(8) Eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung sind essentiell, um Betroffene vor einer drohenden Niereninsuffizienz zu bewahren.(8)

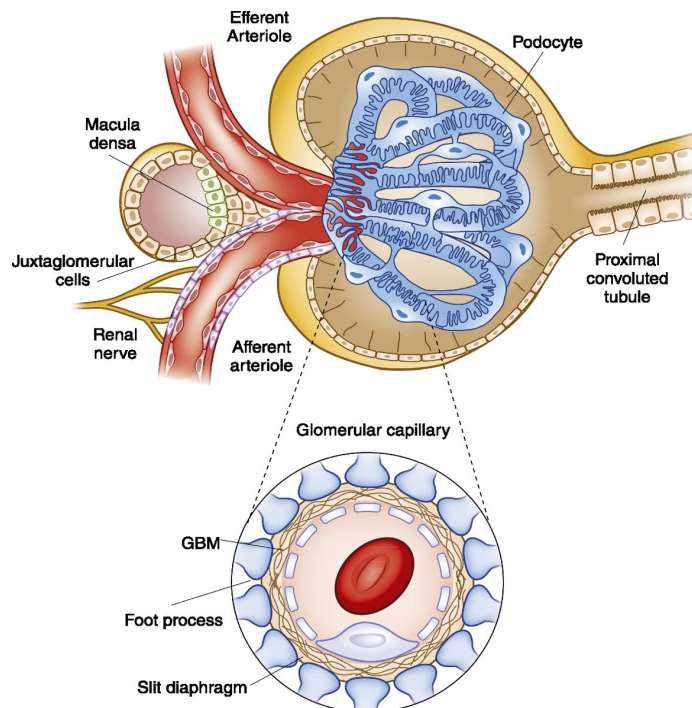


Abbildung 1 Das Glomerulum; übernommen aus (6)

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Bis heute ist die Ursache für die Entstehung von Glomerulonephritiden nicht gänzlich geklärt.(8)(9) Jedoch kann bei den meisten Formen eine Assoziation mit Infektionen nachgewiesen werden.(8)(10) Infolge der Auslösung einer antigenspezifischen Immunantwort kommt es zur Aktivierung verschiedener Effektormechanismen, die letztendlich für die Entstehung der Inflammation verantwortlich sind. Von großer Bedeutung bei diesen Effektormechanismen sind hauptsächlich T-Lymphozyten und Autoantikörper.(8) Immunologische Reaktionen sind somit grundlegend für Glomerulonephritiden und beruhen weitgehend auf T-Zell- und Antikörper-vermittelten Schädigungen.(8) Während in Europa autoimmun-vermittelte Glomerulonephritiden dominieren, sind postinfektiöse Glomerulonephritiden hauptsächlich in Afrika sowie Südamerika vorzufinden.(8) Sowohl genetische als auch epigenetische Faktoren spielen eine Rolle in der Modifikation der Immunantwort.(10) Die klinische und pathologische Manifestation der GN ist das Resultat der Immunantwort.(10)

1.2.2 Klinische Manifestation

Glomerulonephritiden können zum einen histopathologisch, also je nach Ausmaß des Schädigungsmusters an den Glomeruli und zum anderen anhand klinischer Leitsymptome klassifiziert werden.(11) Klinisch können sich Glomerulonephritiden als nephritische, nephrotische, rapid progressive oder chronische Glomerulonephritiden präsentieren.(8)(11) Das nephritische Syndrom ist charakterisiert durch eine glomeruläre Hämaturie sowie milde Proteinurie (<3,5g/d) begleitet von einer arteriellen Hypertonie.(8) Im Urinsediment sind sogenannte Akanthozyten, also in ihrer Mehrheit dysmorphe Erythrozyten, sichtbar.(8) Unter dem nephrotischen Syndrom dagegen versteht man das Vorliegen einer schweren Proteinurie (> 3,5g/d), Hypoalbuminämie sowie von Ödemen.(8) Begleitend kann auch eine Hyperlipidämie auftreten.(8)(11) Akut präsentieren sich Glomerulonephritiden häufig als nephritisches Syndrom mit einer verminderten Nierenfunktion.(12) Bei der rapid progressiven GN steht zusätzlich zu den klinischen Leitsymptomen einer GN vor allem der rapide Nierenfunktionsverlust im Vordergrund und gilt daher als medizinischer Notfall.(8)

Die chronische GN ist vergesellschaftet mit den Komplikationen wie renale Anämie und Bluthochdruck eines fortschreitenden Nierenfunktionsverlusts und führt letztendlich zu einem terminalen Nierenversagen.(8)(11)

1.2.3 Diagnostik

Der erste Schritt um zu einer Diagnose zu gelangen ist zunächst einmal die Anamneseerhebung. Hierbei kann ein schäumender Urin oder eine Veränderung des Urins bezüglich Menge, Farbe oder Geruch hinweisgebend auf eine renale Problematik sein.(11) Wichtig ist auch das Erfragen der aktuellen Medikation. Denn Medikamente wie zum Beispiel nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Interferone und Penicillinamine können aufgrund ihrer bekannten nephrotoxischen Wirkung zu Schäden an den Glomeruli führen.(13)(14) Außerdem ist es sinnvoll, Systemerkrankungen wie DM, arterielle Hypertonie, Vaskulitis oder Hepatitis B und C, die in Zusammenhang mit Glomerulonephritiden stehen, zu erfragen.(11) Im Fokus sollten auch physische Auffälligkeiten, wie z.B. eine periorbitale Schwellung, generalisierte Anasarka sowie Ödeme, stehen.(11) Anschließend ist eine Untersuchung des Urinsediments vorgesehen. Das dient unter anderem dazu, Hinweise bezüglich einer eventuell vorliegenden Hämaturie zu erlangen.(11) Allerdings liefert diese Untersuchung weder eine Aussage über die Entität der Erkrankung noch ist sie spezifisch genug für eine Differentialdiagnose.(8) Um sich einer sicheren Diagnose zu nähern sollte eine Untersuchung spezieller serologischer Parameter erfolgen.(8) Diagnosebeweisende serologische Parameter gibt es allerdings nur bei bestimmten Glomerulonephritiden, wie z.B. bei der ANCA-assoziierten Glomerulonephritis.(8) Daher stellt den Goldstandard der Diagnostik bei Glomerulonephritiden die Nierenbiopsie dar, welche bei jeglicher Form einer GN zur eindeutigen Erfassung der Diagnose führt.(8)

1.2.4 Typen

1.2.4.1 IgA-Glomerulonephritis

Die in Europa häufigste Form der GN ist die Immunglobulin A-Glomerulonephritis (IgA-GN).(8) Sie betrifft vorwiegend jüngere Patienten sowie Patientinnen.(15) Sowohl ein idiopathisches als auch ein sekundäres Auftreten z.B. als akute GN im Rahmen der Multisystemerkrankung Purpura-Schoenlein-Henoch ist möglich.(8)

Diagnosesichernd ist der bioptische Nachweis von IgA-Ablagerungen im glomerulären Mesangium. Oftmals wird dieses Krankheitsbild begleitet von mesangialen Veränderungen sowie Komplement-C3-Ablagerungen.(8) Bezüglich der Pathogenese herrscht derzeit noch Ungewissheit. Jedoch zeigen neueste Befunde Hinweise auf Veränderungen in Genen, welche eine Rolle bei der Aktivierung einer Entzündungsreaktion spielen.(8) Die Mehrheit der Betroffenen weist eine asymptomatische Mikrohämaturie mit oder ohne Proteinurie auf. Auch ein arterieller Hypertonus kann begleitend vorkommen.(8) Die große Variabilität in der klinischen Manifestation dieser Erkrankung sowie das Fehlen einer Indikation zur Nierenbiopsie, aufgrund einer nur mild ausgeprägten Proteinurie und Hämaturie, führen zum Problem der Unterdiagnostik.(15) Bei der Therapie ist zu beachten, dass zunächst alle supportiven Maßnahmen wie die medikamentöse Blutdrucksenkung (8) ausgeschöpft werden sollten bevor eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wird.(15)

1.2.4.2 Alport-Syndrom (hereditäre Nephritis)

Mutationen in Genen, die für das Kollagen vom Typ IV kodieren führen zur Entwicklung des Alport-Syndroms – eine Störung der glomerulären Basalmembran mit Begleiterkrankungen.(16) In circa 80% der Fälle handelt es sich hierbei um einen X-chromosomalen Erbgang.(17) Charakteristisch ist eine im Elektronenmikroskop sichtbare verdickte glomeruläre Basalmembran sowie eine Aufspaltung der selbigen.(17) Klinisch manifestiert sich das Alport-Syndrom in Form einer Proteinurie und Mikrohämaturie sowie einer Innenohrschwerhörigkeit und in manchen Fällen durch ophthalmologische Komplikationen (zum Beispiel Netzhautflecken, vorderer Lentikonus).(16)(17) Eine kausale Therapie ist nicht vorhanden. Von großer Bedeutung ist die symptomatische Therapie mittels Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) Blockade zur Senkung des glomerulären Blutdrucks und infolge dessen zur Reduktion der Proteinurie.(17)(18)

1.2.4.3 Postinfektiöse GN

Die akute, postinfektiöse GN tritt selten in europäischen Industrieländern, aber gehäuft in Entwicklungsländern auf.(8) Sie gehört zu den Nephritiden vom Immunkomplex-Typ, das heißt Immunkomplexe verteilen sich über die gesamte

Kapillarwand der Glomeruli.(12) Sie tritt circa 1-3 Wochen nach einem Infekt auf. (19) Häufige Erreger sind Streptokokken der Gruppe A aber auch andere Erreger wie Staphylokokken, Mykobakterien und gram-negative Bazillen können eine postinfektiöse GN hervorrufen.(19) Pathologische Kennzeichen sind die Proliferation von Mesangium- und Endothelzellen, Leukozyteninfiltrate und durch Antigen-Antikörper-Komplexe gebildete Höcker („humps“) an der Außenseite der Basalmembran.(12) Eine Hämaturie, Proteinurie sowie Flüssigkeitsretention gehören zu den klinischen Leitsymptomen dieser Erkrankung.(12)(19) Eine Supportivtherapie zur Förderung der Diurese und Verbesserung der Nierendurchblutung mittels Antihypertensiva und Diuretika ist die Therapiemöglichkeit der Wahl, solange keine Zeichen eines akuten Nierenversagens (ANV) vorliegen.(12) Lassen sich die Folgeerscheinungen des ANV nicht in den Griff bekommen, ist eine zeitweilige Dialyse unumgänglich.(12)

1.2.4.4 Glomerulonephritiden mit nephrotischem Syndrom

Als nephrotisches Syndrom äußern sich die membranöse GN, die fokale segmentale Glomerulonephritis (FSGS) sowie die minimal-change GN.(8)(20) Die membranöse GN zeigt sowohl ein primäres Auftreten mit autoimmuner Pathogenese sowie ein sekundäres, mit Infektionskrankheiten oder Malignomen vergesellschaftetes Auftreten.(8) Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei primären Formen Auto-Antikörper nachweisbar sind, wohingegen diese bei sekundären Formen fehlen. Bei der primären Form richten sich Auto-Antikörper entweder gegen den Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA-2R) oder gegen das Thrombospondin type-1 domain-containing protein (THSD-7A), welche auf den Podozyten überexprimiert werden.(8) Infolgedessen lagern sich die dadurch entstandenen Immunkomplexe unter den Podozyten-Fußfortsätzen ab, wodurch es zum Ausbruch der Erkrankung kommt.(15) 70% der Betroffenen in Europa sind PLA-2R positiv.(15) Klinisch zeigt sich ein nephrotisches Syndrom mit Mikrohämaturie und Hypertonie. Da die PLA2R-Autoantikörperspiegel mit dem klinischen Bild korrelieren, ist eine Orientierung an diesen im Rahmen der Therapie möglich und sinnvoll.(8) Da gelegentlich eine Spontanremission auftritt, sollte - solange keine Komplikationen vorliegen - eine Supportivtherapie für 3-6 Monate erfolgen.(15) Die Minderheit mit ca. 30% weist keinen PLA-2R auf und

ist somit PLA-2R-negativ.(8) Bei diesen Patienten und Patientinnen ist häufig das zweite Hauptantigen der membranösen GN - das THSD-7A - nachweisbar, welches ebenfalls von den Podozyten exprimiert wird, eine humorale Immunantwort induziert und die Produktion von Autoantikörpern auslöst. Bei diesem Patientengut ist es wichtig, diese einem Tumorscreening zu unterziehen, da die membranöse GN hier bei 10-20% der Betroffenen mit einem Malignom vergesellschaftet sein kann.(8)

Einen weltweiten Anstieg bezüglich der Prävalenz - relativ gesehen zu anderen Formen der GN - erfährt die FSGS.(20) Die FSGS tritt vermehrt bei Kindern und jungen Erwachsenen auf.(15) Kennzeichen der FSGS sind Podozytenschädigung und Podozytendepletion, eine mesangiale Proliferation und so wie der Name bereits aussagt eine segmentale Sklerose.(8)(20) Des Weiteren können Kapillaren kollabieren und Adhäsionen zwischen Kapillarschlingen und der Bowman-Kapsel entstehen.(20) Immunkomplex-Ablagerungen sind bei der FSGS nicht vorhanden.(8) Eingeteilt wird die FSGS zum einen in eine primäre bzw. idiopathische Form, der eine Podozytenschädigung infolge einer T-Lymphozyten-Störung zugrunde liegt. Zum anderen gibt es noch eine adaptive, genetische, Infektions-assoziierte sowie Medikamenten-induzierte Form.(20) Ein Nephronenverlust durch Hyperfiltration und glomerulärem Bluthochdruck führt zu einer adaptiven/sekundäre FSGS.(20) Die Einnahme von Bisphosphonaten kann aufgrund ihrer schädigenden Wirkung auf Podozyten zu einer Medikamenten-induzierten FSGS führen.(20) Infektionskrankheiten wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Cytomegalievirus (CMV) und Parvovirus B19 können eine Infektionen-assoziierte FSGS induzieren.(8)(20) Die genetische Variante der FSGS basiert sowohl auf autosomal-dominant bzw. autosomal-rezessiv vererbten Gendefekten mit variabler Penetranz.(20)(21) Der zugrundeliegende Gendefekt führt zu Veränderungen der physiologischen Podozytenstruktur und/oder Podozytenfunktion. Es liegt eine familiäre Häufung vor.(21) Der rezessiven Form der FSGS liegt meist eine loss-of-function Mutation zugrunde. Diese Form tritt vor allem im frühen Kindesalter auf.(21) Im Erwachsenenalter hingegen tritt häufiger die autosomal-dominant vererbte Form der FSGS auf. Im Gegensatz zur rezessiven Form der FSGS liegt hier eine gain-of-function Mutation.(21) Die histologische Darstellung der FSGS korreliert unter anderem mit der Funktion des

betroffenen Gens sowie dem Alter bei Ausbruch der Erkrankung.(21)

Die Therapie der sekundären FSGS ist die Therapie der Ursache bzw.

Grunderkrankung. Dies bedeutet bei einer Medikamenten-induzierten FSGS das Absetzen der Medikation, bei einer Infektionen-assoziierten FSGS die Behandlung des Virus und bei einer adaptiven FSGS die Einstellung des Blutdrucks sowie eine Gewichtsreduktion.(8)(15)(20)

Vorwiegend im Kindesalter tritt die sogenannte minimal-change GN (glomeruläre Minimalläsionen) auf.(15) Die Mehrheit von 70-90 % ist dabei älter als ein Jahr. (22) Die Ursache bzw. der Auslöser sind derzeit noch unbekannt.(8) Allerdings zirkulieren im Blut Permeabilitätsfaktoren, von denen man ausgeht, dass sie an die Podozyten binden und infolgedessen zytoskelettale Störungen hervorrufen könnten.(8) Diese Störungen bewirken aufgrund einer Funktionsschädigung der Podozyten eine Erhöhung der Permeabilität, die sich wiederum in einer Proteinurie äußert.(22) Das klinische Leitsymptom der minimal-change GN ist eine nephrotisches Syndrom.(15) Lichtmikroskopisch sind keine sichtbaren Veränderungen vorzufinden, wohingegen im Elektronenmikroskop ein Verlust der Fußfortsatzarchitektur (englisch: „foot process effacement“) zu sehen ist.(22) Dieser elektronenmikroskopische Nachweis ist aus histologischer Sicht die Haupteigenschaft einer minimal-change GN.(22) Therapeutische Maßnahmen sind vor allem der Einsatz von Kortikosteroiden, da diese bei der Mehrheit der Betroffenen gut ansprechen.(8) Ist die Therapie mit einem Kortikosteroid effizient – dies ist insbesondere im Kindesalter der Fall - spricht man von Steroid-sensitiven Nephropathien.(22) Diese Formen führen in der Regel nicht zu einem chronischen Nierenversagen.(22) Nicht-Steroid-sensitive Nephropathien dagegen können in eine FSGS übergehen.(22) Rezidive sind häufig.(22)

Die seltene membranoproliferative GN (7% - 10% aller bioptisch gesicherter GN) kommt idiopathisch oder sekundär bei Malignomen, Infektionserkrankungen (Hepatitis B oder C), Komplementdefekten oder Autoimmunerkrankungen vor.(23) Elektronenmikroskopische Befunde werden zur Einteilung in verschiedenen Typen herangezogen. Im Vordergrund stehen dabei Typ 1 und Typ 2. Typisch für die Typ 1 Form ist das Vorkommen von mesangialen und subendothelialen Immunkomplex-Ablagerungen, welche sowohl Immunglobuline als auch C3-Komplement enthalten.(23) Somit handelt es sich hierbei um eine Immunkomplex-

vermittelte Form. Als „dense deposit disease“ wird der Typ 2 der membranoproliferativen GN im englischsprachigen Raum bezeichnet, da sich intramembranös zahlreiche Komponenten des Komplementsystems ablagern.(23) Die Ursache liegt in einer genetischen Fehlregulation des Komplementsystems.(8) Im Labor ist ein herabgesetzter C3-Spiegel zu erkennen. Dieser Typ ist die Komplement-vermittelte Form der membranoproliferativen Form.(8)(23)

1.2.4.5 Rapid progressive Glomerulonephritiden (RPGN)

Die RPGN führt zu einem schnellen Nierenfunktionsverlust (Tage bis Wochen) , weshalb sie als medizinischer Notfall gilt.(8) Eine frühzeitige Therapie ist einzuleiten, um weitere Komplikationen sowie ein chronisches Nierenversagen zu verhindern.(12) Histologische Kennzeichen sind Nekrosen, eine extrakapilläre Proliferation sowie eine ausgeprägte Halbmondbildung in den Glomeruli.(8)(12) Diese Halbmondbildung ist der Grund dafür, weshalb die RPGN im Englischen auch als „crescentic GN“ bezeichnet wird.(24) RPGN umfassen die anti-glomeruläre Basalmembran-GN (anti-GMB-GN), die ANCA-assoziierte GN sowie die Immunkomplex-Nephritis (vorallem Lupus-Nephritis, akute postinfektiöse Glomerulonephritis sowie Purpura Schönlein Henoch). Zu den häufigsten Ursachen einer RPGN gehört die ANCA-assoziierte Vaskulitis.(8) Merkmal der anti-GBM-GN ist das Vorhandensein von hohen Konzentrationen zirkulierender Immunglobulin G Antikörper (IgG-AK) gegen die glomeruläre Basalmembran.(12) Diese Antikörper richten sich gegen das in der Basalmembran befindliche Kollagen vom Typ IV.(12) Die Tatsache, dass dieser Kollagen-Typ auch in den Lungen zu finden ist erklärt, weshalb die anti-GMB-GN mit oder ohne pulmonale Beteiligung auftreten kann.(8) Als Goodpasture-Syndrom wird die anti-GMB-GN mit pulmonaler Beteiligung bezeichnet. Beiden Formen liegt eine Antikörper-Antigen-Interaktion zugrunde, welche unter anderem zu einer Komplementaktivierung und zu Schäden an den Glomeruli bzw. an den Lungen führt.(12) Es wird eine kombinierte Therapie - bestehend aus Kortikosteroiden und Cyclophosphamid - empfohlen.(8)

Die Lupus Nephritis (LN), eine Immunkomplex-RPGN, ist die renale Beteiligung bei einem systemischen Lupus erythematoses (SLE).(25) Zu den Risikofaktoren, die eine Rolle in der Entwicklung einer LN spielen, gehören ein jüngeres Alter, das

männliche Geschlecht sowie eine nicht-europäische Abstammung.(26)
Forschungsergebnisse ergaben, dass Betroffene eine erhöhte Expression von Genen, welche für Neutrophile codieren, zeigten.(25) Die vermehrte Neutrophilen-Aktivierung führt zu einer gewebsspezifischen und systemischen Inflammation. Großteils ist zusätzlich das Komplementsystem aktiviert, wodurch es zu direkten Nierenschäden kommt.(25) Richtlinien der International Society of Nephrology ermöglichen eine Klassifikation der LN. Berücksichtigt werden hierbei unter anderem der Akkumulations-Ort der Immunkomplexe im Glomerulum, das Ausmaß der glomerulären Beteiligung (fokal oder diffus) sowie die Unterscheidung zwischen einem aktiven, entzündlichen oder chronischen, sklerotischen Vorgang.(25) Potente Immunsuppressiva wie Kortikosteroide, Cyclophosphamid sowie Mycophenolat Mofetil (MMF) sind wesentlich in der Therapie der Lupus Nephritis.(25) Hochdosierte Kortikosteroide werden zur schnellen Kontrolle des Entzündungsvorganges eingesetzt. Ergänzend werden auch anti-inflammatorische Medikamente eingesetzt.(8)(25)

Nachdem nun ein Überblick über einzelne Formen der Glomerulonephritiden geschaffen wurde, wird im folgenden Abschnitt explizit auf die für diese Arbeit relevante Form der RPGN eingegangen.

Hierbei handelt es sich um die ANCA-assoziierte Vaskulitis – eine multisystemische Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie.(1) Ein Großteil der Betroffenen (75%) weist eine Nierenbeteiligung auf.(27) ANCA steht für „anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies“. Je nach Positivität der Färbung wird zwischen perinukleären-ANCA (p-ANCA) und cytoplasmatischen-ANCA (c-ANCA) unterschieden. Hauptantigen der p-ANCA ist die Myeloperoxidase (MPO), während c-ANCA spezifisch für die Proteinase 3 (PR3) sind.(27)

Dadurch ergeben sich drei mögliche Serotypen: MPO-ANCA positiv, PR3-ANCA positiv oder ANCA negativ.

ANCA führen durch Antigen-Antikörper-Reaktionen an den Zielantigenen der Neutrophilen zur Aktivierung dieser, wodurch eine Entzündungsreaktion induziert und Schäden bevorzugt an kleinen Blutgefäßen verursacht werden.(1) Diese Theorie hat bis heute ihre Gültigkeit erwiesen. Die Schäden an den Blutgefäßen treten in Form von Inflammation und Nekrose auf.(27) ANCA-Vaskulitiden weisen eine große Variabilität bezüglich der Symptomatik auf.(1).

Die ANCA-Vaskulitis wird untergliedert in drei weitere Erkrankungsgruppen. Dazu gehören die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die mikroskopische Polyangiitis (mPA) sowie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). (27) Die Erstellung einer Nomenklatur zu diesen Erkrankungsgruppen erfolgte 1994 durch die Chapel-Hill-Consensus-Konferenz CHCC und wurde zuletzt 2012 überarbeitet.(1)(27)

Bleibt die ANCA-Vaskulitis unbehandelt, weist sie eine signifikante Mortalitäts- und Morbiditätsrate auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 75%.(1) Komplikationen treten nicht nur im Rahmen der Erkrankung, sondern auch durch die Therapie auf.(1) Eine rasche Diagnosestellung sowie die prompte Therapieeinleitung sind wesentlich für ein optimales Outcome von ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen.(28) Zum Tode kommt es in erster Linie durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome oder Infektionen.(1)

Diagnostisch wichtig sind zum einen die Kontrolle der Entzündungsmarker sowie der Nierenfunktionsparameter, zum anderen die serologische Testung auf ANCA, antinukleäre Antikörper sowie anti-GBM-Antikörper.(1) Die ANCA-Vaskulitis kann nach serologischen sowie klinisch-pathologischen Aspekten klassifiziert werden. PR3-ANCA positive Patienten und Patientinnen zeigen eine erhöhte Prävalenz in Nordeuropa und Australien.(27) Bei diesem Patientengut ist häufig der Respirationstrakt mitbetroffen. Hier zeigen sich Granulome und teilweise auch vaskulitische Läsionen.(27)(28) MPO-ANCA positive Patienten und Patientinnen kommen häufiger in Südeuropa und Asien vor.(27)

Zahlreiche Fakten belegen, dass eine Pathogenität der ANCA Immunglobulin G eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der ANCA-Vaskulitis spielen. Dies wird unter anderem durch das Vorhandensein von ANCA bei 90% der Betroffenen mit mPA, GPA und renal-limitierter Vaskulitis belegt.(28) Außerdem beweist die Wirksamkeit von Immunsuppressiva das Vorliegen immunologischer Prozesse bei ANCA-Vaskulitiden.(28) Diese Hypothese wird zusätzlich durch den Therapieerfolg mittels einer gezielten B-Zell-Therapie verstärkt.(28) Des Weiteren konnte man beobachten, dass die transplazentare Übertragung maternaler MPO-ANCA auf den Fötus zu einer Glomerulonephritis und pulmonaler Hämorrhagie eines Frühgeborenen (33.Schwangerschaftswoche) führte.(27) Allerdings gibt es auch Aspekte, die an der Hypothese der Pathogenität der ANCA Immunglobulin G

zweifeln lassen. Durch diese Hypothese lässt sich nämlich nicht erklären, weshalb es trotz ANCA-Negativität zum Ausbruch der Erkrankung kommt. Dazu kommt, dass bei Betroffenen trotz Remission ANCA persistieren.(28) Eine mögliche Erklärung für diese widersprüchlichen Aussagen liefert die Erkenntnis, dass es nicht-pathologische ANCA-Epitope gibt. Deshalb können trotz fehlendem Krankheitsbild ANCA nachweisbar sein.(28) Einen experimentellen Nachweis hierfür lieferte eine multizentrische Studie, in welcher das Vorliegen einer anderen Epitopspezifität der MPO-Autoantikörper bei gesunden Personen bestätigt wurde.(29) Die Pathogenese ist somit nicht gänzlich geklärt. Dennoch gibt es wichtige Anhaltspunkte, die bei der Therapie berücksichtigt werden.

Die Grundlage der Therapie bilden die Immunmodulation und Immunsuppression.(27) Die Induktionstherapie (erste 3 – 6 Monate) setzt sich aus der Kombination eines Glukokortikoids und Cyclophosphamid bzw. RTX zusammen und hat das Ziel der Reduktion der Gewebsschädigung durch eine rasche Suppression des Entzündungsprozesses.(27) Die darauffolgenden 24 – 48 Monate (Erhaltungsphase) in der Behandlung einer ANCA-assoziierten Vaskulitis dienen primär der Prävention des Rückfalls der Krankheit.(27) Bei Ausbleiben einer Verbesserung sowie Verschlechterung der Krankheit 4 – 6 Wochen nach Therapiebeginn wird von einer refraktären Erkrankung gesprochen.(27) Glukokortikoide nehmen aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Kontrolle der Krankheitsaktivität von ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine zentrale Rolle ein.(27) Im Vergleich zu einer unbehandelten ANCA-assoziierten Vaskulitis verbessern Glukokortikoide in Kombination mit RTX oder Cyclophosphamiden die Überlebenszeit signifikant.(30) Jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten unerwünschter Wirkungen und der Exposition gegenüber Glukokortikoiden.(1)(27) Eine multizentrische randomisierte Studie (englisch: Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis, PEXIVAS) hat sich neben der Rolle einer Plasmapherese in der Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitis Patienten und Patientinnen zusätzlich mit der Glukokortikoiddosis zur Induktionstherapie bei Patienten und Patientinnen mit einer schweren ANCA-assoziierten Vaskulitis (definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von <50 Milliliter pro Minute pro m² Körperoberfläche oder durch Vorliegen einer diffusen pulmonalen Hämorrhagie) befasst.(27)(30)

Nach dem Zufallsprinzip erfolgte die Zuteilung der Patienten und Patientinnen in eine Gruppe, welche eine Plasmapharese erhielt (7 mal innerhalb von 14 Tagen) und in eine Kontrollgruppe in welcher keine Plasmapharese durchgeführt wurde.(31) Zudem erfolgte ebenfalls per Zufallsprinzip die Zuteilung der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen zu einer Standard-Glukokortikoiddosis Gruppe oder einer Gruppe, welche niedrig dosierte orale Glukokortikoide erhielt.(31)

Die Gruppe mit niedrig dosierten Glukokortikoiden konnte eine Reduktion von schweren Infektionen innerhalb des ersten Jahres aufweisen.(27) Zwischen den beiden Gruppen (niedrig dosierte Glukokortikoide versus Standard-dosierte Glukokortikoide) gab es keinen Unterschied im Hinblick auf die Wirksamkeit der Glukokortikoide.(27) In Bezug auf die Mortalität war eine niedrige Glukokortikoiddosis einem Standard-Dosierungsschema nicht unterlegen.(31) Der Einsatz einer additiven Plasmapharese zeigte in der PEXIVAS-Studie für das renale Überleben oder für die Mortalität bei einer schweren renalen oder pulmonalen ANCA-assoziierten Vaskulitis keinen Benefit.(27)(30)

Bereits seit Jahrzehnten werden ANCA-assoziierte Vaskulitiden, welche mit lebensbedrohlichen Organmanifestationen einhergehen, mit einer Kombinationstherapie aus Glukokortikoiden und Cyclophosphamid behandelt.(27) Trotz ihrer Wirksamkeit in über 90% der Patienten und Patientinnen ist diese Kombinationstherapie aufgrund der erheblichen Toxizität limitiert.(27) Die Therapie mit Cyclophosphamid wurde in einer randomisierten Studie (CYCLOPS-Studie) von der European Vasculitis Study Group untersucht. In diese Studie wurden Patienten und Patientinnen mit einer neu diagnostizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis eingeschlossen.(32) Über einen Zeitraum von 3 – 6 Monaten bis zur Remission wurden die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen alle 2 – 3 Wochen mit einem oralen Cyclophosphamid (2mg/kg pro Tag) oder einem intravenösen Cyclophosphamid (15mg/kg) behandelt.(27) Hinsichtlich der Remissionsraten zwischen den beiden Gruppen (oral versus intravenös) zeigte sich kein Unterschied.(27) Die orale Cyclophosphamid-Gruppe wies ein geringeres Rückfallrisiko auf. Die Langzeitbeobachtung ergab keine Unterschiede in der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen.(32)

Angesichts der erheblichen Toxizität von Cyclophosphamid in der Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden wurden sicherere Therapiealternativen erforscht. (27) Diese zielten auf spezifische zelluläre sowie molekulare Wege ab, die an der Autoimmunreaktion beteiligt sind. (27) Der Einsatz von RTX (ein monoklonaler Antikörper gegen B-Lymphozyten) zur Remissionsinduktion bei GPA und mPA wurde in zwei kontrollierten randomisierten Studien untersucht. In der RAVE-Studie (197 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen mit aktiver Erkrankung) wurde die Therapie mit RTX (375mg/m² Körperoberfläche/ Woche über 4 Wochen) mit einer oralen Cyclophosphamid-Therapie (2mg/kg Körpergewicht pro Tag) – jeweils gemeinsam mit Steroiden - verglichen. (27)(33) Die Steroiddosis wurde im Verlauf reduziert. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die Remission der Erkrankung ohne weitere Steroidtherapie nach 6 Monaten definiert. (33) Die Resultate der RAVE-Studie ergaben, dass 64% der RTX-Gruppe den primären Endpunkt erreichten. In der Kontrollgruppe hingegen waren es nur 53%. (33) Die auf RTX basierende Therapie zeigte somit im Vergleich zur Cyclophosphamid-Therapie, dass sie in der Induktion einer Remission von ANCA-assoziierten Vaskulitiden dem Cyclophosphamid nicht unterlegen war. (27)(33) RTX war in der Therapie von Patienten und Patientinnen mit schubförmiger Erkrankung dem Cyclophosphamid überlegen. (33) Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rate unerwünschter Wirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. (33) Eine weitere zulassungsrelevante Studie zum Einsatz von RTX bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden wurde im Jahre 2010 publiziert. In diese sogenannte RITUXVAS-Studie wurden 44 Patienten und Patientinnen mit einer neu diagnostizierten GPA und mPA, von denen ein Großteil eine schwere Nierenbeteiligung (einschließlich dialysepflichtiger Patienten und Patientinnen) aufwies, eingeschlossen. (27)(34) Die RTX-Gruppe (n=33) erhielt über 4 Wochen RTX in einer Dosis von 375mg/m² Körperoberfläche pro Woche und zusätzlich zwei Cyclophosphamid Infusionen. (34) Die Kontrollgruppe (n=11) hingegen wurde mit intravenös verabreichtem Cyclophosphamid (15mg/kg Körpergewicht) für einen Zeitraum von 3 – 6 Monaten behandelt. (34) Alle Patienten und Patientinnen der Cyclophosphamid-Gruppe erhielten eine anschließende remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin. (34) Das Steroidregime war in beiden Gruppen gleich.

Zudem war bei schwerer Nierenbeteiligung die Anwendung einer Plasmapherese zugelassen.(27) Als primärer Endpunkt der RITUXVAS-Studie war die Remission nach 12 Monaten sowie schwere unerwünschte Wirkungen definiert.(34) Eine anhaltende Remission zeigten 76% der RTX-Gruppe und 82% der Kontrollgruppe.(34) Unerwünschte Wirkungen traten in 42% der RTX-Gruppe und in 36% der Kontrollgruppe auf.(34) Sowohl in der RAVE- sowie auch RITUXVAS-Studie erhielten die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen initial hochdosierte Glukokortikoide, deren Dosis im Verlauf reduziert wurde.(1) In beiden Studien war RTX hinsichtlich der Remissionsinduktion dem Cyclophosphamid nicht unterlegen.(1) In beiden Studien waren nur GPA- und mPA Patienten und Patientinnen eingeschlossen. Es liegen jedoch Hinweise aus Fallberichten vor, welche eine potentielle Wirksamkeit von RTX bei EGPA aufzeigen.(1) Ein ausbleibender Therapieerfolg mit Cyclophosphamid oder Kontraindikationen für Cyclophosphamid stellen weitere Indikationen für den Einsatz von RTX anstelle des Cyclophosphamids dar.(1)

Beginnend mit der GPA, wird nun genauer auf die einzelnen Unterformen der ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingegangen. Die GPA ist eine immunmedierte, multisystemische Erkrankung der kleinen Gefäße.(35) Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr.(35) Charakteristisch für diese Form der ANCA-assoziierten Vaskulitis sind eine Glomerulonephritis, eine nekrotisierende Vaskulitis und die namensgebenden Granulome, welche in den oberen Atemwegen zu finden sind. Betroffen sind die Nieren sowie der Respirationstrakt.(36) Aber auch andere Organe wie Herz, Haut und Nerven können betroffen sein.(35) Es herrscht auf dem heutigen Stand noch Unklarheit bezüglich der Ätiologie, allerdings geht man von autoimmunologischen Ursachen aus.(35) In 80% - 90% der Fälle sind c-ANCA mit einer PR3-Spezifität nachweisbar.(36) Eine genetische Anfälligkeit sowie Umweltfaktoren tragen ebenfalls eine Bedeutung für die Ätiologie der Erkrankung.(36) Klinisch kann sich die GPA spezifisch sowie unspezifisch präsentieren. Zu den unspezifischen Symptomen zählen Fieber, Myalgie und Gewichtsverlust.(36) Typisch sind Symptome an Hals, Nase und an den Ohren. Diese können unter anderem in Form einer Sinusitis, Otitis media sowie einem Schwindel (Vertigo) auftreten.(35) Eine Lungenbeteiligung kann sich neben Dyspnoe, Husten und Hämoptysen auch

in einer alveolären Hämorrhagie sowie in der Bildung von Granulomen äußern.(36) Des Weiteren kann diese Erkrankung mit einer renalen Beteiligung (10 – 20% der GPA Patienten und Patientinnen) einhergehen, welche sich bei Manifestation einer fokal-segmental nekrotisierenden GN in einem nephritischen Syndrom mit Mikrohämaturie sowie Proteinurie äußert.(35)(36) Das Ausmaß der Nierenschädigung korreliert mit der Prognose der GPA.(35) Bei circa 30 – 40% der Betroffenen ist das periphere Nervensystem – oft in Form einer Mononeuritis – geschädigt.(35)(36) Eine kardiale Beteiligung ist selten.(36) Phänotypisch wird zwischen einer limitierten und systemischen Form unterschieden. Die limitierte bzw. lokalisierte Form ist auf den oberen Respirationstrakt begrenzt. Es sind vor allem Hals, Nase und Ohren betroffen.(35) Zu Rezidiven kommt es bei der limitierten Form häufiger als wie bei der systemischen Form.(35) Der pathophysiologische Prozess beider Formen unterscheidet sich ebenfalls. Während bei der limitierten Form eine granulomatöse Inflammation im Vordergrund steht, liegt bei der systemischen Form eine Vaskulitis vor.(35) Zwar können der Nachweis von ANCA die Diagnose kräftigen, diese sind allerdings nicht maßgeblich, wenn bereits durch die Klinik (abnormaler Thorax-Röntgenbefund, orales Ulkus, nasaler Ausfluss) und Histologie (bioptischer Nachweis einer granulomatösen Entzündung) eine GPA wahrscheinlich ist. (36)(35) Zusammenfassend ist bezüglich der Diagnostik einer GPA also wichtig, dass ein besonderes Augenmerk auf klinische Leitsymptome gelegt werden sollte. Bleibt die GPA unbemerkt und unbehandelt, führt dies zu ernsthaften Folgen.(35) Gefürchtet sind bei dieser Erkrankung vor allem Rezidive. Eine höhere Rezidivrate besteht bei der limitierten Form der GPA.(35) Bei einer effektiven Therapie ist ein besseres Ansprechen der limitierten Form mit einer Erhöhung der Überlebensrate zu beobachten. Eine effiziente und individuell angepasste Therapie führt bei 90% der Patienten und Patientinnen zu einer Remission.(35) Laut den Richtlinien der französischen nationalen Gesundheitsbehörde Haute Autorité de Santé (HAS) von 2007 wird die Therapie in eine Induktions- & Erhaltungsphase unterteilt.(35) Das Ziel der Induktionsphase ist eine Remission innerhalb von 3-6 Monaten. Hierfür wird ein Kortikosteroid mit Cyclophosphamid oder RTX kombiniert.

In der anschließenden Erhaltungsphase wird das Kortikosteroid diesmal zusammen mit Azathioprin (AZA) oder Methotrexat (MTX) eingesetzt.(35)(36) Diese unterschiedlichen Kombinationen aus einem Kortikosteroid und einem Immunsuppressivum erhöhen die 5-Jahres-Überlebensrate auf > 80%.(35) Mittlerweile ist eine Erhaltungstherapie mit RTX alleine ebenso etabliert.(37) Die Schwierigkeit in der Therapie einer GPA liegt darin, Rezidive sowie Spätkomplikationen zu verhindern.(35)(38)

Eine weitere Form der ANCA-Vaskulitis ist die mPA. Sie ist eine systemische nekrotisierende Vaskulitis und kann mehrere Organe betreffen.(39)

Dementsprechend zeigt sich eine große Variabilität in der Symptomatik. Typische Manifestationsorgane sind die Lunge und Nieren.(39) Folglich sind eine GN sowie pulmonale Vaskulitis charakteristisch für eine mPA. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. – 60. Lebensjahr.(39) Trotz unzureichender Evidenz über die genaue Ursache der mPA, werden wie bei allen ANCA-assoziierten Vaskulitiden autoimmunologische Ursachen vermutet.(39) Über 90% der Betroffenen sind ANCA-positiv und zum Großteil (70%) MPO-spezifisch.(40) Studienergebnisse zeigten, dass renale Symptome, z.B. in Form von Proteinurie und Hämaturie, in 80-100% der Betroffenen nachzuweisen sind.(39) Mit 25 - 55% weist ein beträchtlicher Anteil eine pulmonale Beteiligung auf, welche sich bei 12 – 55% der Betroffenen als alveoläre Hämorrhagie präsentiert.(39) Außerdem kann eine Lungenfibrose auftreten, die wiederum mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist.(39) Zudem können die Haut, z.B. in Form von Urtikaria oder Hautulzera und das periphere Nervensystem klinische Symptome zeigen.(39) Anzeichen an Hals, Nasen und Ohren sind untypisch für die mPA.(40) Diagnostisch wertvoll sind zum einen die Computertomographie des Thorax sowie die Nieren- und Lungenbiopsie. Als Goldstandard gilt jedoch nach wie vor der histologische Nachweis einer Vaskulitis.(39) Das Fehlen einer granulomatösen Entzündung sowie das Fehlen von PR3-ANCA unterscheidet die mPA von der GPA.(39) Das Therapieschema der mPA entspricht dem der GPA.(39,40)

Ehemalig als Churg-Strauss-Syndrom bekannt, gehört die EGPA ebenfalls zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Definiert wird die EGPA als systemische nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße und ist mit einer Eosinophilie sowie

einem Asthma bronchiale vergesellschaftet.(41) Somit treffen bei der EGPA zwei Erkrankungsgruppen aufeinander: die ANCA-Vaskulitis und die hypereosinophilen Syndrome.(42) Circa 50% der EGPA Patienten und Patientinnen sind ANCA positiv.(27) Als Subgruppe der T-Helferzellen aktivieren die sogenannten Th2-Zellen zum einen B-Lymphozyten, zum anderen bewirken sie eine Zytokinsekretion.(42) Die Aktivierung der B-Lymphozyten führt zur Antikörpersynthese, weshalb bei der EGPA hohe Serumspiegel an IgG4 sowie IgE nachweisbar sind.(42)(41) Aktivierte Th1- und Th17-Zellen sezernieren Zytokine (insbesondere Interleukin-17 (IL17) sowie Interleukin-2 (IL2)), die durch Herbeirufen einer granulomatösen Entzündung zu Gewebsschäden führen.(41) Eosinophile Granulozyten werden durch das von Epithel- und Endothelzellen gebildete Eotaxin-3 aktiviert.(42) Dadurch gelangen die eosinophilen Granulozyten über den Blutkreislauf an den Entzündungsherd, wo sie durch die Sekretion basischer Proteine (Eosinophil-derived Neurotoxin, Major Basic Protein) Zell- und Gewebsschädigungen hervorrufen. Da Eosinophile gleichzeitig Interleukin 2 ausschütten und es dadurch erneut zur Th2-Zellaktivierung kommt, wird dieser Kreislauf aufrechterhalten und die Gewebsschädigung fortgesetzt.(42) Ein Nachweis bzw. das Fehlen von ANCA hat Einfluss auf die klinische Manifestation der EGPA.(42) Bei ANCA-Positivität steht die Vaskulitis-Symptomatik mit GN, peripherer Neuropathie sowie Purpura im Vordergrund.(42) Dagegen zeigen ANCA-negative Patienten und Patientinnen Symptome einer Eosinophilie, wie z.B. Lungeninfiltrate und gastrointestinale Symptome.(42) Die EGPA lässt sich in drei Krankheitsphasen unterteilen. Asthma und Symptome des oberen Respirationstraktes (z.B. Rhinitis, nasale Polypen) sind kennzeichnend für die initiale Prodromalphase. Zusätzlich können Arthralgien, Myalgien und Fieber auftreten.(41,42) Die Prodromalphase kann Monate bis Jahre andauern.(42) Im Anschluss an die Prodromalphase folgt die eosinophile Phase. In rund 60% der Betroffenen sind radiologisch Veränderungen des Lungenparenchyms nachweisbar.(42) Lungeninfiltrate und Bronchiektasien wurden in 66% der EGPA Patienten und Patientinnen beschrieben.(42) Allerdings sind keine dieser Pathologien der Lunge spezifisch für die EGPA, da andere eosinophile Lungenerkrankungen dieselben Veränderungen nachweisen können.(42) Im Rahmen der eosinophilen Phase treten auch gastrointestinale sowie kardiale

Symptome auf. Bauchschmerzen und gastrointestinale Blutungen sind die Folge einer Infiltration der Mukosa durch eosinophile Granulozyten.(42) Das Myokard kann ebenfalls von Eosinophilen infiltriert werden.(41) Die Beteiligung des Herzens an der Erkrankung führt zu einer schlechten Langzeitprognose.(42) Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust markieren den Beginn der letzten Phase - die Vaskulitis-Phase.(42) Entzündungsprozesse an den Blutgefäßen verschiedener Organsysteme wie der Haut und dem Nervensystem liegen dieser Phase zugrunde. Hautläsionen (z.B. Erytheme, Urtikaria, Petechien), eine periphere Neuropathie sowie eine GN infolge einer renalen Beteiligung (in etwa 25% der EGPA Patienten und Patientinnen) gehören zu den Symptomen.(42) Mithilfe der sogenannten „French Vaskulitis Study Group“ wird die Therapie dem prognostischen Profil des Betroffenen angepasst.(42) Unter Berücksichtigung des Vorliegens eines erhöhten Kreatininspiegels, einer Proteinurie sowie einer kardialen, gastorintestinalen und zentralnervösen Beteiligung wird ein five-factor-score (FFS) berechnet.(42) Ein FFS >1 ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet, sodass eine Kombinationstherapie (Glukokortikoid + Immunsuppressiva) empfohlen wird. Dagegen ist bei einem Score FFS = 0 eine Glukokortikoid-Monotherapie ausreichend.(41,42)

1.3 Diabetes mellitus

Der Zustand einer chronischen Hyperglykämie wird als DM bezeichnet. Die Ursache hierfür kann ein absoluter Insulinmangel infolge der Zerstörung von Insulin-sezernierenden Betazellen (β -Zellen) des Pankreas sein (Typ I) oder eine Insulinresistenz bzw. Störung der Insulinsekretion (Typ II).(43) Diese von der American Diabetes Association (ADA) beschriebene Klassifikation ist unter anderem für die Festlegung der Therapie von großer Bedeutung.(44) Beide DM-Typen sind heterogene Krankheitsbilder, sodass sowohl das klinische Bild als auch die Krankheitsprogression variabel sind.(44) Eine genetische Prädisposition sowie Umweltfaktoren bewirken einen fortschreitenden Verlust der β -Zell-Anzahl und/oder deren Funktion, wodurch sich klinisch eine Hyperglykämie manifestiert.(44) Alle Patienten und Patientinnen jeglicher Diabetes-Formen tragen das Risiko für die Entwicklung chronischer makro- und mikrovaskulärer Komplikationen.(43)

Die Diagnostik kann zum einen durch die Bestimmung des Plasmaglukosespiegels (Nüchternblutzucker (NBZ) oder 2h-Plasmaglukose-Wert während des oralen Glukosetoleranztests (OGTT)) oder nach dem HbA_{1c} (Hämoglobin A_{1c})-Kriterium erfolgen.(44) Diese Parameter eignen sich zudem für das Screening sowie die Diagnostik von Prädiabetes.(43)(44) Im Vergleich zum NBZ und dem HbA_{1c}-Wert können mit Hilfe des 2h-Plasmaglukose-Wertes mehr Menschen mit einem DM diagnostiziert werden.(44) Um jedoch Fehldiagnosen oder Unterdiagnosen zu vermeiden ist zusätzlich die Durchführung eines HbA_{1c}-Tests notwendig.(44) Sollte eine Diskonkordanz zwischen dem HbA_{1c}-Wert und dem Plasmaglukosespiegel bestehen, ist die Möglichkeit der Beeinträchtigung einer HbA_{1c}-Bestimmung aufgrund von Hämoglobin-Varianten wie z.B. bei Hämoglobinopathien in Betracht zu ziehen.(44) In diesem Fall ist ein Test mit fehlender Beeinflussbarkeit durch endogene oder exogene Faktoren zu bevorzugen.(44) Alternativ können die Plasmaglukosespiegel-Kriterien verwendet werden. Bestehen jedoch Fluktuationen bezüglich der Erythrozyten (wie z.B. bei der Sichelzellanämie) kommen für die DM-Diagnostik ausschließlich die Plasmaglukosespiegel-Kriterien in Frage.(44)

Die Vorteile der HbA_{1c}-Testung umfassen zum einen die präanalytische Stabilität sowie die einfachere Durchführbarkeit (keine Nüchternheit notwendig).(44) Des Weiteren zeigen sich weniger tagesabhängige Fluktuationen bzw. Störungen aufgrund von z.B. Krankheiten.(44) Trotz dessen ist die HbA_{1c}-Testung mit deutlich höheren Kosten sowie einer geringen Sensitivität verbunden.(44) In Entwicklungsländern ist außerdem die Möglichkeit der Durchführung eines solchen Tests nur begrenzt möglich. Bei manchen Individuen zeigt sich zudem eine mangelhafte Übereinstimmung mit dem Durchschnitts-Glukosespiegel.(44) Da es sich beim HbA_{1c}-Wert um einen indirekten Messwert des durchschnittlichen Glukoselevels handelt, sind zusätzlich andere Faktoren, welche die Glykosylierung des Hämoglobins beeinflussen könnten, in Betracht zu ziehen.(44) Dazu gehören unter anderem das Lebensalter und die Ethnizität des Individuums.(44) Das Vorliegen eines typischen klinischen Bildes eines DM (z.B. hyperglykämische Krise) ist für die Diagnosebestätigung nicht ausreichend.(44) Ein zweiter Test (Plasmaglukosespiegel oder HbA_{1c}-Wert) ist für die endgültige Bestätigung obligat.(44)

Laut ADA sollten auch asymptomatische Erwachsene ein Screening für einen Prädiabetes sowie eine Risikoberatung durch Einschätzung erhalten.(44) Dies gelte vor allem für übergewichtige beziehungsweise adipöse Patienten und Patientinnen. Außerdem wird eine Vorsorgeuntersuchung bei allen Individuen ab dem 45. Lebensjahr empfohlen.(44)

Die Diagnosekriterien für einen DM sind laut ADA wie folgt festgelegt (44):

NBZ >126 Milligram/Deziliter (mg/dl) an mind. zwei Messzeitpunkten
oder
2 Stunden-Plasmaglukose >200 mg/dl bei einer Glukosezufuhr von 75 Gramm (g) im Rahmen eines OGTT
oder
Gelegenheitsblutzucker >200 mg/dl

Tabelle 1: Diagnosekriterien eines DM laut ADA Leitlinien

1.3.1 Diabetes mellitus Typ I

Ein absoluter Insulinmangel kann durch die autoimmunbedingte Zerstörung der β -Zellen des Pankreas bedingt sein.(44) Studien haben gezeigt, dass bei Verwandten ersten Grades von Typ I – Patienten und Patientinnen der Nachweis von mindestens zwei Autoimmun-Markern (Inselzell-Auto-AK, Anti-Glutamatdecarboxylase-AK (Anti-GAD-AK), Antikörper gegen Tyrosinphosphate IA-2 sowie Anti-Zink-Transporter 8-AK (Anti-ZnT8-AK)) ein zuverlässiger Prädiktor für eine klinisch relevante Hyperglykämie ist.(44)

Pathogenetisch spielen multiple genetische prädisponierende Faktoren sowie auch Umweltfaktoren eine Rolle. Die Progressionsrate der Erkrankung ist abhängig vom Alter beim erstmaligen Nachweis der Antikörper, der Anzahl der nachweisbaren AK, der AK-Spezifität sowie dem AK-Titer.(44) Eine hohe Anzahl an Autoimmun-Markern steht somit in Korrelation mit einem erhöhten Progressionsrisiko der Erkrankung.(44) Die Minderheit der Typ I Patienten und Patientinnen weist eine idiopathische Form auf, das heißt die Ätiologie ist

unbekannt.(44) Der Unterschied zur immunologisch-bedingten Form besteht unter anderem darin, dass kein Hinweis auf eine β -Zell-Autoimmunität vorliegt.(44) Der idiopathische Typ wird häufig vererbt und ist im Gegensatz zur immunologisch-bedingten Form nicht HLA (Humanes-Leukozyten-Antigen)-assoziiert.(44) Hauptsymptome der im Kindesalter an Typ I – Diabetes erkrankten umfassen initial eine Polyurie sowie Polydipsie.(44) Ein Drittel der Betroffenen entwickelt zusätzlich eine lebensbedrohliche diabetische Ketoazidose.(44) Typ I – Diabetiker und Diabetikerinnen sind typischerweise nicht adipös.(44) Allerdings sollte dies kein Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines DM vom Typ I sein. Betroffene sind lebenslänglich auf eine exogene Insulinzufuhr zur Regulation des Blutzuckerspiegels angewiesen.(44)

1.3.2 Diabetes mellitus Typ II

Ein Großteil (90 – 95%) aller Diabetes-Patienten und Patientinnen weisen eine herabgesetzte Insulinwirkung (eine sogenannte Insulinresistenz, IR) bzw. einen relativen Insulinmangel auf.(43)(44) Die genaue Ätiologie des Typ II DM ist nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass genetische Faktoren, metabolischer Stress und Entzündungsprozesse zu einer β -Zell-Dysfunktion mit der Konsequenz einer Insulinsekretionsstörung führen.(44) Da Insulin noch in geringen Mengen von den Langerhans-Zellen synthetisiert wird, ist vor allem initial keine exogene Insulinzufuhr zum Überleben notwendig.(43)

Da Übergewicht (Body-Mass-Index, BMI > 25 kg/m²), eine verminderte körperliche Aktivität sowie ein hohes Lebensalter zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören, ist vor allem bei diesem Patientengut ein frühzeitiges Screening auf einen DM empfehlenswert.(44)

Überschüssiges Körperfett verursacht zudem einen bestimmten Grad der IR.(44) Daher gehören eine Gewichtsreduktion und/oder pharmakologische Therapie zu den Maßnahmen, die sich positiv auf das Fortschreiten der Erkrankung auswirken können.(44) Ein Normalzustand ist dennoch nur selten erreichbar. Eine genetische Prädisposition bei Verwandten ersten Grades ist ein weiterer Faktor dafür, dass sich ein DM vom Typ II entwickeln kann.(44) Allgemein gilt, dass sich jeder und jede ab dem 45. Lebensjahr in 3-Jahres-Intervallen einem Typ II Diabetes-

Screening unterziehen sollte.(44) Dieses Screening sollte im Rahmen einer Gesundheitsvorsorge erfolgen. Denn es gibt ebenso asymptomatische Patienten und Patientinnen, welche jahrelang nicht diagnostiziert werden, da sich eine chronische Hyperglykämie häufig Stadien-weise entwickelt.(44) Im Frühstadium sind die Symptome oftmals nicht deutlich genug. Ein starker Prädiktor für eine potentielle negative Auswirkungen ist die Dauer der Hyperglykämie. Sowohl der NBZ, der Langzeitblutzucker HbA_{1c} sowie der Gelegenheitsblutzucker sind aussagekräftige Parameter für einen potentiell vorliegenden DM.(44) Zuletzt können bestimmte Medikamente wie Glukokortikoide, Thiaziddiuretika aber auch atypische Antipsychotika das Risiko eines DM erhöhen.(44)

1.4 Steroid-induzierter Diabetes mellitus (SIDM)

Bereits seit Jahrzehnten kommen Glukokortikosteroide bei Autoimmunerkrankungen zum Einsatz.(45) Jedoch sind viele metabolische Nebenwirkungen mit der Verwendung von Glukokortikosteroiden vergesellschaftet.(45) Dazu zählen die Osteoporose, die arterielle Hypertension sowie die Hyperglykämie.(45) Um der Kernfrage dieser Arbeit nachzugehen, ist hierbei die Hyperglykämie, welche im Rahmen einer Steroid-Therapie auftreten kann, von großer Bedeutung. Charakteristisch für einen SIDM ist eine postprandiale Hyperglykämie sowie eine Insulinresistenz.(45)

Durch einen direkten Effekt der Steroide auf die Insulin-sezernierenden β -Zellen kommt es zu einer Funktionsstörung dieser und infolge dessen zu einer Hemmung der Insulinsekretion. Des Weiteren wird in der Gegenwart von Steroiden die Glycerinsynthese in der Leber durch das Enzym Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) stimuliert und die Konzentration der Fettsäuren im Blut steigt an.(45) Ein erhöhter Serumspiegel an Fettsäuren stimuliert die Insulinsekretion und das wiederum führt zu einer IR.(45)

Das Auftreten eines SIDM ist von der Dauer der Einnahme, der absoluten Dosis sowie der Potenz des Steroids abhängig.(45) Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhter BMI und ein höheres Lebensalter.(45) Es wird den Betroffenen daher eine Lebensstilveränderung (bewusste Ernährung, Steigerung der körperlichen Aktivität) angeraten.(45) Allerdings besteht die Schwierigkeit des SIDM darin, dass derzeit keine klar definierten Leitlinien bezüglich der Therapie vorliegen.

1.5 Surrogatmarker der Insulinresistenz und beta-Zellfunktion

Die IR wurde mittels sämtlicher Surrogatmarker basierend auf den Nüchternmesswerten (Homoestasis Model Assessment der Insulinresistenz und beta-Zellfunktion (HOMA-IR & -Beta), Quantitative-Insulin-Sensistivity-Check-Index (QUICKI), C-Peptid-Index (CPI)) sowie dem OGTT (Insulin-Sensitivitäts-Index nach Matsuda (ISI-Index), 2-Stunden C-Peptid-Index (2h-CPI)) erfasst und evaluiert. Hiermit lassen sich also zwei Gruppen von Indizes der Insulinsensitivität unterscheiden. Zum einen diejenigen Indizes, welche unter Verwendung der Nüchternmesswerte von Glukose und Insulin berechnet werden. Zum anderen jene Indizes, die unter Verwendung der Plasmakonzentrationen von Glukose und Insulin während eines OGTT berechnet werden.(46)

Die Beurteilung der IR mittels HOMA hat insbesondere bei Typ 2-Diabetikern und Diabetikerinnen aufgrund der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse einen wichtigen Stellenwert.(47) Die Ermittlung des HOMA-IR dient somit unter anderem der Primärprävention eines DM – insbesondere bei Hochrisikopatienten und Hochrisikopatientinnen.(47) Das Prinzip beruht auf der rückgekoppelten Interaktion zwischen Insulin und Glukose.(46) Das HOMA-Modell hat sich zudem als verlässliche klinische Methode zur Beurteilung der Insulinresistenz erwiesen.(46) Die Berechnung der Indizes der Insulinsensitivität sowie der beta-Zellfunktion erfolgt durch die Verwendung von Nüchternmessungen der Blutzucker- sowie Insulinkonzentrationen.(46) Der QUICKI berechnet sich ebenfalls mithilfe von Nüchternmessungen der Blutzucker- & Insulinkonzentrationen. Der Unterschied zum HOMA-Modell liegt in der Verwendung einer logarithmischen Umkehrung des Insulin-Glukoseprodukts bei der Berechnung des QUICKI.(46)

Das C-Peptid entsteht als Nebenprodukt der Insulinsynthese aus dem Pro-Insulin und kann dadurch Rückschlüsse auf eine potentiell vorliegende Insulinresistenz liefern.(48)(49) Die beta-Zellen des Pankreas sezernieren das C-Peptid im selben Mischungsverhältnis wie Insulin.(48) Die Berechnung des CPI erfolgt aus den Nüchternmessungen der C-Peptid Konzentrationen.(50) Die Durchführung eines OGTT ermöglicht die Berechnung des ISI nach Matsuda mithilfe der Ermittlung der Plasmaglukosekonzentrationen sowie der Insulinkonzentrationen im

Nüchternzustand sowie während des OGTT.(46)

1.6 ANCA-Vaskulitis und Komorbiditäten

Die beschriebenen Erkenntnisse hinsichtlich der Therapie einer ANCA-Vaskulitis und der damit verbundenen Komplikationen verdeutlichen den Zusammenhang zwischen einer ANCA-Vaskulitis und dem erhöhten Risiko des Auftretens von Komorbiditäten. Die absolute Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-Vaskulitis machen die daraus resultierenden Konsequenzen unumgänglich. Daher sind die Prophylaxe sowie die Früherkennung möglicher Komplikationen im Rahmen der immunsuppressiven Therapie essentiell, um Betroffene vor weiteren Belastungen, die das Outcome verschlechtern, zu bewahren. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Glukokortikoiden, die in der Therapie zur Anwendung kommen und einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben.

Eine schwedische bevölkerungsbezogene Kohortenstudie ergab, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (alters- & geschlechterangepasste Referenzgruppe) ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen höhere Raten ärztlicher Konsultationen aufgrund auftretender Komorbiditäten aufweisen.(51) Ursächlich hierfür seien unter anderem immunsuppressive Medikamente, welche zur Therapie der ANCA-Vaskulitis eingesetzt werden und das Auftreten von Komorbiditäten prädisponieren.(51)(52)

Lange Zeit wurde die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen unterschätzt.(52) Darunter fallen vor allem Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen sowie Myokardinfarkt.(51)(52) Es wird daher eine regelmäßige Einschätzung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Anpassung der Medikation zur Behandlung einer Hypertonie, einer Hypercholesterinämie sowie eines Diabetes mellitus empfohlen.(52)

Psychologischen Erkrankungen, Osteoporose sowie ein DM können ebenfalls als Komorbidität im Rahmen einer ANCA-Vaskulitis auftreten.(51)

Das Vorkommen einer arterieller Hypertonie und eines DM könnten sich als

direkte Folge der Nierenschädigung durch die ANCA-Vaskulitis bzw. als Konsequenz der langfristigen Glukokortikoid-Therapie erklären.(51)

Die ANCA-Vaskulitis stellt zudem einen wichtigen prädisponierenden Faktor für das Vorkommen thromboembolischer Ereignisse (tiefe Venenthrombose, Pulmonalarterienembolie) dar – insbesondere im Rahmen von Episoden der Behandlung einer aktiven Vaskulitis.(51)(52) Ein erhöhter Kreatinin-Basiswert sowie die Beteiligung der Haut und des Gastrointestinaltrakts im Rahmen einer ANCA-Vaskulitis sollen laut rezent durchgeführten Analysen von der Europäischen Gesellschaft für Vaskulitis zum Risiko thromboembolischer Ereignisse beitragen.(52) In aktiven Krankheitsphasen von ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen sind entscheidende Gerinnungsparameter beeinträchtigt.(52) Es zeigt sich eine Erhöhung der Thrombozytenzahl, des D-Dimer-Wertes sowie des Fibrinogens.(52) In Phasen der Remission zeigen sich unter anderem höhere Konzentrationen des Faktor VIII sowie des endogenen Thrombinpotentials.(52) Infolge der Hyperkoagulabilität sind ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen daher einem höheren Risiko thromboembolischer Ereignisse ausgesetzt.(52)

Die folgende Abbildung (Abbildung 2) liefert eine Übersicht über die oben genannten Komorbiditäten, welche bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen auftreten können:



Abbildung 2: Potentielle Komorbiditäten bei ANCA-Vaskulitis Patienten und Patientinnen (51)

2 Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine observationelle, cross-sektionelle Pilotstudie, bei welcher der Zusammenhang zwischen Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-Vaskulitis und die mögliche Entwicklung eines DM nach Steroid-Therapie untersucht wird.

Vor Beginn wurde ein Konzeptformular und Studienprotokoll erstellt und bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht, überprüft und bewilligt. (Ethikvotum Nr: 31-215 ex 18/19)

2.2. Studienkohorte

Es wurden die Daten von 12 Patienten und Patientinnen erfasst, welche im Zeitraum von 2004 bis 2015 die Diagnose einer ANCA-Vaskulitis erhalten haben und nun weiter an der Universitätsklinik Graz untersucht werden. Sowohl Frauen als auch Männer sind in diesem Kollektiv enthalten, sodass eine Aussage für beide Geschlechter gültig ist.

Alle Patienten und Patientinnen wurden einem 5-stündigen OGTT unterzogen. Zu den klinischen Einschlusskriterien gehören die Diagnose einer bioptisch-gesicherten ANCA-Vaskulitis unter immunsuppressiver Therapie ohne bekannte Glukosestoffwechselstörung und/oder ohne einen DM.

2.3. Studienziel

Das Studienziel ist die Evaluierung, ob Vaskulitis-Patienten und Patientinnen mit einem Steroid als Immunsuppression im selben Ausmaß wie Nierentransplantierte einen DM entwickeln. Die Diagnosestellung eines DM erfolgt nach den aktuellen ADA Kriterien.

Zudem wird in diesem Patientenkollektiv mittels erweitertem OGTT die periphere Insulinresistenz von der zentralen Insulindefizienz näher untersucht.

2.4. Datenerhebung und Durchführung

Die Daten der Patienten und Patientinnen werden retrospektiv hinsichtlich Voranamnese, Therapie und Nierenfunktion im Verlauf aus dem Krankenhausinformationssystem openMEDOCS® unter Einhaltung des Datenschutzes bezogen. Die Evaluation hinsichtlich eines DM erfolgt im cross-over design. Die Insulinresistenz sowie Insulinsekretion wurden im Nüchternzustand sowie im Rahmen des OGTT mittels Bestimmung der Plasmaglukose, des Seruminsulins sowie des C-Peptids erfasst.

2.4.1 Erweiterter oraler Glukosetoleranztest

Die DM-Diagnostik umfasst zum einen die Messung des NBZ- und HbA_{1c}-Werts sowie die Messung der körpereigenen Antwort auf Glukose im Rahmen eines OGTT. Deshalb wurden alle Patienten und Patientinnen dieser Studie neben der Bestimmung der biochemischen Parameter aus Routineblutentnahmen einem verlängerten OGTT unterzogen. Dieser Test liefert diagnostische Aussagen über die Blutzucker-Regulationsfähigkeit des Körpers.(53) Indiziert ist der OGTT zur Frühdiagnostik eines DM sowie dem Nachweis eines gestörten Glukosestoffwechsels.(53) Das Testprinzip beruht auf einer Stimulation der Insulinsekretion zur Blutzuckerregulation durch die Aufnahme von in Wasser gelöstem Zucker. Dies führt zu einem schnellen und steilen Anstieg der Blutglukosekonzentration.(53) Es wird vermehrt Insulin sezerniert, sodass in Folge dessen blutzuckersenkende Reaktionen in Leber, Muskeln und Fettzellen angeregt werden.(53)

Laut Weltgesundheitsorganisation (englisch: world health organisation, WHO) gilt der OGTT als wertvolles diagnostisches Mittel zur Detektion einer gestörten Glukosetoleranz trotz den damit verbundenen hohen Kosten und der aufwändigen Testprozedur.(53) Die Detektion einer gestörten Glukosetoleranz ist nur mittels OGTT möglich.(53) Zudem weist der reine NBZ-Wert eine schlechte Sensitivität auf.

Allerdings können potentielle Störfaktoren das Ergebnis eines OGTT verfälschen. Eine zu geringen Kohlenhydratzufuhr in den vorangegangenen Tagen vor der Durchführung des OGTT, die (regelmäßige) Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Diuretika, Laxantien oder Kontrazeptiva sowie das Vorliegen von

Duodenalulzera können falsch positive Ergebnisse liefern.(53)

Zu falsch negativen Ergebnissen hingegen führen eine Malabsorption, eine schwere körperliche Aktivität, die Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten sowie das Rauchen während der Testphase.(53) Die genannten Störfaktoren sollten somit ausgeschlossen sein, um verwertbare Ergebnisse erzielen zu können.

Die Durchführung des verlängerten OGTT erfolgte am Morgen im Sitzen oder Liegen im Nüchternzustand (8 – 12 Stunden Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz). Auch während des Tests gilt eine Nahrungs- sowie Nikotinkarenz. Zunächst erfolgte die Abnahme und Bestimmung der basalen Konzentration von Glukose, Insulin und C-Peptid über einen Venflon zum „Zeitpunkt 0“ (in Minuten). Nachdem die Testperson die Glukoselösung getrunken hatte, erfolgte die stündliche Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid bis fünf Stunden nach Glukoseeinnahme (Abnahmezeitpunkte 60, 120, 180, 240, 300 Minuten). Parallel dazu wurden die Vitalparameter (Blutdruck und Puls) bestimmt und der Blutzucker mittels Bedside-Blutzuckermessgerät gemessen. Letztere wurden im Dokumentationsbogen aufgezeichnet.

Die Konzentrationsbestimmung von Plasmaglukose, Seruminsulin und C-Peptid zur Erfassung der endogenen IR sowie Insulinsekretion erfolgten sowohl in der Postresorptionsphase (Nüchternzustand) als auch im Rahmen des OGTT.

2.4.1.1 Diagnosekriterien eines gestörten Glukosemetabolismus

Die Diagnose eines DM wird gemäß der ADA Kriterien gestellt. Eine gestörte Glukosetoleranz (englisch: impaired glucose tolerance (IGT)) liegt bei einem 2h-Plasmaglukosewert von >140 jedoch <200mg/dL im Rahmen des OGTT vor. Ein HOMA-IR Grenzwert von >2,2 spricht für das Vorliegen einer endogenen IR.

2.4.2 Statistische Auswertung

Alle Daten, die der Normalverteilung folgen werden als Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Als Median werden alle nicht-normalverteilten Daten angegeben. Der Zusammenhang zwischen ordinalskalierten Faktoren wurde mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Yates-Test untersucht. Vergleiche zwischen zwei Gruppen (nicht verbundene Variablen)

erfolgten entweder mit t-Test oder Mann-Whitney-U-Test. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (englisch: area under the curve, AUC) wurde mittels der Trapezmethode bestimmt. Um den Median der AUC der Variablen Insulin und C-Peptid während des OGTT zwischen zwei Gruppen zu vergleichen, erfolgte die Durchführung des Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Ein p-Wert<0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

In diesem Teil der Arbeit werden nun die erhobenen Werte und deren statistische Auswertung präsentiert.

Bei den im Folgenden präsentierten Resultaten ist es wichtig, sich dessen bewusst zu sein, dass die Aussagekraft aufgrund der relativ kleinen Patienten- und Patientinnenzahl begrenzt ist.

3.1 Patientenmerkmale

Insgesamt wurden 12 Patienten und Patientinnen, darunter 66,7% Frauen (n=8) und 33,3% Männer (n=4) mit der Erstdiagnose einer ANCA-Vaskulitis im Zeitraum von Oktober 2004 bis November 2015 in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Somit war die Anzahl der Frauen doppelt so hoch wie die der Männer. Alle Patienten und Patientinnen waren kaukasischer Herkunft. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 50 ± 13 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer des untersuchten Studienkollektivs betrug 89 ± 38 Monate. Der durchschnittliche body mass index (BMI) lag bei $29 \pm 7,8$ kg/m². Der HbA_{1c} -Mittelwert betrug $5,35 \pm 0,44\%$.

An Komorbiditäten war bei einem Großteil der Patienten und Patientinnen vor allem eine arterielle Hypertonie (83,4%; n=10) und/oder einer Hypercholesterinämie (58,4%; n=7) bereits im Vorfeld diagnostiziert worden. Zudem konnte bei 67% (n=8) der Patienten und Patientinnen eine extrarenale Beteiligung nachgewiesen werden. Hierbei war bei 75% (n=6) der Betroffenen vor allem der Hals-Nasen-Ohren Bereich betroffen. In dem untersuchten Kollektiv war lediglich eine Patientin Hämodialyse-pflichtig.

Die Mehrheit (58%; n=7) der untersuchten Patienten und Patientinnen wies die

Diagnose einer GPA auf. Eine MPA lag bei 17% (n=2), eine EGPA bei 8% (n=1) und eine ANCA-negative renal-limitierte Vaskulitis bei 17% (n=2) des Studienkollektivs vor.

Die serologische Untersuchung ergab den Nachweis von PR3-ANCA bei 58% (n=7) des Kollektivs. Bei 17% (n=2) der Patienten und Patientinnen konnte ein erhöhter Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) als Zeichen einer erhöhten Krankheitsaktivität ermittelt werden.

Der Median der laborchemisch bestimmten C-reaktives Protein (CRP)-Werte lag bei 1,8mg/dl (Normwert 0-5mg/dl). Neben der Erstlinientherapie mit Steroiden erhielten insgesamt 67% (n=8) des Studienkollektivs eine Erhaltungstherapie durch weitere Immunsuppressiva (RTX, MMF, AZA, MTX).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten und Patientinnen in stabiler Remission.

Im Folgenden (Tabelle 2) werden die genannten klinischen Daten des gesamten Studienkollektivs tabellarisch dargestellt.

Gesamtes Studienkollektiv	
(n=12)	
Alter (in Jahren)	50±13
Geschlecht, n (%)	
- Frauen	8 (66,7)
- Männer	4 (33,3)
BMI (kg/m²)	29±7,8
Erkrankungsdauer (in Monaten)	89±38
Komorbiditäten, n (%)	
- arterielle Hypertonie	10 (83,4)
- Hypercholesterinämie	7 (58,4)
ANCA-Subklassifikation	
- MPA, n (%)	2 (17)
- GPA, n (%)	7 (58)
- EGPA, n (%)	1 (8)
- ANCA-negativ, n (%)	2 (17)
BVAS, n (%)	2 (17)
Erhaltungstherapie	
- Steroiddosis (mg/Tag)	2,5 – 5,0
- Weitere IS, n (%)	8 (67)
Antikörper-Profil	
- PR3 positiv, n (%)	7 (58)
- MPO positiv, n (%)	4 (33)

Laborchemische Befunde	
- Kreatinin (mg/dl)	1,29 [0,8-5,5]
- eGFR (ml/min/1,73m ²)	52,26±23,5
- CRP (mg/dl)	1,8 [0,6-8,3]
- HbA _{1c} (%)	5,35±0,44
- Nüchtern-Glucose (mg/dl)	91 [77-111]
- Nüchtern-Insulin (mU/L)	7,1 [4,3-45,5]
- Nüchtern-C-Peptid (ng/ml)	3,07±1,78

Tabelle 2: Übersicht der klinischen Daten des untersuchten Studienkollektivs

3.2 Resultate der Surrogatmarker der Insulinsensitivität (IS) und β -Zellfunktion

Zum Nachweis einer IR erfolgte zunächst die Ermittlung des HOMA-Index. Der durchschnittliche HOMA-IR im untersuchten Patientenkollektiv lag bei $2,9 \pm 3,39$. Unter Berücksichtigung des oberen Grenzwertes für das Vorliegen einer IR laut HOMA-Index erhielten 33,3% der Patienten und Patientinnen (n=4) die Diagnose einer IR. Es erfolgte die Unterteilung des Studienkollektivs in eine Gruppe mit diagnostizierter IR (n=4) und ohne IR (n=8). Zum Vergleich beider Gruppen wurden die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Erkrankungsdauer sowie die laborchemischen Befunde und Surrogatmarker der Insulinsensitivität sowie der β -Zellfunktion hinzugezogen. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Steroiddosis zwischen beiden Gruppen. Der nachfolgende tabellarische Vergleich (Tabelle 3) zeigt, dass zwischen beiden Gruppen bezüglich der Parameter Alter, BMI, Geschlecht, Erkrankungsdauer sowie den Nierenfunktionsparametern kein signifikanter Unterschied besteht. Auffälligkeiten zeigten sich allerdings in einem durchschnittlich höheren HbA_{1c}-Wert ($5,7 \pm 0,34$ versus $5,17 \pm 0,39\%$; $p=0,02$) in der IR-Gruppe. Des Weiteren waren in der IR-Gruppe der QUICK- sowie Matsuda-Index signifikant erhöht ($p=0,01$), während Indizes bezüglich der β -Zellfunktion wie HOMA- β , CPI sowie 2h-CPI keine deutlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufwiesen.

	Gruppe ohne IR (n=8)	Gruppe mit IR (n=4)	p-Wert
Alter (in Jahren)	47±13,6	54±12,4	0,37
Geschlecht, n (%)			
- Frauen	5 (62,5)	3 (75)	
- Männer	3 (37,5)	1 (25)	
BMI (kg/m²)	26,4±6,9	34,4±7,4	0,07
Erkrankungsdauer (in Monaten)	90±39,1	88±41,5	0,32
Laborchemische Befunde			
- Kreatinin (mg/dl)	1,46 [0,8-5,45]	1,18 [0,97-1,32]	0,49
- eGFR (ml/min/1,73m ²)	49,3±27,6	58,2±13,2	0,70
- CRP (mg/dl)	1,7 [0,6-5,8]	3,55 [0,9-8,3]	0,39
- HbA1c (%)	5,17±0,39	5,7±0,34	0,02
- Nüchtern-Glucose (mg/dl)	88 [77-94]	94 [92-111]	0,03
- Nüchtern-Insulin (mU/L)	5,85 [4,3-8,1]	20,1 [11,9-45,5]	0,01
- Nüchtern-C-Peptid (ng/ml)	2,43±1,04	4,37±2,39	0,08
Surrogatmarker der IS & β-Zell-Funktion			
- HOMA-IR	1,3±0,35	6,15±4,58	0,02
- HOMA-β	89,7 [71,4-99]	166,1 [120-218]	0,10
- QUICKI	0,37±0,01	0,31±0,03	<0,01
- Nüchtern CPI	0,027±0,011	0,043±0,019	0,15
- 2-Stunden-CPI	0,080±0,017	0,144±0,021	0,11
- MATSUDA	20,81±11,36	12,49±5,98	0,01
Steroiddosis (mg/Tag)	5 [2,5-5,0]	5 [2,5-5,0]	

Tabelle 3: Vergleich der klinische Parameter und Resultate der Surrogatmarker der IS und β -Zell-Funktion der Gruppe mit IR und ohne IR

3.3 Konzentration von Glucose, Insulin & C-Peptid zu Studienbeginn sowie im Rahmen des erweiterten oralen Glukosetoleranztest

Es zeigten sich signifikant höhere Nüchtern-Glukose- (88 [77-94] versus 94 [92-111] mg/dL; $p=0,03$) sowie Nüchtern-Insulin-Werte (5,85 [4,3-8,1] versus 20,1 [11,9-45,5]; $p=0,01$) in der IR-Gruppe. Die durchschnittliche Nüchtern-C-Peptid Konzentration hingegen ergab keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen ($2,43\pm 1,04$ versus $4,37\pm 2,39$; $p=0,8$).

I Nüchtern glukose

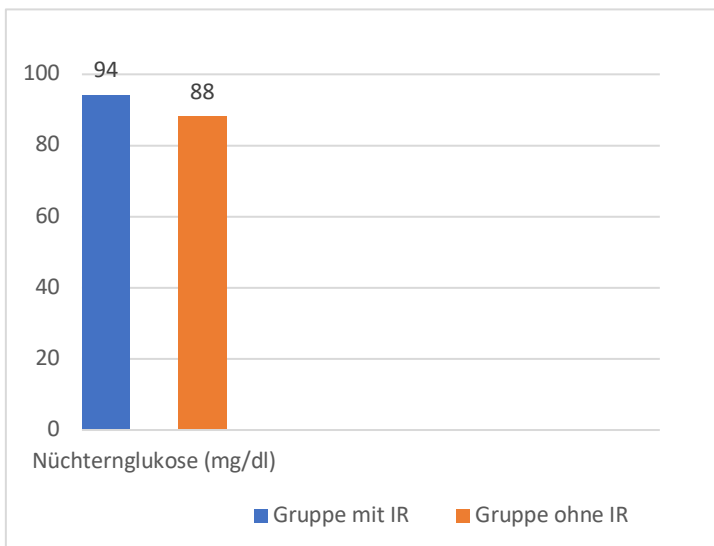


Abbildung 3: Vergleich der mittleren Nüchtern glukose Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR

II Nüchtern-Insulin

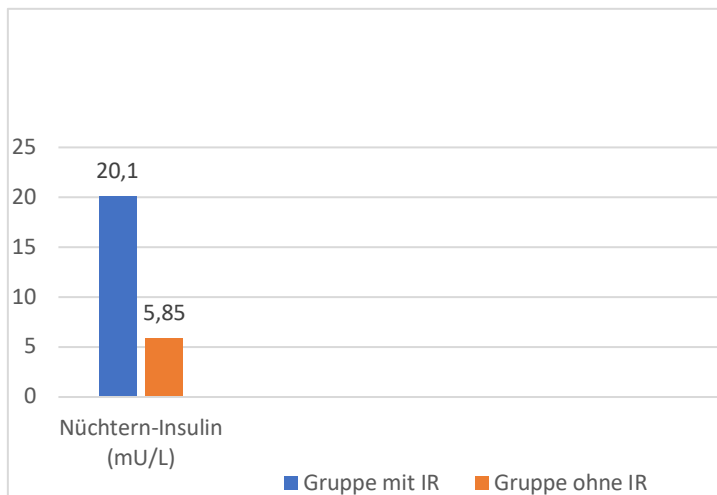


Abbildung 4: Vergleich der mittleren Nüchtern-Insulin Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR

III Nüchtern-C-Peptid

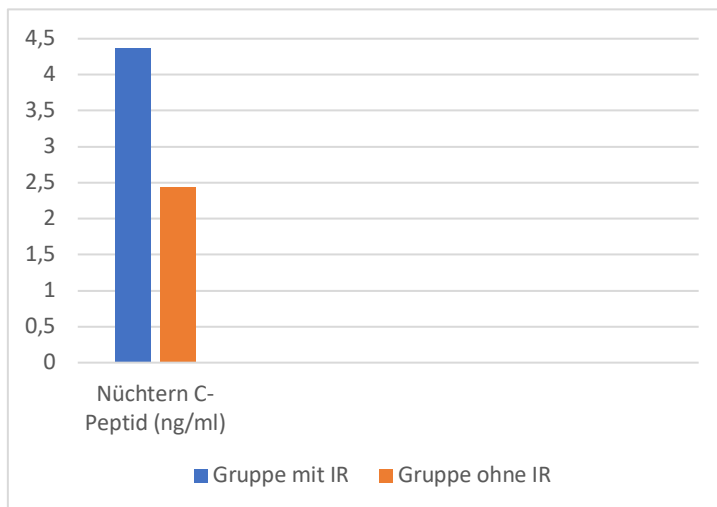


Abbildung 5: Vergleich der mittleren Nüchtern-C-Peptid Konzentration zwischen der Gruppe mit IR und ohne IR

Im Rahmen des durchgeführten OGTT konnte bei 16,6% des Studienkollektivs (n=2) mittels der 2h-Glukosekonzentration eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) nachgewiesen werden. Die Betroffenen sind beide weiblich. Während die IGT-Patientin 1 laut BMI (36,5 kg/m²) unter Adipositas leidet, ist die IGT-Patientin 2 mit einem BMI von 17,0 kg/m² untergewichtig. Des Weiteren ist bei beiden Patientinnen eine arterielle Hypertonie als Komorbidität bereits vorbekannt. Eine

Patientin ist zusätzlich Hämodialyse-pflichtig (IGT-Patientin 1). Die Diagnose der IGT-Patientin 1 lautet eine ANCA-negative Vaskulitis, wohingegen die IGT-Patientin 2 eine GPA mit Nachweis von PR3-ANCA aufweist. Die täglich verabreichte Steroiddosis war bei beiden Patientinnen identisch. Im Rahmen der Erhaltungstherapie erhielt IGT-Patientin 2 zusätzlich RTX. Der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)-Wert der IGT-Patientin 1 war zudem mit 8,64ml/min/1,73m² deutlich erniedrigt. Bei beiden Patientinnen lag der HbA_{1c}-Wert unterhalb des Grenzwertes. Der Nüchternblutglukose-Wert lag bei beiden Patientinnen im Normbereich (93mg/dl und 85 mg/dl). Eine IR konnte bei normalem HOMA-IR (1,86 und 0,90) in beiden Fällen ausgeschlossen werden. Tabelle 4 liefert eine detaillierte Übersicht der IGT Patientinnen bezüglich weiterer klinischer Merkmale sowie über die Resultate der Surrogatmarker der Insulinsensitivität.

	IGT 1	IGT 2
Alter (in Jahren)	47	32
Geschlecht	weiblich	weiblich
BMI (kg/m²)	36,5	17,0
Erkrankungsdauer (in Monaten)	77	60
Komorbiditäten		
arterielle Hypertension	Ja	Ja
Hypercholesterinämie	Ja	Nein
Hämodialyse	Ja	Nein
Subklassifikation		
MPA	Nein	Nein
GPA	Nein	Ja
EGPA	Nein	Nein
ANCA-negativ	Ja	Nein
BVAS	0	0

AK-Profil		
PR3	Nein	Ja
MPO	Nein	Nein
Erhaltungstherapie		
Steroiddosis (mg/Tag)	5	5
RTX, AZA, MMF (ja/nein)	Nein	Ja (RTX)
Laborchemische Befunde		
Kreatinin (mg/dL)	5,45	1,5
eGFR (ml/min/1,73m ²)	8,64	45,76
CRP (mg/dL)	1,1	0,6
HbA1c (%)	5,17	4,62
Nüchtern-Glucose (mg/dL)	93	85
2 Stunden-Glucose (mg/dL)	167	195
Nüchtern-Insulin (mU/L)	8,1	4,3
2-Stunden-Insulin (mU/L)	2,2	8,2
Nüchtern-C-Peptid (ng/mL)	4,8	2,4
Surrogatmarker der IS und β-Zellfunktion		
HOMA-IR	1,86	0,90
HOMA- β	97,2	70,4
QUICKI	0,35	0,39
Nüchtern-CPI	0,05	0,03
2-Stunden-CPI	2,1	5,05
MATSUDA	19,01	13,08

Tabelle 4: Klinische Merkmale und Surrogatmarker der IS und β -Zellfunktion der IGT-Patientinnen

Die Interpretation der 2 Stunden-Glukosekonzentration nach den ADA Kriterien ermöglichte den Ausschluss eines neu aufgetretenen DM im untersuchten Studienkollektiv. Der HbA_{1c}-Grenzwert von >6,5% für die Diagnose eines DM wurde von keinem Patienten sowie keiner Patientin des untersuchten Studienkollektivs überschritten.

Die Resultate des verlängerten OGTT haben gezeigt, dass Patienten und Patientinnen der IR-Gruppe signifikant höhere 1-Stunden-Glukose- (178 mg/dL) sowie 1-Stunden-Insulin-Spitzenwerte (110mU/L) aufzeigten. Darüber hinaus ging ein signifikant erhöhter Wert der AUC für Insulin der IR-Gruppe aus dem verlängerten OGTT hervor. Hinsichtlich der C-Peptid Konzentrationen lieferte der OGTT keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne IR. Der C-Peptid Spitzenwert wurde in beiden Gruppen etwa nach 80 Minuten erreicht (IR-Gruppe: circa 10,5 ng/mL; Gruppe ohne IR: circa 10 ng/mL).

Abbildung 6 veranschaulicht den Verlauf der Plasmaglukose-, der Seruminsulin- sowie der C-Peptid-Konzentrationen während des OGTT.

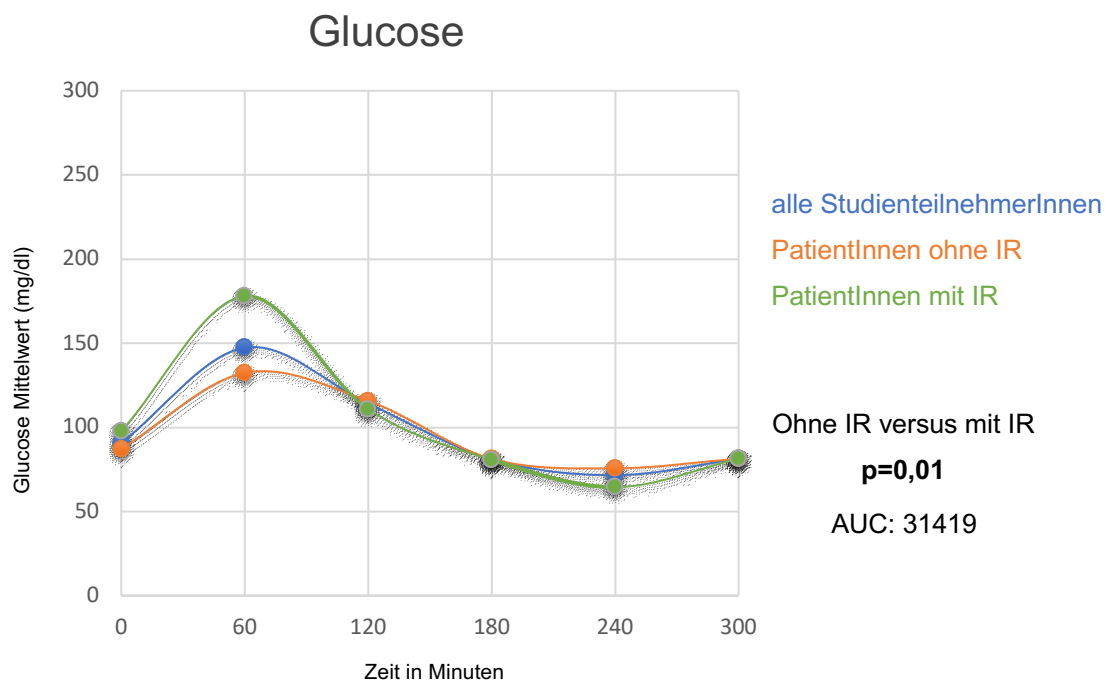


Abbildung 6: Plasmaglukose-Mittelwerte während des OGTT

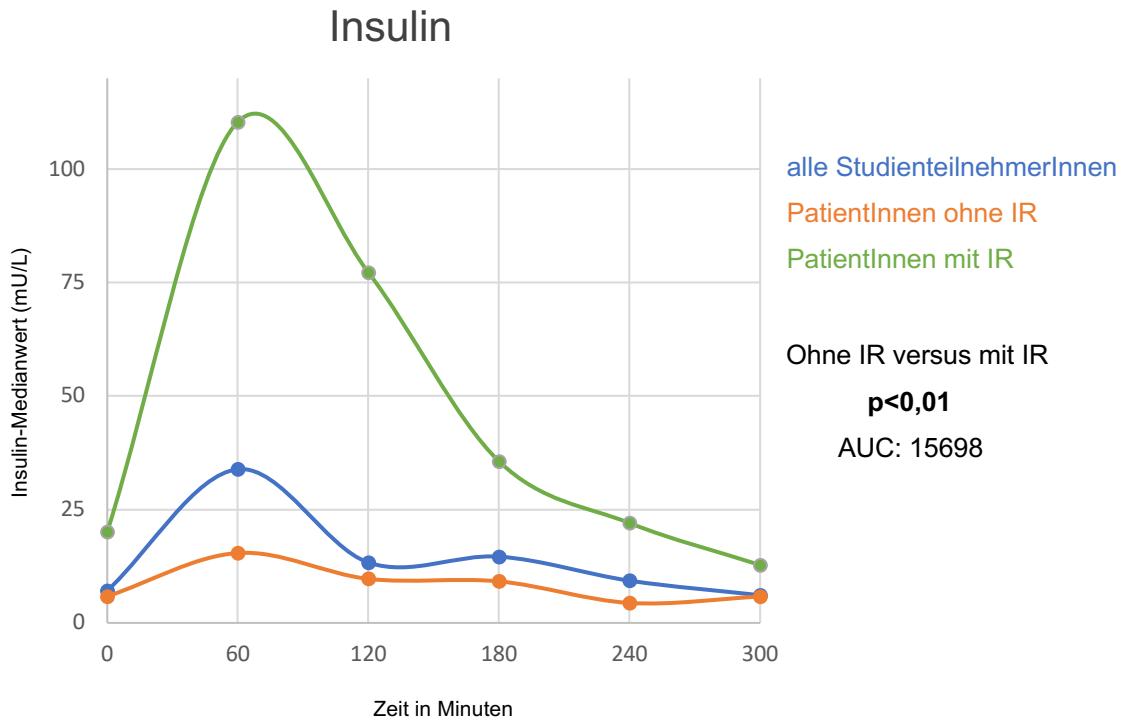


Abbildung 7: Seruminsulin-Medianwerte während des OGTT

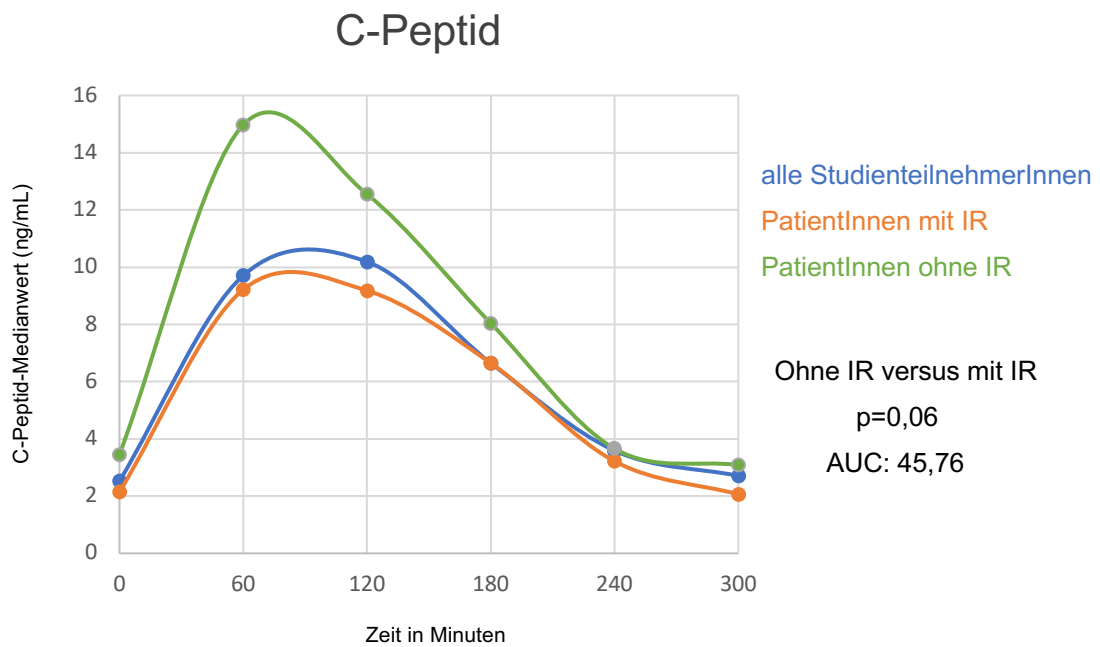


Abbildung 8: C-Peptid-Medianwerte während des OGTT

4 Conclusio

Diese Studie hatte das Ziel die Häufigkeit eines Diabetes mellitus und einer gestörten Glukosetoleranz bei Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis in stabiler Remission nach langjähriger immunsuppressiver Therapie zu untersuchen. Hierzu wurden mittels erweitertem OGTT die periphere Insulinresistenz und die zentrale Insulindefizienz näher untersucht. Anhand des erweiterten OGTT wurden bei 4 von 12 Patienten und Patientinnen nachweislich mittels HOMA-Index eine IR – womöglich als Konsequenz der immunsuppressiven Therapie - diagnostiziert. Ein DM konnte anhand der ADA Kriterien bei keinem Patienten und keiner Patientin diagnostiziert werden. Signifikant höhere 1-Stunden-Glukose- sowie 1-Stunden-Insulin-Spitzenwerte bei zwei Patientinnen in der IR-Gruppe während des OGTT lieferten Hinweise für das Vorliegen einer postprandialen Hyperglykämie aufgrund eines gestörten Glukosemetabolismus. Eine gestörte Insulinproduktion des Pankreas konnte bei keinem Patienten und bei keiner Patientin nachgewiesen werden.

In der Allgemeinbevölkerung konnten bereits überzeugend ein Zusammenhang zwischen der klinischen Ausprägung der IR (Adipositas, Hypercholesterinämie, Hypertonie) und dem damit erhöhten Risiko für das Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden.(54) Kardiovaskuläre Ereignisse stellen die häufigste Ursache für eine erhöhte Mortalität sowie Morbidität bei Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-Vaskulitis dar.(52) In dieser Population konnte eine erhöhte Inzidenz an Diabetes mellitus Typ 2 (27) gezeigt werden und es wird derzeit spekuliert, dass – wie in der Allgemeinbevölkerung – dies einer der wichtigen Treiber der erhöhten kardiovaskulären Mortalität ist. In unserer kleinen Kohorte konnte bereits ein vermehrtes Auftreten einer IR diagnostiziert werden. Wir denken nun, dass eine frühzeitige Erkennung der IR entscheidend ist, um eine frühzeitige Therapie einzuleiten und damit die kardiovaskuläre Mortalität zu senken.

Klinische Tests wie die NBZ-Messung und die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes, welche routinemäßig zur Identifikation eines DM durchgeführt werden, lieferten keinerlei Hinweise auf das Vorliegen einer IR bei den betroffenen Patienten und Patientinnen. Folglich wird anhand der Ergebnisse dieser Studie die Durchführung eines OGTT zur Detektion einer IR sowie eines (Prä-)Diabetes für sinnvoll

erachtet.

Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund der relativ kleinen Patienten- und Patientinnenzahl jedoch begrenzt. Es ist daher unbedingt nötig dies in einer größeren Kohorte zu bestätigen. Zudem muss gezeigt werden, dass die gestörte Glukosetoleranz in diesem Kollektiv auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht und ob eine Intervention im Sinne einer Therapie der gestörten Glukosetoleranz einen Überlebensvorteil bzw. eine geringere Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen bedingt.

Im Hinblick auf mögliche Interventionen stehen uns zudem spannende neue Substanzen wie die GLP1-Analoga (englisch: Glucagon-like peptide) (55)(56)(57) sowie die SGLT-2 Inhibitoren (englisch: sodium dependent glucose co-Transporter) (58)(59)(60) zur Verfügung. Rezent konnte gezeigt werden, dass insbesondere die SGLT-2 Inhibitoren aber auch die GLP1-Analoga zu einem kardiovaskulären und renalen Benefit bei Patienten und Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 führen.(61)(62)

SGLT-2 Inhibitoren finden als Antidiabetikum insbesondere in der Behandlung des Diabetes mellitus vom Typ 2 Verwendung.(63) Ihre Wirkung beruht auf einer spezifischen Hemmung des renalen natriumabhängigen Glukosetransporters SGLT-2.(63) Das Peptidhormon GLP1 wird in den L-Zellen des Darms synthetisiert und bewirkt durch dessen Inkretin-Effekt eine gesteigerte Insulinsekretion.(64) Folglich führt dies zur signifikanten Reduktion der Plasmaglukose sowie zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung.(64) Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass eine signifikante Anzahl an Patienten und Patientinnen mit ANCA-Vaskulitis eine gestörte Glukosetoleranz aufweist und wir diese allerdings nur mittels OGTT diagnostizieren können. Daher sollte eine Screening Untersuchung mittels OGTT unbedingt in das Routineprogramm von Patienten und Patientinnen mit ANCA-Vaskulitis aufgenommen werden. Unsere Daten müssen allerdings in einer größeren Kohorte validiert werden und mittels einer Intervention muss gezeigt werden, dass eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität führt.

5 Literaturverzeichnis

1 Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)* 2017 February 01;17(1):60-64.

2 Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000 May 01;20(3):233-243.

3 Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019 February 01;15(2):91-101.

4 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 March 01;70(3):488-494.

5 Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005 May 01;67(5):1692-1703.

6 Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The glomerulus: the sphere of influence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 August 07;9(8):1461-1469.

7 Zhuo JL, Li XC. Proximal nephron. *Compr Physiol* 2013 July 01;3(3):1079-1123.

8 Stahl RA, Hoxha E. Glomerulonephritis. *Dtsch Med Wochenschr* 2016 July 01;141(13):960-968.

9 Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. *J Bras Nefrol* 2016 March 01;38(1):107-122.

10 Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014 November 01;86(5):905-914.

11 Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med* 2011 February 01;108(1):33-36.

12 Couser WG. Glomerulonephritis. *The Lancet* 1999 May 01;353(9163):1509-1515.

13 Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: attention required! *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 July 07;10(7):1287-1290.

14 Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. *Expert Opin Drug Saf* 2006 January 01;5(1):95-106.

- 15 Floege J. Glomerulonephritiden. Internist 2015 November 01;56(11):1277-1287.
- 16 Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions. F1000Res 2017 January 17;6:50.
- 17 Cosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. Matrix Biol 2017 January 01;57-58:45-54.
- 18 Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol 2013 February 01;24(3):364-375.
- 19 Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat Rev Nephrol 2009 May 01;5(5):259-269.
- 20 Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2017 March 07;12(3):502-517.
- 21 Pollak MR. Familial FSGS. Adv Chronic Kidney Dis 2014 September 01;21(5):422-425.
- 22 Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017 February 07;12(2):332-345.
- 23 Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. Clin J Am Soc Nephrol 2014 March 01;9(3):600-608.
- 24 Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. Autoimmun Rev 2014 July 01;13(7):723-729.
- 25 Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2017 May 08;12(5):825-835.
- 26 Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020 August 01;76(2):265-281.
- 27 Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis 2020 January 01;75(1):124-137.
- 28 Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2017 October 06;12(10):1680-1691.
- 29 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 April 01;123(4):1773-1783.
- 30 Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm

antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 March 14;14:73-6215.

31 Walsh M, Merkel PA, Jayne DRW. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. Reply. *N Engl J Med* 2020 May 28;382(22):2169.

32 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 May 19;150(10):670-680.

33 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 July 15;363(3):221-232.

34 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 July 15;363(3):211-220.

35 Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014 November 01;13(11):1121-1125.

36 Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis (GPA, Wegener Granulomatosis). *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020.*

37 Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015 July 01;54(7):1153-1160.

38 Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016 June 01;29(2):151-159.

39 Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev* 2015 September 01;14(9):837-844.

40 Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun* 2014 March 01;48-49:90-93.

41 Navarro-Mendoza EP, Tobon GJ. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Newer Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2018 April 02;20(5):23-018.

42 Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015 April 01;14(4):341-348.

- 43 Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 2014;126:211-222.
- 44 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018 January 01;41(Suppl 1):S13-S27.
- 45 Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014 February 01;30(2):96-102.
- 46 - Gutch M, - Kumar S, - Razi S, - Gupta K, - Gupta A. - Assessment of insulin sensitivity/resistance. - *Indian J Endocr Metab* 2015 January 01;- 19(- 1):- 160-160.
- 47 Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 2015 December 01;9(6):380-385.
- 48 Brunskill NJ. C-peptide and diabetic kidney disease. *J Intern Med* 2017 January 01;281(1):41-51.
- 49 Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther* 2017 June 01;8(3):475-487.
- 50 Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013 July 01;30(7):803-817.
- 51 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 August 01;43(8):1553-1558.
- 52 Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020 May 01;59(Supplement_3):iii79-iii83.
- 53 Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician* 2012 June 01;41(6):391-393.
- 54 Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr* 2019 April 01;13(2):1449-1455.
- 55 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 July 28;375(4):311-322.

56 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 December 03;373(23):2247-2257.

57 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 November 10;375(19):1834-1844.

58 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 November 26;373(22):2117-2128.

59 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 August 17;377(7):644-657.

60 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 January 24;380(4):347-357.

61 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019 January 05;393(10166):31-39.

62 Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 October 01;7(10):776-785.

63 Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018 October 01;61(10):2079-2086.

64 Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018 February 01;20 Suppl 1:5-21.