Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin I

Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungswissenschaften

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Aus der Sektion für Nephrologie der Universität Ulm

Leiter: a.pl. Prof. Dr. med. Bernd Schröppel

Outcome von ANCA-assoziierten Vaskulitiden bei älteren Patienten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

David Georg Kühne

geboren in München

vorgelegt im Jahr 2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Schröppel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Viardot

Tag der Promotion: 02.12.2022

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **II**

1. EINLEITUNG **2**

1.1 GRUNDLAGEN DER ANCA-ASSOZIIERTEN VASKULITIDEN 2
1.2 FRAILTY 5
1.3 FRAGESTELLUNG UND RATIONALE 7

2. MATERIAL UND METHODEN **8**

2.1 STUDIENDESIGN 8
2.3 ERHOBENE DATEN 10
2.4 DATENERHEBUNG 14
2.5 STATISTISCHE METHODEN 14

3. ERGEBNISSE **15**

3.1 DICHOTOMISIERUNG UND PATIENTENKOLLEKTIV 15
3.2 BASELINE CHARAKTERISTIKA UND DEMOGRAPHIE 16
3.3 KRANKHEITSFORM UND AUSPRÄGUNG BEI DIAGNOSE 16
3.4 THERAPIE 19
3.5 THERAPIESICHERHEIT 24

4. DISKUSSION **31**

4.1 ANCA ASSOZIIERTE VASKULITIDEN UND IHRE AUSPRÄGUNG IM ALTER 32
4.2 THERAPIE UND THERAPIEERFOLG 32
4.3 THERAPIESICHERHEIT 33
4.4 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE 35
4.5 SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK 36

5. ZUSAMMENFASSUNG **37**

6. LITERATURVERZEICHNIS **39**

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS **44**

8. TABELLENANHANG **45**

9. DANKSAGUNG **48**

10. LEBENSLAUF **49**

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
AE	Adverse Event
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham vasculitis activity score
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalie Virus
Cotrim	Cotrimoxazol
CRP	C-reaktives Protein
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
CYC	Cyclophosphamid
D	Diagnose
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESRD	End stage renal disease
GC	Glucokotikoid
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GI	Gastrointestinal
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
Hb	Hämoglobin
HWI	Harnwegsinfekt
IgG	Immunglobulin G
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MCV	Medium Corpuscular Volume
MMF	Mycophenolatmofetil
MOT	Medizinisch-Onkologische Tagesklinik
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
NET	neutrophil extracellular trap
NFK	Nierenfunktion
OR	Odds Ratio
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR3	Proteinase 3
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis
RTX	Rituximab
SAE	Severe Adverse Event
TSH	Thyreotropin
TVT	Tiefe (Bein-)Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
VIF	Varianz Inflations Faktor

Teile dieser Arbeit sind bereits am 19.12.2022 in der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie unter dem Titel „Therapieansprechen und Komplikationen von älteren Patienten mit ANCA(antineutrophile cytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden“ erschienen[58].

Veröffentlicht unter CCBY 4.0 International,
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

1. Einleitung

1.1 Grundlagen der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

1.1.1 Epidemiologie und Pathogenese

Zu ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) zählen unterschiedliche Krankheitsbilder, vornehmlich die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener'sche Granulomatose), eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg–Strauss Syndrom), mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die renal-limitierte ANCA–assoziierte Polyangiitis [27][9][36].

Klinisch präsentieren sich diese Vaskulitiden sehr vielfältig und betreffen außer im Fall der renal-limitierten Form oft mehrere Organsysteme. Betroffen sind dabei häufig die oberen Atemwege in Form von chronischer Rhinitis und Sinusitis, sowie das muskuloskelettale System mit Arthralgien und Myalgien. Pulmonal zeigen sich Blutungen, Granulome und Kavitationen, während es im Gastrointestinaltrakt zu unspezifischen Darmbeschwerden bis hin zu retroperitonealen Blutungen aufgrund von Beteiligung der Mesenterialgefäße kommen kann. Die Manifestation der AAV in der Niere ist oftmals die problematischste Ausprägung der Erkrankung und äußert sich häufig in Form einer RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) [28].

Epidemiologisch betrachtet, handelt es sich bei AAV um eine eher seltenere Gruppe von Erkrankungen mit einer Inzidenz von ca. $20/10^6$ Einwohnern [63] wobei Männer geringfügig häufiger als Frauen betroffen zu sein scheinen [14].

Zwar können AAV in jedem Alter auftreten, das mediane Alter wird in mehreren epidemiologischen Studien zwischen 60 und 65 Jahren angegeben [18], wobei der Inzidenzgipfel der Erkrankung bei 70 bis 75 Jahren liegt [1][63]. Inzidenzgipfel mit deutlich höherem Alter (≥75 Jahre) werden hierbei in Ländern wie Schweden und Japan beobachtet, als möglichen Grund hierfür nennen die Autoren das höhere Bewusstsein für AAV, sowie die bessere Versorgung von älteren Patienten im ambulanten Bereich und damit höhere Erkennungsraten [49]. Hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenzen in Deutschland zeigten Herlyn et al. in mehreren Studien (beispielhaft an Schleswig-Holstein), dass die Inzidenz der AAV über 10 Jahre konstant blieb [23] während sich die Prävalenz der Erkrankung im selben Zeitraum verdoppelte (GPA) bis verdreifachte (MPA) [22]. Als Erklärung führen die Autoren an, dass sich die Therapiemöglichkeiten der Vaskulitiden im

Beobachtungszeitraum deutlich verbesserten, sodass sich die Prävalenz bei gleichbleibender Inzidenz stark erhöht hatte. Es kann also gesagt werden, dass es sich bei den AAV eher um eine Erkrankung älterer Menschen handelt, weshalb ein wichtiger Teil dieser Arbeit die Betrachtung der Krankheitsverläufe dieser Patienten darstellt.

Wie die Bezeichnung „Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper“ bereits impliziert, besteht die grundlegende Pathologie der AAV in einer Sensibilisierung des Immunsystems gegen cytoplasmatische Bestandteile körpereigener neutrophiler Granulozyten. Zielantigene dieser zumeist IgG-Antikörper sind Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase (MPO). In Abhängigkeit dieser Antigene werden die zugehörigen Antikörper dann entweder als c-ANCA (PR3) oder als p-ANCA (MPO) bezeichnet [4] [20].
Woraus der „loss of tolerance” und die damit verbundene Autoimmunität gegenüber oben genannten Antigenen letztlich resultiert ist nicht abschließend geklärt. Mögliche prädisponierende Faktoren sind genetische Risikomutationen, Infektionen (vor allem Staphylokokkus aureus pathogen-assoziierte molekularen Muster (PAMP) und die damit verbundene „molecular mimicry“) [25], Medikamente (wie Propylthiouracil, Hydralazin oder Levamisol) [47] und Exposition gegenüber Silica [13].
Die so gebildeten Antikörper können neutrophile Granulozyten aktivieren, welche daraufhin am Endothel kleiner Gefäße wie zum Beispiel der Glomeruli der Niere anhaften und ihre mit PR3 und MPO gefüllten Vesikel sowie „neutrophil extracellular traps“ (NET) abgeben. Diese NETs induzieren hierbei Gefäßschäden und die abgegebenen Antigene (v.a. MPO) reagieren mit T-Effektor-Zellen, was die autoimmune Reaktion weiter verstärkt [32][8].

1.1.2 Therapeutische Optionen

Die Therapie der AAV kann grundsätzlich in zwei Abschnitte gegliedert werden. Zu Anfang steht die Induktionstherapie, welche Immunsuppressiva und Glucocorticoide in hoher Dosis verwendet, um die zum Zeitpunkt der Diagnose herrschende zumeist schwere und akute Krankheitsaktivität einzudämmen. Nach der Phase der Induktion folgt die Erhaltungstherapie. Diese wird in der Regel über mehrere Jahre fortgeführt. In Abhängigkeit des Ansprechens auf die Therapie und dem Ausbilden von Nebenwirkungen kann versucht werden, die Erhaltungstherapie in der Dosis zu verringern und letztendlich, mit dem Risiko einer Vaskulititsrekurrenz sogar abzusetzen. Bei starken Nebenwirkungen wird das Immunsupressivum gewechselt und bei Therapieversagen und Wiederauftreten der

Krankheitsaktivität wird eine Reinduktionstherapie angewendet [14]. Da die einzelnen Therapieschritte und ihre Entwicklung über die letzten Jahre und Jahrzehnte für das Verständnis dieser Arbeit essentiell sind, werden diese nachfolgend genauer beleuchtet und erklärt.

Induktionstherapie:

Seit Jahrzehnten wird die Induktionstherapie bei AAV mit einer Kombination aus Glucocorticoiden und Cyclophosphamid (CYC, ein alkylierendes Zytostatikum) behandelt und ist weiterhin essentieller Bestandteil vieler Leitlinien [15].

Anfang der 80er Jahre etablierten Dr. Anthony S. Fauci und Kollegen ein Therapieschema, bestehend aus Cyclophosphamid in Kombination mit niedrig dosierten, oral verabreichten Glucocorticoiden (ca. 200 mg pro Tag) [10]. Dieses Therapieschema wurde nach der CYCLOPS Studie geändert. Diese Studie konnte zeigen, dass der selbe Therapieerfolg erzielt werden kann, wenn man Cyclophosphamid in zwar deutlich höherer Einzeldosis (bis zu 15 mg/kg Körpergewicht), dafür aber in Intervallen (alle 2-3 Wochen) über mehrere Monate gibt, was zu einer deutlich geringeren kumulativen Dosis führt [16].

Ein ebenfalls neueres Therapieschema verwendet zur Induktion den depletierenden CD-20 B-Zell Antikörper Rituximab (RTX) in einer Dosierung von wöchentlich 375 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) über vier Wochen, oder alternativ zwei Mal 1 g Rituximab im Abstand von zwei Wochen. Dieses Schema eignet sich vor allem bei organbedrohender Manifestation der AAV und zeigt zudem ein signifikant besseres Ansprechen bei Patienten mit Rezidiv und PR3-ANCA-Positivität [61].

Bei Patienten ohne organ- bzw. lebensbedrohliche AAV-Manifestation besteht ebenfalls die Möglichkeit der Therapie mit Methotrexat (MTX) [21] bzw. Mycophenolatmofetil (MMF), welches, basierend auf den Ergebnissen der MYCYC-Studie, zwar als off-label Therapie erwogen werden kann, in der folgenden Erhaltungstherapie jedoch höhere Rezidivraten zeigte [37].

Erhaltungstherapie:

In der Erhaltungstherapie werden Zytostatika wie Azathiorpin (AZA, ein Purinanalogon und Antimetabolit) und MMF eingesetzt [24]. MMF wird oft bei bestehender Unverträglichkeit des Patienten gegenüber Azathioprin verwendet. Eine weitere Möglichkeit zur Remissionserhaltung ist die Therapie mit Rituximab, welche sich in der MAIN-RITSAN Studie hinsichtlich der Relapse-Rate gegenüber Azathioprin überlegen

zeigte und dadurch immer häufiger Anwendung findet [17]. Da eine Therapie mit Rituximab jedoch, verglichen mit Azathioprin, vielfach teurer ist, wird der Remissionserhalt häufig mit Azathioprin durchgeführt. Wie jedoch in der 2018 publizierten MAIN-RITSAN 2 Studie gezeigt werden konnte, kann Rituximab anstelle eines festen Schemas (halbjährliche Einzeldosen von 500 mg RTX) auch nur dann verabreicht werden (auch hier 500 mg), wenn sich eine Erhöhung des ANCA-Titers in der regelmäßig durchgeführten Laboruntersuchung zeigt. Hierdurch wird den Patienten insgesamt weniger Rituximab verabreicht, während die Relapse-Rate sich nicht signifikant von der der Kontrollgruppe unterscheidet [6]. Tabelle 1 stellt die Optionen der Vaskulitistherapie nochmals zusammenfassend und zur Übersicht dar.

Tabelle 1 – Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten mit Anti-Neutrophilen Cytoplasmatischen Antikörpern assoziierter Vaskulitis

Induktionstherapie	*Erhaltungstherapie*
Cyclophosphamid + Glucokortikoide	Azathioprin
Rituximab + Glucokortikoide	Rituximab (500 mg halbjährlich oder bei Bedarf)
	Mycophenolat Mofetil
	Metothrexat

1.2 Frailty

Die Gebrechlichkeit (oder die im klinischen Sprachgebrauch eher verwendete „Frailty“), oft gleichgesetzt mit Komorbidität oder fortgeschrittenem Alter, ist definiert als ein Zustand eingeschränkter Fähigkeit eines Patienten zur Wiederherstellung der Homöostase nach Stress und dadurch erhöhter Wahrscheinlichkeit schlechtere Outcomes wie Stürze, Delir, schweren Arzneimittelnebenwirkungen und Behinderung.

Weltweit steigt die Zahl gebrechlicher Patienten aufgrund der demographischen Entwicklung. Ein Bewusstsein für das Konzept der Frailty und entsprechende Identifikation dieser Patienten wird daher immer wichtiger [30] . So wichtig die Einschätzung der Frailty ist, so schwer ist es sie im klinische Alltag zu messen [7][12].

Es existieren diverse Frailty-Erhebungsinstrumente, welche wie beispielsweise bei Fried et al. (die älteste und am häufigsten verwendete Definition) die Kriterien ungewollter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Muskelschwäche, langsame Gehgeschwindigkeit und

verminderte körperliche Aktivität evaluieren. Andere, wie der von Rockwood et al. im Rahmen der Canadian Study of Health and Aging (CSHA) entwickelte Frailty Score, sind deutlich umfangreicher und umfassen auch kognitive Einschränkungen. Da diese umfangreiche Diagnostik entsprechend aufwändig und im klinischen Alltag oft nicht zu praktizieren ist, bietet die ebenfalls im Rahmen der CSHA entwickelte Frailty Scale eine gute Alternative [53].

All diese Erhebungsinstrumente sind jedoch für diese retrospektive klinische Studie nicht praktikabel, da kein direkter Patientenkontakt besteht und somit eine klinische Untersuchung, beziehungsweise klinische Einschätzung anhand der Frailty Scale nicht möglich ist. Eine Einschätzung der Frailty kann jedoch auch mit Hilfe von Laboruntersuchungen erfolgen, wie Howlett et al. 2014 zeigten [31]. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit, der von Ritt et al. entwickelte laborbasierte Frailty Score verwendet, für welchen die Autoren zeigen konnten, dass er sowohl für die Endpunkte 6 Monats bzw. 1 Jahres Mortalität, als auch mit der Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric (CRIS-G) signifikant korreliert ($p<0,001$) und hieran validiert wurde. Bei diesem Fraily Score werden 22 Standardlaborparameter sowie ein Urinparameter erhoben, was eine retrospektive Evaluation der Frailty ermöglicht [52]. So relevant das Konzept der Frailty offensichtlich im Kontext der AAV ist, so selten hat es in bisherigen Studien Beachtung gefunden. Die wenigen Studien, welche sich wie Bombak et al. auf ältere Patienten mit AAV konzentrierten, hatten jedoch nicht die Frailty der Patienten in diesem Kontext miterhoben [2]. Romeu et al. wiederum bezogen die Frailty in ihre Arbeit zwar mit ein, definierten sie jedoch nur als die Unfähigkeit eines Patienten selbst zu laufen und damit nicht entsprechend der oben genannten validierten und konsensbasierten Definitionen [54]. Aus diesem Grund wird in unserer Studie die Frailty unserer ≥65-jähringen Patienten wie oben dargelegt erhoben. Diese wird mit den Outcomes dieser Patenten entsprechend korreliert.

1.3 Fragestellung und Rationale

Bei den AAV handelt es um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Gemeinhin werden Patienten meist ab einem Lebensalter von 65 Jahren als geriatrisch eingestuft, bzw. wird in den meisten Studien die Kategorie „elderly“ ab ≥65 Jahren gewählt. Viele der Studien, welche zum Thema der AAV veröffentlicht wurden schließen jedoch genau diese ältere Patientengruppe aus oder analysieren, wenn sie diese Patientengruppe zulassen, das Outcome nicht altersabhängig [17][37]. Pagnoux et al. wiederum analysierten 2015 in ihrer kontrolliert randomisierten Studie das Outcome älterer Patienten (≥65 Jahre) bei unterschiedlicher Therapie der AAV, jedoch fand kein Vergleich zu jüngeren Patienten statt [51].
Diese Arbeit dient dazu, diese verschiedenen Gesichtspunkte zu adressieren und möglichst mit den vorliegenden Daten der Verläufe unserer Patienten an der Uniklinik Ulm zu bewerten.
Unsere bisherige klinische Beobachtung und Annahme sind, dass leitliniengerechte Therapie der AAV bei älteren Patienten, vor allem im Vergleich mit jüngeren Patienten, häufiger zu infektiösen Komplikationen und schlechten Outcomes führt.

Um diese Beobachtung statistisch zu testen haben wir folgende Studienziele:

- Bestimmung der Assoziation zwischen Art und Dosis der immunsuppressiven Therapie der AAV mit therapiespezifischen Nebenwirkungen.
- Vergleich des Auftretens von Komplikationen bei älteren (≥65 Jahre) und jüngeren (<65 Jahre) Patienten
- Untersuchung der Korrelation von komplikationsreichen Verläufen und der Frailty der Patienten ab 65 Jahren bei Diagnose
- Bestimmung von Parametern, welche sich prädiktiv für komplikationsreiche Verläufe zeigen

Unsere Analyse soll das derzeitige Vorgehen überprüfen, um so, falls nötig, zukünftig die Anpassung der Therapie weiter optimieren zu können. Des Weiteren wird versucht, mit Hilfe dieser Arbeit Fragestellungen und Ansätze aufzuzeigen, welche in zukünftigen prospektiven und randomisiert kotrollierten Studien potentiell adressiert werden können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie wurde am Universitätsklinikum Ulm in der Klinik für Innere Medizin I in der Sektion Nephrologie im Zeitraum von November 2019 bis Februar 2020 durchgeführt.

Hierbei wurden die Fallakten der an AAV erkrankten Patienten analysiert. Die Ausschlusskriterien waren folgende:

1. Die Induktionstherapie fand nicht an der Uniklinik Ulm statt.
2. Die Diagnosestellung lag länger als 15 Jahre zurück.
3. Unzureichende Dokumentation relevanter Daten
4. Follow-Up von weniger als 6 Monaten.

Hieraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 62 Patienten deren Fälle analysiert werden konnten (siehe Abb. 2).

Die Patienten mussten entsprechend des Ethikvotums (Antragsnummer des Ethikvotums: 299/19) keine Einverständniserklärung für die Erhebung ihrer Daten geben, welche direkt bei Erhebung vollständig anonymisiert wurden.

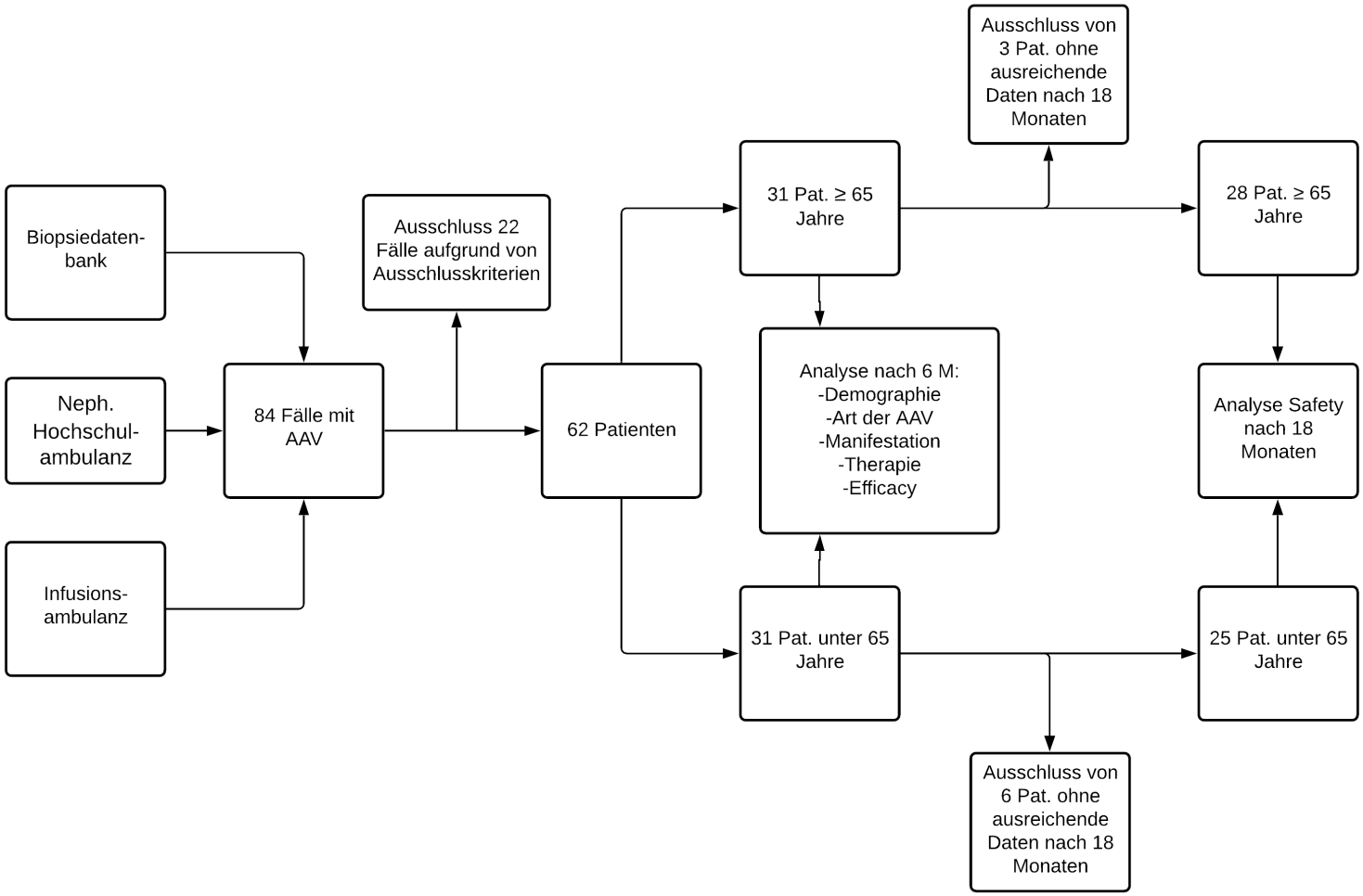

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Auswahl und Auswertung der Patienten mit der Diagnose ANCA-assoziierte Vaskulitis, welche zwischen 2005 und 2019 an der Uniklinik Ulm vorstellig wurden.
Abkürzungen: AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis
Quelle: Eigene Darstellung. In abgewandelter Form erschienen in [58])

2.2 Studienaufbau

Zur Patientenidentifikation wurde mit folgende Suchbegriffe ANCA-Vaskulitis, Morbus Wegener, „Granulomatose mit Polyangiitis“, „Rapid Progressive Glomerulonephritis“ und „Mikroskopische Polyangiitis folgende Datenbanken analysiert

- Biopsiedatenbank (ab dem Jahr 2014)
- Datenbanken der Infusionsambulanzen (Medizinisch-Onkologischen Tagesklinik (MOT) und Infusionsstation M2c
- Patientenregister der nephrologischen Hochschulambulanz

Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien wurde diese hinsichtlich

- Demographie und Baseline Charakteristika
- Krankheitsform und -ausprägung bei Diagnose
- Vaskulitis Therapie (Induktion und Erhaltung)
- Therapieerfolg, -nebenwirkungen und Therapie-assoziierter Komplikationen (Adverse und Severe Adverse Events)
- Frailty (nur Patienten ≥65 Jahre bei Diagnose)

erhoben und analysiert. Die Patienten wurden anonymisiert.

2.3 Erhobene Daten

2.3.1 Demographie und Baseline Charakteristika

Die hier zu erfassenden Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden den Arztbriefen bzw. Anamnesebögen zum Datum der Aufnahme entnommen. Body Mass Index (BMI) und Körperoberfläche wurden entsprechend der Formeln berechnet. Für die Berechnung der Körperoberfläche wurde die Formel $KOF = \sqrt{(\frac{Größe\ [cm] \times Gewicht\ [kg]}{3600})}$ nach Mosteller verwendet.

2.3.2 Krankheitsform und -ausprägung bei Diagnose

Parameter zu Krankheitsform und -ausprägung wurden den Arztbriefen bezüglich des stationären Aufenthaltes zur Diagnosefindung entnommen, bzw. den darin vermerkten Laboruntersuchungen, bei welchen auf die entsprechenden Antikörper getestet wurde.
Erhoben wurde hierbei die Art der AAV (GPA, MPA oder Renal Limited Vaskulitis), das Serumkreatinin und entsprechend die GFR (nach der CKD-EPI Formel, die GFR von Dialysepatienten wurde als 10 ml/min angenommen) sowie die Ergebnisse der Urindiagnostik, wie Proteinurie, Albuminurie und Hämaturie. Aus der Anamnese sowie den Aufzeichnungen der körperlichen Untersuchung in den Arztbriefen wurde die renale und extrarenale Ausprägung der AAV dokumentiert. Hierbei wurde der Vermerk von Myalgien, Athralgien, Fieber, Fatigue, sowie dermatologischer, ophthalmologischer, neurologischer, pulmonaler und HNO Beteiligung ausgewertet.

2.3.3 Therapie

Erhoben wurde die gewählte Induktionstherapie (CYC oder RTX) sowie deren kumulierte Dosis bezogen auf die Körperoberfläche. Hierbei wurde die unter 2.3.1 ermittelte Körperoberfläche verwendet und diese für den Verlauf der Therapie als konstant angenommen. Mit Hilfe des Datums der ersten sowie letzten Induktion wurde die Dauer der Induktion in Tagen berechnet. Zusätzlich wurde die Cortisongabe bezüglich der Dosis der Bolusgabe, sowie die Dauer der Cortisongabe bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis von <5 mg erhoben. Des Weiteren wurde ermittelt ob Plasmapheresen durchgeführt wurden und ob die Induktionstherapie an einem Punkt unterbrochen oder abgebrochen werden musste, ob die Patienten ein mangelhaftes Ansprechen auf die Therapie zeigten und ob die Therapie umgestellt werden musste. Außerdem wurde die Prophylaxe mittels Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Cotrimoxazol (Cotrim) und das Vorhandensein einer Osteoporoseprophylaxe erhoben.
Bezüglich der Erhaltungstherapie wurde das gewählte Medikament (AZA, RTX oder MMF), dessen Dosis sowie die etwaige Notwendigkeit eines Therapieabbruches erhoben.

2.3.4 Beurteilung des Therapieerfolges

Die Effizienz der Therapie wurde anhand der Briefe nach beendeter Induktionstherapie, bzw. nach 6 Monaten analysiert. Hatten die Patienten Rezidiv, so wurde die Effizienz 6 Monate nach begonnener Reinduktionstherapie bzw. Therapieumstellung bewertet (die davor Verabreichte CYC, RTX bzw. GC, floss weiterhin in die Gesamtdosis mit ein). Erhoben wurde, ob sich die Nierenfunktion gebessert hat. Die Nierenfunktion wurde als gebessert gewertet, wenn dies im ambulanten Arztbrief entsprechend so vermerkt war oder sich die GFR um 5 ml/min gebessert hat (entsprechend Hauer et al. [19]) , bzw. keine Dialysepflicht mehr bestand. Zusätzlich wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie deren Veränderung erfasst. Ein weiterer erhobener Parameter war der ANCA-Titer, bei welchem bewertet wurde ob er beim Patienten negativ oder nur rückläufig war.

2.3.5 Frailty

Die Erhebung der Frailty erfolgte entsprechend des in der Einleitung beschriebenen Frailty Index von Ritt et al. bei allen Patienten welche ≥65 Jahre bei Diagnose waren. Hierfür wurden die Laborparameter der Patienten bei Erstvorstellung, beziehungsweise erster stationärer Aufnahme ausgewertet. Erhoben wurden dabei folgende Parameter: Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobinwert (Hb), Medium corpuscular volume (MCV), Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Quick, Partieller Thromboplastinzeit (PTT), Natrium, Kalium, Calcium, Gesamtprotein, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST),Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Laktatdehydrogenase (LDH), Albumin, C-Reaktives Protein (CRP), Thyreotropin (TSH) und Protein im Urin. Dann wurde die Anzahl der Werte, die außerhalb des Normbereichs lagen, durch die Anzahl der erhobenen Parameter dividiert und somit der Frailty Index (FI-Lab 23) berechnet. Dieser wurde nur dann in die Studie aufgenommen, wenn die Anzahl der erhobenen Laborparameter mehr als 80 % der erforderlichen 23 Parameter betrug.

2.3.6 Therapiesicherheit

Die Therapiesicherheit wurde anhand der aufgetretenen Adverse Events (AE) und Severe Adverse Events (SAE) bemessen. Patienten bei welchen die Diagnose weniger als 18 Monate zurück lag, bzw. bei welchen die Dokumentation für die nächsten 18 Monate unzureichend war, wurden von diesem Teil der Studie ausgeschlossen. Unter AE wurden alle aufgetretenen Ereignisse mit Krankheitswert nach Diagnosestellung und Therapiebeginn verstanden und entsprechend vermerkt. Die Bewertung erfolgte entsprechend der RAVE Studie bzw. der Folgestudie 18 Monate nach Therapiebeginn [61][60] anhand der „National Cancer Institute's Common Terminology Criteria", wobei die Ereignisse maximal Grad II waren [38]. Hierzu gehörten Leukopenien, Infektionen, Entwicklung eines Diabetes mellitus, Leberdysfunktionen, Alopecie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Osteoporose, Frakturen, Neoplasien, Hämorrhagische Cystitiden, Amenorrhoe, Katarakte, Kardiovaskuläre Events, thromboembolische Ereignisse sowie hypertensive Entgleisungen. Patienten konnten hierbei mehr als ein Ereignis aufweisen, welches entsprechend vermerkt wurde. Oben nicht genannte und entsprechend nicht im Vorfeld der Studie als solche definierte Ereignisse wurden entsprechend unter „Andere" gelistet und gesondert in einem extra Dokument definiert (siehe 3. Ergebnisse). Als SAE wurden entsprechend alle Ereignisse gewertet welche Grad III und höher waren. War dies aus den Arztbriefen und Untersuchungen nicht eindeutig ersichtlich, wurden sie definiert als Ereignisse welche eine stationäre Aufnahme erforderten. Auch hier konnten Patienten mehr als ein Ereignis haben, was entsprechend dokumentiert wurde. Bei allen Patienten wurde nun die Summe aller Ereignisse gebildet und vermerkt.

Zusätzlich sollte im Rahmen dieser Studie untersucht werden, wie sich unsere Kohorte hinsichtlich der Therapiesicherheit im Vergleich zu den großen Studien CYCLOPS, RAVE und RITUXVAS verhält. Hierzu wurde der prozentuale Anteil an Patienten ermittelt, der im Beobachtungszeitraum ein AE beziehungsweise ein SAE entwickelte und dieser mit den prozentualen Anteile der obigen Studien verglichen. Als Basis hierfür wurde die Arbeit von Hogan et al. von 2014 verwendet welche eine Metaanalyse dieser drei Studien durchführten [26].

2.4 Datenerhebung

Die erhobenen Daten wurden für jeden Patienten anonymisiert in eine Microsoft Excel Datenbank eingepflegt.

2.5 Statistische Methoden

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichung ermittelt. Ein Test auf Normalverteilung erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests. Der Vergleich, der als normalverteilt ermittelten Variablen, erfolgte mittels des T-Tests für unverbundene Stichproben. Für nicht normalverteilte Variablen erfolgte der Vergleich mittels Mann-Whitney-U Test.
Für kategorische Variablen wurden die Häufigkeiten angegeben und deren prozentualer Anteil berechnet. Der Vergleich kategorischer Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat Tests nach Pearson, beziehungsweise mittels des Exakten Tests nach Fisher. P-Werte von ≤0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.
Für univariate und multiple logistische Regressionen zur Ermittlung von Prädiktoren wurde die Odds Ratio (OR) sowie das 95 % Konfidenzintervall (CI) angegeben. Die Durchführung der multiplen logistischen Regression erfolgte nachdem relevante Korrelation und Multikollinearität der einzelnen Variablen ausgeschlossen wurde. Ab einem Wert von ≤0,4 nach Pearson beziehungsweise Spearman wurde eine Korrelation ausgeschlossen und ab einem ein Varianzinflationsfaktor (VIF) von ≤10 keine Multikollinearität angenommen. Bei fehlenden Parametern erfolgte paarweiser Fallausschluss, diese wurden in den Tabellen als „fehlend“ vermerkt. Parameter welche bei mehr als 80 % der Fälle fehlten wurden nicht ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Dichotomisierung und Patientenkollektiv

62 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Für die Analyse von den unter 2.3.1 bis 2.3.4 genannten Parametern wurden die Patienten, entsprechend ihres Alters bei Erstdiagnose der Erkrankung, in zwei Gruppen dichotomisiert. Patienten ab 65 Jahren wurden in die Gruppe der „Elderly“ eingeteilt, Patienten unter 65 in die Gruppe der „Non-Elderly“. Beide Gruppen beinhalteten jeweils 31 Patienten, wobei diese Verteilung zufällig entstand.

Für die Analyse der Daten zur Therapiesicherheit (siehe 2.3.6) bzw. der SAE und AE konnten 53 Patienten analysiert werden, hier waren bei Diagnose 28 Patienten ≥65 Jahre und 23 Patienten <65 Jahre alt. Das Patientenkollektiv wurde erneut dichotomisiert, einmal in die Gruppe der Patienten, bei denen es zu einer SAE im Verlauf kam, gegenüber den Patienten ohne SAE. Zusätzlich wurde eine weitere Dichotomisierung vorgenommen, bei welcher die Patienten in die Gruppen „2 und mehr SAE“ und „weniger als 2 SAE“ eingeteilt wurden.

3.2 Baseline Charakteristika und Demographie

Es bestehen hinsichtlich der erhobenen demographischen und Baseline Charakteristika der Patienten (bis auf das Alter) keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2).

Tabelle 2 – Darstellung der Baseline Charakteristika und Demographie der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis", welche zwischen 2005 und 2019 an der Uniklinik Ulm vorstellig wurden. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly" und „Elderly". (Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58].

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*p-Wert*
Anzahl, N (%)	31 (50)	31 (50)	62 (100)	
Männlich, N (%)	20 (64,5)	18 (58,1)	38 (61,3)	0,60
Alter bei Diagnose	51,5 ± 10,7	73 ± 4,6	62,3 ± 13,6	**<0,01**
Body Mass Index [kg/m²]	26,7 ± 4,9	26,2 ± 4,4	26,5 ± 4,6	0,65

3.3 Krankheitsform und Ausprägung bei Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnose der AAV stellte sich die Verteilung zwischen c-ANCA und p-ANCA signifikant unterschiedlich dar. So stellte sich das ältere Patientenkollektiv häufiger mit einer p-ANCA assoziierten Vaskulitis vor (p=0,022) während bei dem jüngeren Patientenkollektiv die c-ANCA assoziierte Vaskultis häufiger auftrat (p=0,005). Insgesamt war die Inzidenz beider Vaskulitisformen jedoch annähernd gleich groß (29 Patienten mit c-ANCA vs. 31 mit p-ANCA). Zwei Fälle waren ANCA negative Vaskulitiden, die im Verlauf entsprechend des AAV-Therapieschemas behandelt und in die Analyse der Therapiesicherheit mitaufgenommen wurden.
Hinsichtlich der eGFR (estimated glomerular filtration rate) zeigte das jüngere Patientenkollektiv eine signifikant bessere Nierenfunktion zu Zeitpunkt der Vaskulitis Diagnose (p=0,003). Die Notwendigkeit einer Dialysetherapie bei Krankheitsbeginn, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (Tab. 3).

Tabelle 3 – Darstellung der Art der Vaskulitis, sowie Nierenfunktion der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gemessen an Laborparametern und Dialysepflichtigkeit. Darstellung als Vergleich zwischen den Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: ANCA: Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; eGFR: estimated glomerular filtration rate

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*p-Wert*
c-ANCA (%)	20 (64,5)	9 (29,0)	29	**<0,01**
p-ANCA (%)	11 (35,6)	20 (64,5)	31 (50)	**0,02**
ANCA negativ (%)	0 (0)	2 (6,5)	2 (3,2)	0,25
Kreatinin [µmol/l]	338 ± 341	402 ± 266	371 ± 304	0,42
Kreatinin fehlend	2 (6,5)	0	2 (3,3)	
eGFR [ml/min]	30,8 ±22,6	16,5 ± 11,5	23,7 ± 19,2	**<0,01**
Dialyse bei Diagnose (%)	9 (29)	5 (16,1)	14 (22,6)	0,22
Hämaturie [Zellen/µl]	427 ± 589	525 ± 715	474 ±649	0,58
Parameter Hämaturie fehlend	3	4	7	
Proteinurie (%)	30 (96,8)	28 (100)	58 (98,3)	0,34
Parameter Proteinurie fehlend	0	3 (10)		

Die Patienten zeigten vielfältige extrarenale Manifestationen. Der Großteil der erhobenen Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiende bei Betrachtung der unterschiedlichen Organsysteme. Einzig die Symptome Artrhalgie und Myalgie wurden signifikant häufiger von den jüngeren Patienten berichtet als von den älteren (p=0,003 und p=0,013) (Tab. 4).

Tabelle 4 – Darstellung der extrarenalen Krankheitsmanifestation der Vaskulitis der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*p-Wert*
Pulmonale Beteiligung (%)	11 (35,5)	17 (54,8)	28 (45,2)	0,13
Myalgie (%)	14 (45,2)	5 (16,1)	19 (30,6)	**0,01**
Athralgie (%)	16 (51,6)	5 (16,1)	21 (33,9)	**<0,01**
Fieber (%)	8 (25,8)	7 (22,6)	15 (24,2)	0,77
Fatigue (%)	20 (64,5)	18 (58,1)	38 (61,3)	0,60
Hautbeteiligung (%)	6 (19,4)	7 (22,6)	13 (21,0)	0,76
Beteiligung Auge (%)	5 (16,1)	1 (3,2)	6 (9,7)	0,09
Beteiligung Oberer Respirationstrakt (%)	12 (38,7)	11 (35,5)	23 (37,1)	0,79
Beteiligung Gehör (%)	5 (16,7)	4 (12,9)	9 (14,8)	0,68
Neurologische Beteiligung (%)	3 (10)	5 (16,1)	8 (13,1)	0,48

Die hämatologischen Manifestationen der Erkrankung bei Diagnosestellung zeigten nur hinsichtlich des Parameters Anämie einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen (p=0,008). Hierbei waren im älteren Patientenkollektiv alle Patienten betroffen. Insgesamt war die Anämie (mit 90%) neben der Leukozytose (48,3 %) auch die häufigste hämatologische Manifestation (Tab. 5).

Tabelle 5 – Darstellung der hämatologischen Ausprägung der Vaskulitis der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, gemessen an entsprechenden Laborparametern. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: Hb: Hämoglobin

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*p-Wert*
Thrombozytopenie (%)	2 (6,9)	2 (6,5)	4 (6,7)	0,67
Throbozytenzahl fehlend	2	0	2	
Thrombozytose (%)	6 (20,7)	3 (9,7)	9 (15)	0,23
Thrombozytenzahl fehlend	2	0	2	
Leukopenie (%)	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,7)	0,33
Leukozytenzahl fehlend	2	0	2	
Leukozytose (%)	15 (51,7)	14 (45,2)	29 (48,3)	0,61
Leukozytenzahl fehlend	2	0	2	
Anämie (%)	23 (79,3)	31 (100)	54 (90)	**<0,01**
Hb fehlend	2	0	2	

3.4 Therapie

Art und Dauer der Therapie

Die Induktionstherapie wurde bei allen Patienten entweder mit Cyclophosphamid oder Rituximab durchgeführt. Die Anzahl der Patienten, welche die eine oder andere Form der Induktionstherapie erhielten, unterschied sich hierbei nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen (p=0,78). Auch die Notwendigkeit eines Plasmaustausches war bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p=0,33). Die Patienten, bei denen ein Plasmaaustausch notwendig war, erhielten hierbei durchschnittlich sechs Behandlungen (5,93 ± 2,8). Hinsichtlich der Therapiedauer sowie der Dauer einer Glucokortikoidgabe von über 5 mg/d ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,58 und p=0,13) (Tab 6).

Tabelle 6 – Darstellung der nach Diagnosestellung durchgeführten Induktionstherapie der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: CYC: Cyclophosphamid; RTX: Rituximab

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*p-Wert*
Induktion mit CYC (%)	23 (74,2)	22 (71,0)	45 (72,6)	0,78
Gesamtdosis CYC [mg/kg]	121 ± 42,6	126 ± 82,1	123 ± 65,2	0,78
Fehlend	2	1	3	
Induktion mit RTX (%)	9 (29)	11 (35,5)	20 (32,3)	0,59
Gesamtdosis RTX [g]	2,33 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5	0,89
Plasmaaustausch (%)	9 (30,0)	6 (19,4)	15 (24,6)	0,33
Fehlend	1	0	1	
Anzahl Plasmaaustausch	6,33 ± 3,4	5,33 ± 1,9	5,93 ± 2,8	0,52
Dauer Induktionstherapie [d]	109 ± 80	120 ± 80	115 ± 79	0,58
Dauer Cortison >5mg/d [d]	152 ± 74	122 ± 60	137 ± 67	0,13

Bezogen auf die Therapieresponse unterschieden sich die Patientengruppen nicht hinsichtlich der Notwendigkeit eines Therapieabbruches aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelndem Ansprechen (p=0,89). Parameter welche als „Fehlend“ angegeben sind entstanden durch Patienten, welche nur ihre erste Induktionstherapie an der Uniklinik Ulm erhielten und in der Folge extern weiterbehandelt wurden (Tab. 7).

Tabelle 7 – Darstellung des Therapieansprechens, der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten, im Verlauf der Durchführung der Induktionstherapie. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*P-Wert*
Abbruch / Unterbrechung (%)	7 (24,1)	7 (22,6)	14 (23,3)	0,89
Fehlend	2	0	2	
Mangelndes Ansprechen (%)	5 (17,2)	3 (9,7)	8 (13,3)	0,39
Fehlend	2	0	2	
Umstellung (%)	4 (13,3)	1 (3,2)	5 (8,2)	0,15
Fehlend	2	0	2	

Bei fast allen Patienten eine antibiotische sowie Ulkus- und Osteoporoseprophylaxe durchgeführt (Tab. 8).

Tabelle 8 – Darstellung der, bei den zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten, vorgenommenen prophylaktischen Maßnahmen. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: Cotrim: Cotrimoxazol; PPI: Protonenpumpeninhibitor

Parameter	*Non Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*P-Wert*
Cotrim Prophylaxe (%)	28 (90,3)	30 (96,8)	58 (93,5)	0,30
PPI Prophylaxe (%)	29 (96,7)	30 (96,8)	59 (96,7)	0,98
Fehlend	1	0	1	
Osteoporose Prophylaxe (%)	28 (93,3)	30 (96,8)	58 (95,1)	0,53
Fehlend	1	0	1	

Die Erhaltungstherapie erfolgte vorwiegend mit Azathioprin und unterschied sich nicht in ihrer Häufigkeit zwischen den Altersgruppen. Auch die Abbruchrate war nicht signifikant unterschiedlich (p=0,37), jedoch tendenziell bei den älteren Patienten höher. Bei einer Erhaltungstherapie mit Rituximab kam es im Beobachtungszeitraum zu keinen Therapieabbrüchen, ebenso nicht unter MMF. Tendenziell erhielten die älteren Patienten häufiger MMF als die jüngeren Patienten, auch wenn der Unterschied nicht als signifikant gewertet werden konnte (p=0,12) (Tab. 9).

Tabelle 9 – Darstellung der nach Induktionstherapie durchgeführten Erhaltungstherapie der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly“ und „Elderly“. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: AZA: Azathioprin; RTX: Rituximab; MMF: Mycophenolat Mofetil.

Parameter	*Non-Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*P-Wert*
AZA Erhaltung (%)	26 (86,7)	28 (96,6)	54 (91,5)	0,17
Fehlend	1	2	3	
RTX Erhaltung (%)	4 (13,3)	1 (3,4)	5 (8,5)	0,17
Fehlend	1	2	3	
MMF Erhaltung (%)	2 (6,7)	6 (20,7)	8 (13,6)	0,12
Fehlend	1	2	3	
Abbruch AZA (%)	6 (20,7)	9 (31,0)	15 (25,9)	0,37
Abbruch RTX	0	0	0	

Therapieerfolg

Der Therapieerfolg wurde nach 6 Monaten bewertet (zu diesem Zeitpunkt ist standardmäßig die Induktionstherapie abgeschlossen und es wird auf eine Erhaltungstherapie umgestellt). Zusätzlich zu der vom Arzt im Brief beschriebenen Verbesserung der Nierenfunktion, zeigten die als Maß für den Therapieerfolg verwendeten Parameter ANCA-Rückläufigkeit beziehungsweise ANCA-Negativität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der absoluten eGFR nach abgeschlossener Induktionstherapie hatten die jüngeren Patienten eine signifikant bessere Nierenleistung (p=0,01). Die Verbesserung der Nierenleistung (gemessen als Δ GFR), durch die Therapie unterschied sich jedoch nicht signifikant (p=0,75) (Tab. 10).

Tabelle 10 – Darstellung des Therapieerfolges, der zwischen 2005 und 2019 mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis" am Universitätsklinikum Ulm diagnostizierten Patienten, nach erfolgter Induktionstherapie, gemessen an Nierenfunktion und ANCA-Titern. Darstellung als Vergleich der Gruppen „Non-Elderly" und „Elderly". (Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: NFK: Nierenfunktion; ANCA: Antinukleäre cyotoplasmatische Antikörper; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Parameter	*Non Elderly*	*Elderly*	*Gesamt*	*P-Wert*
Verbesserte NFK (%)	24 (82,8)	25 (80,6)	49 (81,7)	0,83
Fehlend	2	0	2	
Rückläufige ANCA (%)	28 (96,6)	29 (100)	57 (98,3)	0,31
Fehlend	2	2	4	
ANCA negativ (%)	9 (31,0)	15 (51,7)	24 (41,4)	0,11
Fehlend	2	2	4	
GFR [ml/min]	42,3 ± 23,6	29,3 ± 15,3	35,6 ± 14,8	**0,01**
ΔGFR [ml/min]	14,0 ± 17,9	12,8 ± 11,6	13,3 ± 14,8	0,75

3.5 Therapiesicherheit

3.4.1 Definition von Severe Adverse Events

Für die Analyse von SAE und die Ermittlung von Prädiktoren für ein schlechteres Outcome wurden die Patienten dichotomisiert. Hierbei wurden die Patienten, bei denen es im Verlauf von 18 Monaten zu keinen schwerwiegenden Komplikationen kam, in die Gruppe „Keine SAE“ eingeteilt. Patienten, bei denen es zu einer oder mehreren schwerwiegenden Komplikationen kam, wurden in die Gruppe „mit SAE“ eingeteilt. Insgesamt konnten 53 der ursprünglich 62 Patienten in die Analyse aufgenommen werden, bei den restlichen neun war das 18-monatige Follow-Up nicht gegeben, da die Diagnose entweder zu neu war oder die Nachbehandlung nicht an der Uniklinik Ulm durchgeführt wurde.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über alle aufgetretenen Komplikationen. Insgesamt traten 80 Komplikationen (AE) auf (sowohl therapieassoziiert als auch krankheitsassoziiert, beziehungsweise nicht zuordenbar). 42 Komplikationen wurden als schwerwiegend (severe) eingeordnet und wurden somit als SAE gewertet. Diese Ereignisse traten bei 23 der 53 ausgewerteten Patienten auf. Am häufigsten waren hierbei infektiöse Geschehen, teilweise nur leichte grippale Symptome oder Harnwegsinfektion, jedoch auch schwere und stationär zu behandelnde Pneumonien und Harnwegsinfekte.

Tabelle 11 – Darstellung aller Komplikationen nach Organsystemen bei Patienten im Verlauf von 18 Monaten nach Diagnosestellung „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ zwischen 2005 und 2019 am Universitätsklinikum Ulm. Erfasste Komplikationen sind aufgeschlüsselt nach Organsystemen. Darstellung als Einteilung in Adverse Events und Severe Adverse Events.

System	Organsystem	Adverse Events	Severe Adverse Events
Infektiöses Geschehen	Pneumonie, Harnwegsinfekt /Urosepsis, Respiratorische Infektion, Cytomegalievirus Reaktivierung, Gastroenteritis, Influenza, Konjunktivitis, Pansinusitis, Pankreatitis, Hautinfektion, Infektion unklarer Genese	17	27
Kardiovaskulär	Hypertension, Lungenarterienembolie, Tiefe (Bein)-Venen Thrombose, Vorhofflimmern, Kardiomyopathie, Apoplex	5	3
Diabetes	-	6	0
Leberfunktionsstörung	Veränderung der Leberwerte	5	0
Alopezie		1	0
Neoplasie	Malignes Melanom, Basaliom	0	2
Auge	Katarakt	1	0
Skelettal	Osteoporose, Knochenbruch	3	0
Andere	Krampfanfälle, Azathioprin Pankreatitis, Gastrointestinale Blutungen, Hirnblutung, Hämatom, Schwere Anämie, Paukenerguss, Nasenfistel, Migräne, Gastrointestinale -Beschwerden	42	10
Gesamt		80	42

3.4.2 Prädiktoren für das Auftreten eines SAE

Nach neuerlicher Dichotomisierung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Auftretens eines SAE sollten nun Parameter identifiziert werden welche prädiktiv hierfür waren (Tabelle 16, Anhang). Parameter, für welche ein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte, werden in Tabelle 12 aufgelistet.

Die Patienten mit SAE im Verlauf von 18 Monaten unterschieden sich hinsichtlich des Alters nicht von denen ohne SAE im Verlauf (p=0,31). Auch die ANCA-Form (GPA bzw. MPA) zeigte keinen Unterschied im Vorkommen bei obigen Gruppen (p=0,93 und p=0,88). Einzig beim Geschlecht ließ sich eine Tendenz erkennen. Männer hatten häufiger „kein SAE“ (73 %), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,11). Das Auftreten von SAE scheint also unabhängig von Alter, Geschlecht sowie Vaskulitisform zu sein. Die Betrachtung der hämatologischen Krankheitsmanifestation ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen.

Hinsichtlich der extrarenalen Krankheitsmanifestation ergab sich einzig bei der pulmonalen Beteiligung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und lag bei Patienten die im Verlauf ein SAE entwickelten signifikant häufiger vor (26,7 % vs. 60,9 %; p=0,01).

Bezogen auf die Therapie unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der kumulativen Dosis von Cyclophosphamid. Hierbei ergab sich eine geringere durchschnittliche kumulative Dosis bei der Gruppe mit SAE (90 ± 29 vs. 163 ± 73; p<0,01). Des Weiteren zeigte sich eine höhere Abbruchrate in dieser Gruppe (39,1 % vs. 10,3 %; p=0,01).

Die Dauer der Glucokortikoiddosis von mehr als 5 mg pro Tag war bei den Patienten mit einem SAE im Verlauf tendenziell höher (155 ± 67 vs. 120 ± 72 Tage), der Unterschied jedoch nicht signifikant (p=0,11).

Bezogen auf den Therapieerfolg nach Induktionstherapie hatten die Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein SAE entwickelten, eine signifikant schlechtere Nierenfunktion (28,6 ± 17,6 ml/min vs. 41,6 ± 23,1 ml/min; p=0,03). Auch die nach 6 Monaten gemessene Verbesserung der GFR, war signifikant geringer (6,4 ± 13,9 ml/min vs. 18,3 ± 14,9 ml/min; p=0,005). Hinsichtlich der Krankheitsaktivität, bestimmt anhand der ANCA-Titer nach 6 Monaten, waren die Patienten mit SAE tendenziell seltener ANCA-negativ als die Patienten ohne SAE (22,7 % vs. 44,8 %; p=0,1).

Die Betrachtung der Frailty, unter Verwendung des aus dem Aufnahmelabor errechneten Frailty-Scores (FI-LAB 23) ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen (0,52 vs. 0,50; p=0,73).

Tabelle 12 –Darstellung der signifikant unterschiedlichen Parameter aller in der Studie erfassten Parameter bei Patienten, welche zwischen 2005 und 2019 am Universitätsklinikum Ulm mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis" behandelt wurden. Darstellung als Vergleich der Gruppen „kein SAE" und „mit SAE" (Vollständige Darstellung unter 8. Tabellenanhang, Tab. 16. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: SAE: Severe Adverse Event; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CYC: Cyclophosphamid

Parameter	*Kein SAE*	*Mit SAE*	*Gesamt*	*p-Wert*
Anzahl, N	30	23	53	
Pulmonale Beteiligung (%)	8 (26,7)	14 (60,9)	22 (41,5)	**0,01**
Gesamtdosis CYC [mg/kg]	163 ± 73	90 ± 29	127 ±67	**<0,01**
Abbruch oder Unterbrechung Induktion (%)	3 (10,3)	9 (39,1)	12 (23,1)	**<0,01**
Fehlend	1	0	1	
eGFR [ml/min]	41,6 ± 23,1	28,6 ± 17,6	36 ± 21,7	**0,03**
ΔeGFR [ml/min]	18,3 ± 14,9	6,4 ± 13,9	13,1 ± 15,5	**<0,01**

Aus den oben aufgeführten Parametern mit signifikanten und klinisch relevanten Unterschienden, wurden nun, mittels univariater und multipler logistischer Regression, Prädiktoren für das Auftreten von SAE ermittelt. Die Parameter Pulmonale Beteiligung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, glomeruläre Filtrationsrate nach 6 Monaten sowie die Änderung der Nierenfunktion (gemessen an ΔGFR) nach 6 Monaten wurden in die univariate Regression aufgenommenen. Der Parameter „Abbruch oder Unterbrechung Induktion" wurde nicht aufgenommen, da das Auftreten eines SAE selbst zumeist Ursache ebenjener Therapieunterbrechung beziehungsweise Therapieabbruches ist. Ebenso verhielt es sich für den Parameter „Gesamtdosis CYC". Auch hier besteht bei klinischer Betrachtung eine Autokorrelation. So bekommen Patienten, die ohnehin in einem

schlechteren Allgemeinzustand sind und damit suszeptibel für das Auftreten eines SAE zumeist eine geringere Dosis von Cyclophosphamid.

Wie in Tabelle 13 dargestellt ergaben sich in der univariaten logistischen Regression eine pulmonale Beteiligung bei Krankheitsbeginn (OR=4,23; CI=1,3–13,7; p=0,01), eine geringere ΔGFR [ml/min] in Folge der Induktionstherapie (OR=0,94; CI=0,9–0,99; p=0,01) und eine absolut geringere GFR [ml/min] (OR=0,97; CI=0,94–0,99; p=0,04) als signifikante Prädiktoren für das Auftreten eines SAE. In der multiplen logistischen Regression verblieben die pulmonale Beteiligung bei Krankheitsbeginn (OR=6,9; CI=1,7–27,8; p=0,006) und die ΔGFR [ml/min] (OR=0,93; CI=0,88–0,98; p=0,005). Die absolute GFR wurde aufgrund von Autokorrelation (r>0,4) nicht in die multiple Regression aufgenommen.

Tabelle – 13: Darstellung der mit Hilfe von univariater sowie multivariater logistischer Regression identifizierten Prädiktoren eines SAE. Darstellung als Odds Ratio mit angegebenen 95% Konfidenzintervallen sowie zugehörigem p-Wert. (Signifikante p-Werte ≤0,05 sind fett gedruckt.)

In abgewandelter Form so erschienen in [58]

Abkürzungen: OR: Odds Ratio; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Parameter	*OR univariat*	*p-Wert*	*OR multivariat*	*p-Wert*
Pulmonale Beteiligung	4,23 CI=1,3–13,7	**0,01**	6,9 CI=1,7–27,8	**<0,01**
GFR nach Induktionstherapie	0,97 CI=0,94–0,99	**0,04**	-	-
Verbesserung der GFR nach Induktionstherapie	0,94 CI=0,9–0,99	**0,01**	0,93 CI=0,88-0,98	**<0,01**

3.4.3 Patienten mit mehreren SAE

Mehrere Patienten entwickelten innerhalb der 18 Monate mehr als ein SAE. Diese Patienten (2>SAE) wurden zur weiteren Analyse erneut als Gruppe zusammengefasst und jenen Patienten mit nur einem oder keinem SAE (1<SAE) gegenübergestellt (Tab. 14). 14 Patienten präsentierten sich mit mehr als einem SAE im Verlauf. Auch diese Patienten zeigten im Vergleich häufiger eine pulmonale (28,2 % vs. 78,6 %; p<0,01) sowie eine neurologische Manifestation (5,3 % vs. 35,7 %; p<0,01) bei Krankheitsbeginn. Sie waren häufiger 65 Jahre und älter (43,6 % vs. 78,6 %; p=0,025) und bekamen im Mittel länger [d] eine Prednisolondosis von >5 mg/d (120±70 vs. 171±65; p=0,03). Zusätzlich bestand bei diesen Patienten eine geringere GFR [ml/min] (39,5 ± 22,7 vs. 26,1 ± 15,4; p=0,05) sowie ΔGFR [ml/min] nach Induktionstherapie (16±14,8 vs. 4,9±15; p=0,02). Auch bei dieser Auswertung ergab die Betrachtung der Frailty anhand des Frailty-Scores (FI-LAB 23) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,81).

Tabelle 14 – Darstellung der Parameter mit signifikantem Unterschied der Gruppen „weniger als 2 SAE“ und „2 und mehr SAE“, bei Patienten welche zwischen 2005 und 2019 am Universitätsklinikum Ulm mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ behandelt wurden. (Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Signifikante p-Wert0,05 sind fett gedruckt.)
In abgewandelter Form so erschienen in [58]
Abkürzungen: SAE: Severe adverse event; GC: Glukokortikoide; GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

Variable	*1≥SAE*	*2≤ SAE*	*Gesamt*	*p-Wert*
Anzahl, N	39	14	53	
Elderly (%)	17 (43,6)	11 (78,6)	28 (52,8)	**0,03**
Pulmonale Beteiligung (%)	11 (28,2)	11 (78,6)	22 (41,5)	**<0,01**
Neurologische Beteiligung (%)	2 (5,3)	5 (35,7)	7 (13,5)	**<0,01**
Dauer GC >5mg [d]	120 ± 70	171 ± 65	134 ±71	**0,03**
Fehlend	8	2	10	
GFR nach 6 Monaten [ml/min]	39,5 ± 22,7	26,1 ± 15,4	36 ± 21,7	**0,05**

GFR Verbesserung [ml/min]	16 ± 14,8	4,9 ± 15	13,1 ± 15,5	**0,02**

In der univariaten logistischen Regression konnten als Prädiktoren die pulmonale Beteiligung bei Krankheitsbeginn (OR=9,33; CI=2,18–39,9; p<0,01), ein Alter von ≥65 Jahren bei Diagnosestellung (OR=4,75; CI=1,14–19,7; p=0,03) und eine längere Dauer [d] mit Glucokortikoiden in einer Dosis von über 5 mg/d (OR=1,011; CI=1–1,02; p=0,05) identifiziert werden. Eine Verbesserung der Nierenfunktio (ΔGFR) konnte als protektiv identifiziert werden (OR=0,95; CI=0,9–0,99; p=0,03).
Aufgrund der geringen Patientenzahl von 14 mit mehreren SAE war eine multiple Regression nicht möglich.

3.4.4 Vergleich unserer Kohorte mit RAVE und CYCLOPS und RITUXVAS

Als zusätzliche deskriptive Analyse wurde betrachtet ob sich die Häufigkeit von SAE und AE in unserer Kohorte von der in den großen Vaskulitisstudien RAVE, CYCLOPS und RITUXVAS unterscheidet.
Wie man aus Tabelle 15 entnehmen kann, trat in unserer Kohorte im Vergleich zu diesen Studien ähnlich häufig ein AE oder SAE auf.

Tabelle 15 – Vergleichende Darstellung der prozentualen Anteile der Patienten an den Studienkohorten der RAVE, CYCLOPS und RITUXVAS Studie mit unserer Kohorte, welche im Beobachtungszeitraum ein Adverse Event oder Severe Adverse Event hatten.
Abkürzungen: AE: Adverse event; SAE: Severe adverse event.

Komplikation	*RAVE*	*CYCLOPS*	*RITUXVAS*	*Uni Ulm*
AE	99 %	77 %	N.A.	85 %
SAE	40 %	35%	39 %	43%

4. Diskussion

In dieser monozentrischen retrospektiven Studie wurden bei 62 Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis abhängig vom Lebensalter die Effizienz und Sicherheit der immunsuppressiven Therapie ausgewertet. Hierbei zeigte sich Folgendes:

1. Ältere und jüngere Patienten sprachen nach 6 Monaten in unserer Studie gleich gut auf die Induktionstherapie an. Beide Altersgruppen hatten vergleichbare Anteile an Patienten mit verbesserter Nierenfunktion (82,8 % vs. 80,6 %, p=0,83). Einzig die eGFR nach immunsuppressiver Induktionstherapie war bei den jüngeren Patienten signifikant besser (p=0,01), die Verbesserung der eGFR verglichen mit dem Wert bei Diagnose unterschied sich jedoch nicht (p=0.75).

2. Ältere Patienten hatten signifikant häufiger $\geq$2 SAE innerhalb 18 Monaten nach Therapiebeginn (OR=4,75; CI=1,14-19,7; p=0.03). Dies bestätigt unsere Hypothese, dass ältere Patienten eher zu komplikationsreichen Verläufen neigen als jüngere.

3. Eine pulmonale Beteiligung bei Erstvorstellung (OR=6,9; CI=1,7–27,8; p<0,01) ist signifikant mit dem Auftreten von einem oder mehreren SAE korreliert. Während eine Verbesserung der GFR unter Therapie eine protektive Wirkung zeigt (OR=0,93; CI=0,88–0,98; p<0,01). Darüber hinaus zeigte sich die Dauer der Glukokotikoideinnahme, von mehr als 5 mg pro Tag, für das Auftreten von mehr als einem SAE prädiktiv (OR=1,011; CI=1–1,02; p=0,05).

4. Die retrospektive Erfassung der Frailty mit dem FI-LAB 23 Score konnte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Therapieerfolg und Auftreten von SAE zwischen den Gruppen zeigen.

4.1 ANCA assoziierte Vaskulitiden und ihre Ausprägung im Alter

Die in dieser Studie gewonnen Ergebnisse konnten mehrere wichtige Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der Vaskulitis zwischen älteren und jüngeren Patienten zeigen. Die Inzidenz von GPA war bei den jüngeren Patienten höher (64,5 % vs. 29,0 %; p<0,01), während die älteren Patienten häufiger eine MPA aufwiesen (35,6 % vs. 64,5 %; p=0,02). Diese Verteilung wird so auch in entsprechenden epidemiologischen Studien beschrieben [48].

Zu bemerken ist, dass jüngere Patienten signifikant häufiger Gelenkbeschwerden sowie Muskelbeschwerden bei Diagnose angaben. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass für ältere Patienten Muskel sowie Gelenkbeschwerden eher als „normal“ angesehen, und seltener als Symptom angeben werden. Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), welcher der Bewertung der Krankheitsaktivität dient [43] und heutzutage in die Therapieentscheidung mit einfließt, könnte dadurch verfälscht werden. Ein spezifisches Erfragen dieser Symptome sowie Augenmerk darauf in der körperlichen Untersuchung, ist bei diesen Patienten also anzuraten [59] und in unserer Kohorte aber nur unregelmässig erfolgt. Zusätzlich zu beachten ist die hämatologische Manifestation der AAV. Wir zeigten, dass ältere Patienten bei Diagnosestellung eine teils ausgeprägte Anämie aufwiesen. Dies war bei der Gruppe der jüngeren Patienten signifikant seltener der Fall (100% vs. 79.8%, p<0.01). Kawamura et al. konnten zeigen, dass Outcome und das renale Überleben von Patienten, welche bei Diagnose eine ausgeprägte Anämie aufwiesen, signifikant schlechter sind. Patienten, welche eine ausgeprägte Anämie zu Krankheitsbeginn aufweisen, sollten entsprechend aufmerksam beobachtet werden [39][11][58].

4.2 Therapie und Therapieerfolg

Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Wahl der Induktions- oder Erhaltungstherapie. Beide Gruppen erhielten vornehmlich Cyclophosphamid als Induktionstherapie (ältere: 71 % vs. jüngere: 74,2 %; p=0,78). Auch hinsichtlich der Therapiedauer sowie der Dauer einer Glucokortikoidgabe von über 5 mg/d ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,58 und p=0,13). Dies bestätigt die im klinischen Alltag gemachte Erfahrung, dass ältere Patienten bei leitliniengerechter Behandlung keine veränderte Therapie erhalten [35, 58].

Hinsichtlich des Therapieerfolges sprachen beide Patientengruppen in gleichem Maße auf die Therapie an. Hinsichtlich eines negativen ANCA-Titers nach 6 Monaten (jünger: 31 % vs. ältere: 51,7 %; p=0,11) und der Verbesserung der Nierenfunktion (82,8 % vs. 80,6 %; p=0,83) bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied [58].

4.3 Therapiesicherheit

Weitere Erkenntnisse dieser Studie finden sich in der Betrachtung der Therapiesicherheit, gemessen am Auftreten von „Severe Adverse Events“ im Verlauf von 18 Monaten, ab Beginn der Therapie. Auf eine Auswertung hinsichtlich der leichteren Nebenwirkungen („Adverse Events“) wurde verzichtet, da die Dokumentation dieser Ereignisse nicht zuverlässig genug war. Darüber hinaus ließen sich diese Ereignisse auch nicht eindeutig genug definieren, weshalb eine statistische Betrachtung dieser nicht sinnvoll erschien.
Für das Auftreten eines SAE waren eine pulmonale Beteiligung (OR=6,9; CI=1,7–27,8; p<0.01) sowie die Verbesserung der GFR nach Induktionstherapie (OR= 0,93; CI=0,88-0,98; p<0,01) prädiktiv. Wie bereits in 3.4.2 erwähnt, wurden die Parameter „Gesamtdosis CYC“ und „Abbruch oder Unterbrechung Induktion“ nicht als Prädiktoren verwendet. Die Korrelation einer erhöhten CYC Dosis mit einer niedrigeren Auftretenswahrscheinlichkeit eines SAE kann damit erklärt werden, dass scheinbar anfälligere Patienten geringere CYC Dosen erhalten. Der Parameter „Abbruch oder Unterbrechung Induktion“, welcher zumeist Folge eines SAE ist, wurde entsprechend aufgrund von Autokorrelation nicht in die Analyse aufgenommen.
Es zeigte sich zusätzlich, dass Patienten oftmals 2 oder mehr SAE aufwiesen. Eine Auswertung der Daten hinsichtlich des Auftretens mehrerer Ereignisse bestätigte hierbei die Hypothese, dass ältere Patienten häufiger zu komplikationsreichen Verläufen neigen (OR=4,75; CI=1,14–19,7; p=0,03). Weitere relevante Prädiktoren waren auch hier die pulmonale Beteiligung bei Krankheitsbeginn (OR=9,33; CI=2,18–39,9; p<0,01) sowie die Verbesserung der GFR nach Induktionstherapie (OR=0,95; CI=0,9–0,99; p=0,03). Zusätzlich zeigte sich, dass eine länger andauernde Glucokortikoidgabe von mehr als 5mg pro Tag Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf war (OR=1,011, CI=1–1,02; p=0,05). Unsere Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, welche ebenfalls vor allem die Dauer der Glucokortikoidgabe sowie die Entwicklung der GFR als Risikofaktoren für Komplikationen identifizieren konnten [64][50].

Ein Vergleich der Gruppen hinsichtlich des Frailty Index nach Ritt et al. [52] zeigte keine Unterschiede. Einschränkend ist anzumerken, dass die Autoren selbst in einer späteren Arbeit darauf hinwiesen, dass der Score anhand des Entlasslabors und die Veränderung des Scores über den Klinikaufenthalt, besser prädiktiv war für die Einjahresmortalität, als der bei Aufnahme, welches für diese Arbeit verwendet wurde. [33] Da nicht standardmäßig ein so umfassendes Entlasslabor durchgeführt wird, waren nicht genügend Laborparameter für eine Berechnung des Scores bei Entlassung möglich. Jedoch konnte die im Laufe der Verfassung dieser Arbeit 2020 erschienene Studie von McGovern et al. zeigen, dass sich das Risiko für einen komplizierten Verlauf pro Punkt auf der Rockwood Frailty Scale ca. verdoppelt [44]. Eine Bewertung der Frailty von Patienten ab 65 Jahren mit AAV scheint also indiziert. Ein Herangehensweise könnte hierbei die ein „comprehensive geriatric assesment“ bei Erstdiagnose sein mit folgend Reevaluation bei ambulanten Terminen [41].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit pulmorenalem Syndrom bei Erstpräsentation Vorsicht geboten ist. Eine engmaschigere Überwachung und ein Augenmerk auf potentielle Infektionen und entsprechende Prophylaxe könnten hierbei helfen die Outcomes dieser Patienten zu verbessern. Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur stellten Pneumonien die häufigste infektiöse Komplikation dar [64]. Hinsichtlich der prophylaktischen Maßnahmen kann gesagt werden, dass diese bestehend aus Antibiotika [40], Protonenpumpenihibitoren und Vitamin D plus Calcium bei unserer Kohorte konsequent (94 %, 97 % und 95 % der Patienten erhielten die entsprechenden Maßnahmen) und leitliniengerecht [56] durchgeführt wurden.
Zusätzlich erhöht sich bei Patienten, welche nach Induktionstherapie nur eine geringe Besserung ihrer Nierenfunktion zeigen, das Risiko Komplikationen sowie einen Rückfall zu entwickeln. Aus diesem Grund sollte bei diesen Patienten entsprechend engmaschiger die Krankheitsaktivität (ANCA-Titer sowie Vaskulititssymptome, bzw. BIVAS Score) erhoben werden [55]. Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass auch die Dauer der Glucocorticoidgabe Einfluss auf das Auftreten eines komplikationsreichen Verlaufes hat, während Sie wie McGregor et al. zeigten keinen signifikanten Einfluss auf Remissionserhalt, Relapse Dauer und ESRD hatte [45]. Dies deckt sich mit neusten Ergebnissen der PEXIVAS Studie, welche keine Vorteile in einer prolongierten Glucokortikoidgabe zeigten, während die infektiösen Komplikationen gleichzeitig erhöht waren [62][46].

Zusätzlich kann gesagt werden, dass die Prophylaktischen Maßnahmen, bestehend aus Antibiotika [40], Protonenpumpenihibitoren und Vitamin D plus Calcium bei unserer Kohorte konsequent (94 %, 97 % und 95 % der Patienten erhielten die entsprechenden Maßnahmen) und leitliniengerecht [56] durchgeführt wurden [58].

4.4 Stärken und Limitationen der Studie

Eine der Stärken der vorliegenden Studie liegt in der hohen Zahl an analysierten Fällen. Ähnliche retrospektive monozentrische Studien konnten bei deutlich größerem Einzugsgebiet, sowie längerem betrachtetem Zeitraum kaum mehr Patienten akquirieren [57][65]. Sowohl in der Gruppe der älteren als auch in der der jüngeren Patienten konnten jeweils 31 verwertbare Fälle identifiziert und analysiert werden.

Zusätzlich gab es, außer dem Datum der Diagnose (2005 und später) sowie der Verfügbarkeit an ausreichend gut dokumentierten Patientendaten (in Form von Arztbriefen und Laboranalysen), keine weiteren Auswahlkriterien wodurch ein breites Patientenkollektiv eingeschlossen werden konnte.

Des Weiteren handelte es sich mit 18 Monaten um einen verhältnismäßig langen Beobachtungszeitraum, durch welchen nicht nur frühe Nebenwirkungen der stark immunsuppressiven Induktionstherapie, sondern auch die längerfristigen Auswirkungen der Erhaltungstherapie erfasst werden konnten.

Als Limitationen der Studie sind das retrospektive Design sowie die Art der Patientenidentifikation zu sehen. Zum einen wurden relativ neue Biopsieergebnisse genutzt (ab dem Jahr 2014), zum anderen die Einträge in den Datenbanken der nephrologischen Ambulanz und der Tagesklinik. Dadurch bestand ein Survivorship Bias und damit Selection Bias, da alle Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung noch am Leben waren. Patienten, welche kurz nach Diagnose während der initialen stationären Behandlung verstarben (die Frühmortalität beträgt ca. 10% [42][3]), wurden somit nicht erfasst. Diese erfüllten, bei einem geplanten Follow-Up von mindestens 6 bzw. 18 Monaten, die Einschlusskriterien der Studie jedoch ohnehin nicht.

Um die Qualität unserer retrospektiv gesammelten Daten zu validieren, wurden diese mit den Daten prospektiv durchgeführter Studien hinsichtlich der Anzahl aufgetretener SAE verglichen. Hierbei zeigten sich zwischen unserer Kohorte und den Kohorten der verglichenen Studien keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von AE und SAE (Vgl. Tab 15).

Zwar liegt unser Anteil von Patienten mit SAE höher als in den Vergleichsstudien, dies jedoch nur geringfügig. Vergleicht man unsere Kohorte mit der der RAVE Follow-Up Studie [60], welche den selben Beobachtungszeitraum hatte, sowie die selbe Definition von „SAE“ nutzte, so liegt der Unterschied bei nur 4 %. Auch in längerfristigen Beobachtungsstudien zu den Verläufen von AAV-Patienten wurden entsprechende Komplikationsraten von 20–60 % gefunden [5][29]. Eine deutlich erhöhte Quote an SAE konnte also nicht festgestellt werden. Eine deutlich geringere Quote an SAE, welche als Hinweis für ein mangelhaftes Identifizieren komplizierter Verläufe gedeutet werden könnte, bestand ebenso nicht [58].

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Studie konnte zeigen, dass sich alte und junge Patienten hinsichtlich der Therapie der AAV aktuell nicht unterscheiden, bei alten Patienten jedoch häufiger mehrere SAE auftreten. Was darüber hinaus gezeigt werden konnte, ist eine starke Korrelation zwischen pulmonaler Beteiligung zu Beginn der Erkrankung und einem komplizierten Verlauf. Außerdem konnte eine lange Glucokortikoidgabe als Risikofaktor für das Auftreten von SAE identifiziert werden.

All dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass versucht werden sollte, die Therapie für ältere Patienten zu optimieren. Ein Ansatz hierbei könnte die zurückhaltende Verwendung von Glucokortikoiden sein. Prospektive kontrolliert randomisierte Studien mit Augenmerk auf ältere Patienten sollten durchgeführt werden, um neue Therapiekonzepte zu erarbeiten. Hier zu nennen ist beispielsweise die von Jayne et al. durchgeführte Studie, bei welcher gezeigt werden konnte, dass Avacopan (ein C5a Rezeptorinhibitor) eine neue Möglichkeit bietet die Glukokortikoiddosis der Patienten bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zu reduzieren [34]. Ein engmaschiges Monitoring für ältere Patienten sowie Patienten mit pulmonaler Manifestation bei Krankheitsbeginn ist aufgrund des erhöhten Risikos für SAE indiziert. Prophylaktische Maßnahmen sollten bei ihnen konsequent durchgeführt werden und bereits geringgradigen AE erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Das Errichten einer prospektiven AAV-Datenbank für neu auftretende Fälle an der Universitätsklinik Ulm könnte Beiträge zum zukünftigen Verständnis der Erkrankung liefern.

5. Zusammenfassung

Anti Neutrophilen cytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierte Vaskulitiden (AAV) betreffen vornehmlich die Niere, aber auch andere Organsysteme. Unterteilt werden sie in Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis und die renal limitierte ANCA–assoziierte Polyangiitis. Momentan existieren keine unterschiedlichen Therapiekonzepte für Patienten entsprechend ihres Alters, Frailty und Komorbiditäten. Es handelt sich vor allem um eine Erkrankung älterer Menschen. Diese Arbeit fokussiert sich auf ältere Patienten mit AAV und deren Verläufe.

Ziel der Studie war es Unterschiede im Verlauf und Outcome von Patienten mit AAV hinsichtlich des Alters zu analysieren. Besonderes Augenmerk sollte hierbei den Adverse (AE) und Severe Adverse Events (SAE) gelten. Endpunkt war hierbei das Auftreten eines SAE im Verlauf von 18 Monaten.

Patienten, welche sich zwischen 2005 und 2019 am Universitätsklinikum Ulm im Rahmen einer AAV in Behandlung befanden, wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Die Daten wurden vor allem hinsichtlich der Unterschiede der Verläufe von älteren (≥65 J.) gegenüber jüngeren (<65 J.) analysiert. Der Therapieerfolg wurde nach 6 Monaten bewertet, die Gesamt-Follow-Up Zeit betrug 18 Monate ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zuvor war ein positives Votum der Ethikkommission eingeholt worden (Nummer 299/19).

62 Patienten (<65 J.: 31; ≥65 J.: 31) konnten in die Studie eingeschlossen und analysiert werden (6 Monate nach Beginn der Induktionstherapie). Bei 53 dieser Patienten (28 ältere und 25 jüngere) wurde ein komplettes Follow-Up (18 Monate) erreicht und diese hinsichtlich AE und SAE analysiert. Das ältere Patientenkollektiv präsentierte sich häufiger mit einer Myeloperoxidase (MPO)-ANCA assoziierten AAV (64,5 %, p=0;02), während bei jüngeren Patienten die Proteinase 3 (PR3)-ANCA häufiger war (64,5%; p<0,01). Sie hatten dabei signifikant häufiger eine Anämie (100 % vs. 79,3%; p<0,01), welche sich in anderen Studien als prädiktiv für einen komplikationsreichen Verlauf und schlechte Outcomes zeigte. Hinsichtlich des Therapieerfolges zeigten jüngere Patienten zwar eine absolut höhere GFR [ml/min] (42,3 ± 23,6 vs. 28,3 ± 15,3; p<0,01), die ΔGFR [ml/min] unterschied sich bei beiden Gruppen jedoch nicht (14,0 ± 17,9 vs. 12,8 ± 11,6; p=0,75). In der multiplen logistischen Regression konnten die pulmonale Beteiligung bei Krankheitsbeginn (OR=6,9, CI=1,7–27,8; p<0,01) und die ΔGFR [ml/min] nach Induktionstherapie (OR=0,93, CI=0,89–0,97; p<0,01) als Prädiktoren für das Auftreten von SAE identifiziert werden. 14 Patienten

präsentierten sich mit mehr als einem SAE im Verlauf von 18 Monaten. Auch diese Patienten zeigten im Vergleich häufiger eine pulmonale Manifestation bei Krankheitsbeginn (28,2 % vs. 78,6 %, $p<0,01$), waren häufiger in der Gruppe der älteren Patienten (43,6 % vs. 78,6 %, $p=0,025$) und bekamen im Mittel länger [d] eine Prednisolondosis von >5 mg/d (120±70 vs. 171±65, $p=0,03$). Zusätzlich bestand bei diesen Patienten eine geringere ΔGFR [ml/min] nach Induktionstherapie (16±14,8 vs. 4,9±15, $p=0,02$).

Hinsichtlich der Therapieeffektivität wurden keine Unterschiede zwischen älterem und jüngerem Patientenkollektiv ausgemacht. Beide zeigten nach beendeter Induktionstherapie gleich häufig eine Verbesserung der Symptomatik, der Laborparameter und der Nierenfunktion. Es konnte aber gezeigt werden, dass sich ältere Patienten vor allem hinsichtlich therapieassoziierter SAE von der jüngeren Patientengruppe unterschieden. Zeigte sich hinsichtlich des Auftretens eines SAE im Verlauf kein Unterschied, so hatten ältere Patienten jedoch signifikant häufiger mehrere SAE. Die häufigsten SAE waren Infektionen, welche einer stationären Aufnahme bedurften. Hervorzuheben ist weiterhin die starke Korrelation des Auftretens von SAE mit einer pulmonalen Manifestation der Vaskulitis bei Krankheitsbeginn. Diese könnte vor allem das Auftreten von Pneumonien begünstigen.

Es bieten sich also folgende Schlussfolgerungen: Bei älteren Patienten treten häufiger mehrere SAE auf. Zusätzlich besteht eine starke Korrelation zwischen pulmonaler Beteiligung zu Beginn der Erkrankung und einem komplizierten Verlauf. Eine lange Glucokortikoidgabe ist ebenso Risikofaktor für das Auftreten von SAE. Die Therapie für ältere Patienten sollte daher individualisiert werden. Ein Ansatz hierbei könnte die rasche Reduktion von Glucokortikoiden sein. Ein engmaschiges Monitoring für ältere Patienten sowie Patienten mit pulmonaler Manifestation bei Krankheitsbeginn ist aufgrund des erhöhten Risikos für SAE indiziert. Prophylaktische Maßnahmen sollten bei ihnen konsequent durchgeführt werden und bereits geringgradigen AE erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Das Errichten einer prospektiven AAV-Datenbank für neu auftretende Fälle an der Universitätsklinik Ulm könnte Beiträge zum zukünftigen Verständnis der Erkrankung liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Berti A, Cornec D, Crowson C S, Specks U, Matteson E L: The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota. Arthritis & Rheumatology 69: S. 2338–2350 (2017)

2. Bomback A S, Appel G B, Radhakrishnan J, Shirazian S, Herlitz L C, Stokes B, D'Agati V D, Markowitz G S: ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. Kidney Int 79: S. 757–764 (2011)

3. Booth A D, Almond M K, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild G H, Plaisance M, Pusey C D, Jayne D R W: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. American Journal of Kidney Diseases 41: S. 776–784 (2003)

4. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez L F, Guillevin L, Hellmich B, Jayne D, Jennette J C, Kallenberg C G M, Moiseev S, Novikov P, Radice A, Savige J A, Sinico R A, Specks U, van Paassen P, Zhao M, Rasmussen N, Damoiseaux J, Csernok E: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 13: S. 683–692 (2017)

5. Cartin-Ceba R, Golbin J M, Keogh K A, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg S R, Fervenza F C, Specks U: Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum 64: S. 3770–3778 (2012)

6. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, Hamidou M, Agard C, Bonnotte B, Samson M, Karras A, Jourde-Chiche N, Lifermann F, Gobert P, Hanrotel-Saliou C, Godmer P, Martin-Silva N, Pugnet G, Matignon M, Aumaitre O, Viallard J-F, Maurier F, Meaux-Ruault N, Rivière S, Sibilia J, Puéchal X, Ravaud P, Mouthon L, Guillevin L: Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis 77: S. 1143–1149 (2018)

7. Dent E, Martin F C, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston J D: Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. The Lancet 394: S. 1376–1386 (2019)

8. Falk R J, Terrell R S, Charles L A, Jennette J C: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proceedings of the National Academy of Sciences 87: S. 4115–4119 (1990)

9. Falk R J: Clinical Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Glomerulonephritis and Systemic Vasculitis. Ann Intern Med 113: S. 656 (1990)

10. FAUCI A S: Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience With 85 Patients for 21 Years. Ann Intern Med 98: S. 76 (1983)

11. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M,

Westman K: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 70: S. 488–494 (2011)

12. Fried L P, Tangen C M, Walston J, Newman A B, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop W J, Burke G, McBurnie M A: Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: S. M146–M157 (2001)

13. Furuta S, Jayne D R W: Antineutrophil cytoplasm antibody–associated vasculitis: recent developments. Kidney Int 84: S. 244–249 (2013)

14. Geetha D, Jefferson J A: ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. American Journal of Kidney Diseases 75: S. 124–137 (2020)

15. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little M A, Tesar V, Seo P, Jayne D, Pagnoux C: Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. Kidney Int Rep 3: S. 1039–1049 (2018)

16. de Groot K: Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis. Ann Intern Med 150: S. 670 (2009)

17. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron P-L, Hatron P-Y, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L: Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. New England Journal of Medicine 371: S. 1771–1780 (2014)

18. Harper L, Savage C O: ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. Rheumatology 44: S. 495–501 (2005)

19. Hauer H A, Bajema I M, Van Houwelingen H C, Ferrario F, Noël L-H, Waldherr R, Jayne D R W, Rasmussen N, Bruijn J A, Hagen E C: Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. Kidney Int 62: S. 1732–1742 (2002)

20. Hauer H A, Bajema I M, Van Houwelingen H C, Ferrario F, Noël L-H, Waldherr R, Jayne D R W, Rasmussen N, Bruijn J A, Hagen E C: Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int 61: S. 80–89 (2002)

21. Hellmich B: ANCA-assoziierte Vaskulitiden. Z Rheumatol 78: S. 518–528 (2019)

22. Herlyn K, Buckert F, Gross W L, Reinhold-Keller E: Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. Rheumatology 53: S. 882–889 (2014)

23. Herlyn K, Hellmich B, Gross W L, Reinhold-Keller E: Stable Incidence of Systemic Vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. Deutsches Aerzteblatt Online 105: S. 355–61 (2008)

24. Hiemstra T F, Walsh M, Mahr A, Savage C O, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing K-M, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne D R W, European

Vasculitis Study Group (EUVAS) for the: Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. JAMA 304: S. 2381 (2010)

25. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert J W C: Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. Journal of the American Society of Nephrology 26: S. 2314–2327 (2015)

26. Hogan J, Avasare R, Radhakrishnan J: Is Newer Safer? Adverse Events Associated with First-Line Therapies for ANCA-Associated Vasculitis and Lupus Nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 9: S. 1657–1667 (2014)

27. Hogan S L, Nachman P H, Wilkman A S, Jennette J C, Falk R J: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 7: S. 23–32 (1996)

28. Holle J U: ANCA-assoziierte Vaskulitiden. Internist (Berl) 56: S. 41–52 (2015)

29. Holle J U, Gross W L, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E: Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis Rheum 63: S. 257–266 (2011)

30. Hoogendijk E O, Afilalo J, Ensrud K E, Kowal P, Onder G, Fried L P: Frailty: implications for clinical practice and public health. The Lancet 394: S. 1365–1375 (2019)

31. Howlett S E, Rockwood M R, Mitnitski A, Rockwood K: Standard laboratory tests to identify older adults at increased risk of death. BMC Med 12: S. 171 (2014)

32. Hutton H L, Holdsworth S R, Kitching A R: ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenesis, Models, and Preclinical Testing. Semin Nephrol 37: S. 418–435 (2017)

33. Jäger J, Sieber C C, Gaßmann K-G, Ritt M: Changes of a frailty index based on common blood and urine tests during a hospital stay on geriatric wards predict 6-month and 1-year mortality in older people. Clin Interv Aging Volume 14: S. 473–484 (2019)

34. Jayne D R W, Bruchfeld A N, Harper L, Schaier M, Venning M C, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesař V, Segelmark M, Potarca A, Schall T J, Bekker P: Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. Journal of the American Society of Nephrology 28: S. 2756–2767 (2017)

35. Jefferson J A: Treating elderly patients with ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 10: S. 1110–3 (2015)

36. Jennette J C, Falk R J, Bacon P A, Basu N, Cid M C, Ferrario F, Flores-Suarez L F, Gross W L, Guillevin L, Hagen E C, Hoffman G S, Jayne D R, Kallenberg C G M, Lamprecht P, Langford C A, Luqmani R A, Mahr A D, Matteson E L, Merkel P A, Ozen S, Pusey C D, Rasmussen N, Rees A J, Scott D G I, Specks U, Stone J H, Takahashi K, Watts R A: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65: S. 1–11 (2013)

37. Jones R B, Hiemstra T F, Ballarin J, Blockmans D E, Brogan P, Bruchfeld A, Cid M C, Dahlsveen K, de Zoysa J, Espigol-Frigolé G, Lanyon P, Peh C A, Tesar V, Vaglio A, Walsh M, Walsh D, Walters G, Harper L, Jayne D: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 78: S. 399–405 (2019)

38. Jun G T, Ward J, Clarkson P J: Systems modelling approaches to the design of safe healthcare delivery: ease of use and usefulness perceived by healthcare workers. Ergonomics 53: S. 829–847 (2010)

39. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, Tsunoda R, Imai E, Kai H, Morito N, Saito C, Nagata M, Yamagata K: Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. BMC Nephrol 18: S. 337 (2017)

40. Kronbichler A, Jayne D R W, Mayer G: Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. Eur J Clin Invest 45: S. 346–368 (2015)

41. Lee H, Lee E, Jang I Y: Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. J Korean Med Sci 35: S. e16–e16 (2020)

42. Little M A, Nightingale P, Verburgh C A, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L: Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. Ann Rheum Dis 69: S. 1036–1043 (2010)

43. Luqmani R A, Bacon P A, Moots R J, Janssen B A, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM 87: S. 671–8 (1994)

44. McGovern D, Williams S P, Parsons K, Farrah T E, Gallacher P J, Miller-Hodges E, Kluth D C, Hunter R W, Dhaun N: Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology 59: S. 1076–1083 (2020)

45. McGregor J G, Hogan S L, Hu Y, Jennette C E, Falk R J, Nachman P H: Glucocorticoids and Relapse and Infection Rates in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 7: S. 240–247 (2012)

46. McGregor J G, Negrete-Lopez R, Poulton C J, Kidd J M, Katsanos S L, Goetz L, Hu Y, Nachman P H, Falk R J, Hogan S L: Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. Nephrology Dialysis Transplantation 30: S. i171–i181 (2015)

47. Miller F W, Alfredsson L, Costenbader K H, Kamen D L, Nelson L M, Norris J M, De Roos A J: Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. J Autoimmun 39: S. 259–271 (2012)

48. Mohammad A J, Jacobsson L T H, Mahr A D, Sturfelt G, Segelmark M: Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology 46: S. 1329–1337 (2007)

49. Mohammad A J, Jacobsson L T H, Westman K W A, Sturfelt G, Segelmark M: Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. Rheumatology 48: S. 1560–1565 (2009)

50. Mohammad A J, Segelmark M, Smith R, Englund M, Nilsson J-Å, Westman K, Merkel P A, Jayne D R W: Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. J Rheumatol 44: S. 1468 LP – 1475 (2017)

51. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, Reny J-L, Puéchal X, le Berruyer P-Y, Lidove O, Vanhille P, Godmer P, Fain O, Blockmans D, Bienvenu B, Rollot F, el Ghaz-Poignant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Perrodeau E, Ravaud P, Guillevin L, for the French Vasculitis Study Group: Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients Aged Sixty-Five Years or Older: Results of a Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial of Corticosteroid and Cyclophosphamide–Based Induction Therapy. Arthritis & Rheumatology 67: S. 1117–1127 (2015)

52. Ritt M, Jäger J, Ritt J, Sieber C, Gaßmann K: Operationalizing a frailty index using routine blood and urine tests. Clin Interv Aging Volume 12: S. 1029–1040 (2017)

53. Rockwood K: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Can Med Assoc J 173: S. 489–495 (2005)

54. Romeu M, Couchoud C, Delarozière J-C, Burtey S, Chiche L, Harlé J-R, Gondouin B, Brunet P, Berland Y, Jourde-Chiche N: Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. QJM: An International Journal of Medicine 107: S. 545–555 (2014)

55. Salama A D: Relapse in Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis. Kidney Int Rep 5: S. 7–12 (2020)

56. Schirmer J H, Aries P M, de Groot K, Hellmich B, Holle J U, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F: S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Z Rheumatol 76: S. 77–104 (2017)

57. Schroeder J W, Folci M, Losappio L M, Chevallard M, Sinico R A, Mirone C, De Luca F, Nichelatti M, Pastorello E A: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Positivity and Anti-Leukotrienes in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Monocentric Study on 134 Italian Patients. Int Arch Allergy Immunol 180: S. 64–71 (2019)

58. Schulte-Kemna L, Kühne D, Bettac L, Herrmann H, Ludwig U, Kächele M, Schröppel B: Therapieansprechen und Komplikationen von älteren Patienten mit ANCA(antineutrophile cytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden. Z Gerontol Geriatr (2022)

59. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco J J, Fraile G, Sáez-Comet L, Martinez-Zapico A, Frutos B, Solanich X, Fonseca-Aizpuru E, Pasquau-Liaño F, Zamora M, Oristrell J, Fanlo P, Lopez-Dupla M, Abdilla M, García-Sánchez I, Sopeña B, Castillo M J, Perales I, Callejas J L: Comparison of the Birmingham

Vasculitis Activity Score and the Five-Factor Score to Assess Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis: A Study of 550 Patients From Spain (REVAS Registry). Arthritis Care Res (Hoboken) 72: S. 1001–1010 (2020)

60. Specks U, Merkel P A, Seo P, Spiera R, Langford C A, Hoffman G S, Kallenberg C G M, St. Clair E W, Fessler B J, Ding L, Viviano L, Tchao N K, Phippard D J, Asare A L, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen N B, Fervenza F C, Geetha D, Keogh K, Kissin E Y, Monach P A, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg S R, Mueller M, Sejismundo L P, Mieras K, Stone J H: Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. New England Journal of Medicine 369: S. 417–427 (2013)

61. Stone J H, Merkel P A, Spiera R, Seo P, Langford C A, Hoffman G S, Kallenberg C G M, St. Clair E W, Turkiewicz A, Tchao N K, Webber L, Ding L, Sejismundo L P, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen N B, Fervenza F C, Geetha D, Keogh K A, Kissin E Y, Monach P A, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg S R, Specks U: Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. New England Journal of Medicine 363: S. 221–232 (2010)

62. Walsh M, Merkel P A, Peh C-A, Szpirt W M, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley C M, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard L P, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark W F, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa J R, Szczeklik W, Flores-Suárez L F, Carette S, Guillevin L, Pusey C D, Casian A L, Brezina B, Mazzetti A, McAlear C A, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne D R W: Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. New England Journal of Medicine 382: S. 622–631 (2020)

63. Watts R A, Lane S E, Bentham G, Scott D G I: Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 43: S. 414 (2000)

64. Yang L, Xie H, Liu Z, Chen Y, Wang J, Zhang H, Ge Y, Hu W: Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. BMC Nephrol 19: S. 138 (2018)

65. Yoo J, Ahn S S, Jung S M, Song J J, Park Y-B, Lee S-W: Persistent antiphospholipid antibodies are associated with thrombotic events in ANCA-associated vasculitis: A retrospective monocentric study. Nefrología 39: S. 395–401 (2019)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Studieneinschlusses und der Analyse. AAV, ANCA-assoziierte Vaskulitis 9

8. Tabellenanhang

Tabelle 16 – Darstellung aller in der Studie erfassten Parameter bei Patienten, welche zwischen 2005 und 2019 am Universitätsklinikum Ulm mit „Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitis“ behandelt wurden. Darstellung als Vergleich der Gruppen „kein SAE“ und „mit SAE“.(Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben).

Abkürzungen: SAE: Severe Adverse Event; ANCA: Anticytoplasmatische Antikörper; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Resp.: Respirationstrakt; D: Diagnoset; CYC: Cyclophosphamid; RTX: Rituximab; Cotrim: Cotrimoxazol; PPI: Protonenpumpeninhibitor; NFK: Nierenfunktion.

Parameter	*Kein SAE*	*Mit SAE*	*Gesamt*	*p-Wert*
Anzahl, N	30	23	53	
Männlich (%)	22 (73,3)	12 (52,2)	34 (64,2)	0,11
Elderly (%)	14 (46,7)	14 (60,9)	28 (52,8)	0,31
c-ANCA (%)	14 (46,7)	11 (47,8)	25 (47,2)	0,93
p-ANCA (%)	15 (50)	11 (47,8)	26 (49,1)	0,88
ANCA uns. (%)	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)	0,68
Kreatinin [µmol/l]	333 ± 172	430 ± 435	376 ± 317	0,32
Fehlend	1	0	1	
eGFR [ml/min]	23,3 ±17,7	22,2 ± 18,9	22,9 ± 18	0,83
Proteinurie (%)	28 (96,6)	21 (100)	49 (98)	0,58
Fehlend	1	2	3	
Hämaturie [Zellen/µl]	472 ± 704	358 ±476	422 ± 611	0,54
Fehlend	4	3	7	
Pulmonale Beteiligung (%)	8 (26,7)	14 (60,9)	22 (41,5)	**0,01**
Myalgie (%)	8 (26,7)	7 (30,4)	15 (28,3)	0,76
Athralgie (%)	11 (36,7)	6 (26,1)	17 (32,1)	0,41
Fieber (%)	8 (26,7)	5 (21,7)	13 (24,5)	0,68
Fatigue (%)	17 (56,7)	14 (60,9)	31 (58,5)	0,76
Hautbeteiligung (%)	9 (30)	3 (13)	12 (22,6)	0,14
Beteiligung Auge (%)	4 (13,3)	1 (4,3)	5 (9,4)	0,27

Fortsetzung von Tabelle 16 auf der folgenden Seite

Fortsetzung Tabelle 16

Parameter	*Kein SAE*	*Mit SAE*	*Gesamt*	*p-Wert*
Beteiligung Oberer Resp. (%)	13 (43,3)	8 (34,8)	21 (39,6)	0,53
Beteiligung Gehör (%)	4 (13,8)	3 (13)	7 (13,5)	0,94
Beteiligung Neurologisch (%)	2 (6,9)	5 (21,7)	7 (13,5)	0,12
Dialyse bei D (%)	6 (20)	6 (26,1)	12 (22,6)	0,60
Thrombozytopenie (%)	2 (6,7)	3 (13)	5 (9,4)	0,43
Thrombozytose (%)	6 (20)	2 (8,7)	8 (15,1)	0,26
Leukopenie (%)	1 (3,3)	1 (4,3)	2 (3,8)	0,85
Leukozytose (%)	13 (43,3)	13 (56,5)	26 (49,1)	0,34
Anämie (%)	27 (90)	18 (78,3)	45 (84,9)	0,24
Induktion mit CYC (%)	21 (70)	18 (78,3)	39 (73,6)	0,50
Gesamtdosis CYC [mg/kg]	163 ± 73	90 ± 29	127 ±67	**<0,01**
Induktion mit RTX (%)	9 (30)	8 (34,8)	17 (32,1)	0,71
Gesamtdosis RTX [g]	2,5 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,5	0,16
Plasmaaustausch (%)	7 (23,3)	7 (30,4)	14 (26,4)	0,56
Abbruch oder Unterbrechung Induktion (%)	3 (10,3)	9 (39,1)	12 (23,1)	**<0,01**
Fehlend	1	0	1	
Mangelndes Ansprechen (%)	4 (13,8)	4 (17,4)	8 (15,4)	0,72
Fehlend	1	0	1	
Umstellung der Induktion (%)	3 (10)	2 (8,7)	5 (9,4)	0,88
Cotrim Prophylaxe (%)	26 (86,7)	23 (100)	49 (92,5)	0,09
PPI Prophylaxe (%)	27 (93,1)	23 (100)	50 (96,2)	0,31

Fortsetzung Tabelle 16 auf der folgenden Seite

Fortsetzung Tabelle 16

Parameter	*Kein SAE*	*Mit SAE*	*Gesamt*	*p-Wert*
Fehlend	1	0	1	
Osteoporose Prophylaxe (%)	27 (93,1)	22 (95,7)	49 (94,1)	0,59
Fehlend	1	0	1	
Dauer GC > 5mg [d]	120 ± 72	155 ± 67	134 ±71	0,11
Fehlend	5	5	10	
Dauer Induktionstherapie [d]	118 ± 82	113 ± 76	116 ± 78	0,84
Fehlend	3	0	3	
AZA Erhaltung (%)	28 (93,3)	21 (95,5)	49 (94,2)	0,62
Fehlend	0	1	1	
RTX Erhaltung (%)	2 (6,7)	1 (4,5)	3 (5,8)	0,62
Fehlend	0	1	1	
MMF Erhaltung	3 (10,0)	5 (22,7)	8 (15,4)	0,19
Abbruch AZA (%)	6 (20,7)	8 (36,4)	14 (27,5)	0,21
Fehlend	1	1	2	
Abbruch RTX	0	0	0	-
Fehlend	2	1	3	
Verbesserte NFK (%)	25 (83,3)	17 (73,9)	42 (79,2)	0,31
Rückläufige ANCA (%)	28 (96,6)	22 (100)	50 (98)	0,57
Fehlend	1	1	2	
ANCA negativ (%)	13 (44,8)	5 (22,7)	18 (35,5)	0,10
Fehlend	1	1	2	
GFR [ml/min]	41,6 ± 23,1	28,6 ± 17,6	36 ± 21,7	**0,03**
ΔGFR [ml/min]	18,3 ± 14,9	6,4 ± 13,9	13,1 ± 15,5	**<0,01**
Frailty Score bei D	0,52 ± 0,12	0,50 ± 0,12	0,51 ± 0,11	0,73
Fehlend	0	4	4	

9. Danksagung

Für die Überlassung dieses spannenden Themas und die gute Betreuung bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Bernd Schröppel sowie Dr. med. Lena Schulte-Kemna.
Weiterhin danke ich meinem guten Freund Michael Paukovitsch, dessen Ideen mich immer weiterbrachten.
Und zu guter Letzt danke ich meiner Familie, deren bedingungslose Unterstützung erst alles möglich gemacht hat.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: David Georg Kühne

Geburtsjahr: 1993

Schulbildung

2000 – 2004: Grundschule Istein

2004 – 2012: Kant-Gymnasium Weil am Rhein

Universitäre Ausbildung:

2012: Beginn Studium der Chemie an der Universität Basel

2015: Abschluss des Studiums der Chemie und Erlangung des Bachelor of Science mit der Note 4,9 (Schweizer Benotungssystem)

10/2015: Beginn Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm

09/2017: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“ (2,0)

04/2021: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note „befriedigend“ (3,0)

05/2021: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (geplant)

Medizinische Lehrerfahrung

03/2017-07/2017: studentischer Tutor im Rahmen des Kursus der mikroskopischen Anatomie am Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Ulm

10/2017-04/2018: studentischer Tutor im Rahmen des Kursus der makroskopischen Anatomie am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Ulm

10/2018-03/2021: studentischer Tutor im Rahmen des Kursus "Problem orientiertes Lernen" am Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums Ulm

Famulaturen

08/2018 (30 Tage): Ambulante Famulatur: Tagesklinik für Chirurgie und Orthopädie, Weil am Rhein, Dr. Herold und Dr. Tahiraj

03/2019 (30 Tage): Stationsfamulatur: Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie.

03/2020 (30 Tage): Hausarztfamulatur: Praxis Yildiz Ulm

10/2021 (30 Tage): Stationsfamulatur: Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Urologie.

Sprachen

Deutsch: Muttersprache

Englisch: fließend in Wort und Schrift