

AWMF-Register Nr.	060-012	Klasse:	S3
--------------------------	---------	----------------	-----------

Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

S3-Leitlinie der

**Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
(DGRh)**

und

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)

Bundesverband Deutscher Pathologen

Bundesverband Niere e.V.

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Version: 1.1

Autoren

Holle JU¹, Kubacki T², Aries P³, Hellmich B⁴, Kernder A⁵, Kneitz C⁶, Lamprecht P⁷, Schirmer JH⁸, Schreiber A⁹, Berlit P¹⁰, Bley TA¹¹, Blödt S¹², Decker L¹³, de Groot K¹⁴, Engel S¹⁵, Jordans I¹⁶, Frye B¹⁷, Haubitz M¹⁸, Holl-Ulrich K¹⁹, Kötter I²⁰, Laudien M²¹, Milger-Kneidinger K²², Muche-Borowski C²³, Müller-Ladner U²³, Neß T²⁴, Nölle B²⁵, Reinhold-Keller E²⁶, Ruffer N^{20,27}, Scheuermann K¹⁵, Venhoff N²⁸, von Vietinghoff S²⁹, Wiech T³⁰, Zänker M³¹, Moosig F¹

1 Rheumazentrum Schleswig-Holstein Mitte, Neumünster/Kiel

2 Klinik für Innere Medizin II-Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie u. Allg. Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

3 Immunologikum Hamburg, Hamburg

4 Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie, Medius Kliniken Nürtingen/Esslingen

5 Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-Universität Bochum

6 Rheumatologische Praxisgemeinschaft, Schwerin

7 Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

8 Klinik für Innere Medizin I, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

9 Medizinische Klinik, Schwerpunkt Nephrologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

10 Deutsche Gesellschaft für Neurologie

11 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg

12 AWMF

13 Medizinisches Versorgungszentrum HNO Dormagen, Rheinland Klinikum

14 Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Sana Kliniken Offenbach

15 Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.

16 Bundesverband Niere e.V.

17 Department Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Freiburg

18 Medizinische Klinik III (Nephrologie), Klinikum Fulda

19 Konsultations- und Referenzzentrum für Vaskulitisdiagnostik, Labor Lademannbogen, Hamburg

20 III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg und Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie

21 Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.

22 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Ludwig-Maximilians-Universität München

23 Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim

24 Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg

25 Klinik für Ophthalmologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

26 Medizinikum Hamburg Nienstedten, Hamburg

27 Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., Berlin

28 Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Vaskulitis-Zentrum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

29 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Sektion für Nephrologie, Universitätsklinikum Bonn und Universität Bonn

30 Institut für Pathologie, Sektion Nephropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

31 Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Nephrologie, Immanuel Klinikum Bernau; Medizinische Hochschule Brandenburg

INHALTSVERZEICHNIS

Herausgebende	4
Was gibt es Neues?	4
Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	6
1. Geltungsbereich und Zweck	8
1.1 Zielsetzung und Fragestellung	8
1.2 Versorgungsbereich	8
1.3 Patientenzielgruppe	8
1.4 Adressaten	8
1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
2. Einleitung	9
3. Übergeordnete Empfehlungen	10
4. Spezifische Empfehlungen: Diagnostik	12
5. Spezifische Empfehlungen: Remissionsinduktion bei GPA/MPA	26
6. Spezifische Empfehlungen: Remissionserhaltung bei GPA/MPA	43
7. Spezifische Empfehlungen: Therapie der rezidivierenden u. refraktären GPA/MPA	50
7.1 Rezidivtherapie bei GPA/MPA	50
7.2 Therapie der refraktären GPA/MPA	51
8. Spezifische Empfehlungen: Remissionsinduktion bei EGPA	54
9. Spezifische Empfehlungen: Remissionserhaltung bei EGPA	59
10. Spezifische Empfehlungen: Therapie der refraktären EGPA	62
11. Spezifische Empfehlungen: Supportive Therapie	66
11.1 Prophylaxe von Komplikationen	66
11.2 Therapie von Komorbiditäten und Organschäden	71
11.3 Patientenschulung	73
12. Wichtige Forschungsfragen	75
13. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	76
13.1 Leitlinienkoordinatoren/Ansprechpartner	76
13.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	76
13.3 Patienten/Bürgerbeteiligung	78
13.4 Methodische Begleitung	78

14. Informationen zu dieser Leitlinie	79
14.1 Methodische Grundlagen	79
14.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz	79
14.3 Kritische Bewertung der Evidenz	79
14.4 Strukturierte Konsensusfindung	79
14.5 Empfehlungsgraduierungen und Feststellung der Konsensstärke	79
15. Redaktionelle Unabhängigkeit	81
6.1 Finanzierung der Leitlinie	81
6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	81
16. Externe Begutachtung und Verabschiedung	82
17. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	82
18. Verwendete Abkürzungen	83
19. Literaturverzeichnis	85

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.

Geschäftsstelle

Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Version 1.1

Link: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>, Zugriff am 14.08.2024

Was gibt es Neues?

Die Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden wurde mit dieser Leitlinie von S1-Niveau (2017) auf S3-Niveau angehoben. Die wichtigste strukturelle Änderung ist eine Separierung der Behandlungsabschnitte in Therapie der GPA/MPA und Therapie der EGPA.

Übergeordnete Empfehlungen:

Bei den übergeordneten Empfehlungen wurde neu aufgenommen, dass Patienten mit AAV regelmäßig auf Therapie-induzierte Nebenwirkungen und Komorbiditäten untersucht und diesbezüglich beraten sowie entsprechende Therapien und Prophylaxen erhalten sollten und auch auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden sollten (konsensusbasierte Empfehlung).

Diagnostik:

Neu in Bezug auf das Diagnostikkapitel ist eine separate Empfehlung zur ANCA-Testung, die bei klinischem Verdacht umgehend erfolgen soll und primär mittels antigenspezifischer Immunoassays und Testung auf PR3-ANCA und MPO-ANCA durchgeführt werden soll (konsensusbasierte Empfehlung).

Therapie der GPA/MPA:

Im Hinblick auf die remissionsinduzierenden Therapieregime wurde die Empfehlung bei organ- oder lebensbedrohlicher Erkrankung GC und CYC oder GC und RTX einzusetzen, bestätigt (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2). Zur Remissionsinduktion bei nicht-organ- bzw. nicht-lebensbedrohlicher Erkrankung wurde nun RTX neu aufgenommen, so dass jetzt GC in Kombination mit MTX oder RTX empfohlen werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad: Level 3 für RTX); zudem kann MMF als Alternative eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 2).

Bei der Induktionstherapie soll die Glucocorticoiddosis insgesamt niedriger sein als bisher empfohlen und an das PEXIVAS-Schema angelehnt werden, d.h. mit einer Dosis von 50-75 mg/Tag (je nach Körpergewicht) und dann nach 15-16 Wochen auf 5-7,5 mg/Tag Predniso(lo)näquivalent reduziert sein (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 1); bei nicht-organbedrohender Erkrankung kann eine niedrigere initiale GC-Dosis mit 0,5 mg/kg KG gewählt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 2).

Zusätzlich zur Remissionsinduktion mit CYC oder RTX kann das 2022 zugelassene Avacopan eingesetzt werden, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 2).

Die Empfehlung zum Plasmaaustausch wurde dahingehend abgeschwächt, dass eine additive PLEX in Kombination mit GC und CYC oder RTX für ausgewählte Patienten mit einer aktiven Nierenbeteiligung erwogen werden kann (und nicht soll), dies aber bereits bei einem Kreatininwert von $> 300 \mu\text{mol/l}$ (zuvor ab $> 500 \mu\text{mol/l}$) (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 1).

In der Remissionserhaltung der GPA/MPA wurde RTX aufgewertet und soll nunmehr als primäre Therapie in einer Dosis von 500 mg i.v. alle 6 Monate (nach einer Induktion mit CYC oder RTX) angewendet werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2). AZA und MTX können als bevorzugte Alternativen eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 2), andere Medikamente (MMF, LEF) dienen als Mittel der Reserve. Die Dauer der remissionserhaltenden Therapien wurde jetzt länger empfohlen. Die remissionserhaltende Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Therapien in der Regel mindestens 48 Monate betragen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2); neu aufgenommen wurde, dass über eine Fortführung darüber hinaus oder auch eine Verkürzung (z. B. bei MPO-ANCA positiven Patienten mit schnellem Eintritt und die Remission und anhaltender ANCA-Negativität) individuell zu entscheiden ist (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad: Level 3).

Die Empfehlung zur Behandlung von Rezidiven wurde ebenfalls angepasst: Die Remissionsinduktion soll in der Regel in Analogie zur Induktion der Ersterkrankung erfolgen, wobei bei einem Rezidiv RTX bevorzugt eingesetzt werden soll (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 3 und 2).

Die Empfehlung zur Therapie der refraktären Situation wurde im Wesentlichen bestätigt.

Therapie der EGPA

Eine gegenüber 2017 etwas verbesserte Datenlage erlaubte erstmals eigenständige Empfehlungen für die EGPA.

Im Hinblick auf der Ersttherapie ergaben sich dabei keine Änderungen bei Organbedrohung. Hier soll die Induktionstherapie mit CYC (alternativ RTX) in Analogie zur GPA/MPA erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2). Neu ist eine explizit negative Empfehlung bezüglich des Einsatzes von Plasmaaustausch (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad Level 2). Wie in der früheren Empfehlung wurde für die nicht-organbedrohende EGPA in der Ersttherapie eine GC-Monotherapie empfohlen, allerdings ohne die Alternative, bzw. Addition von AZA (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2). Bei fehlender Organbedrohung wurde neu für die Rezidivtherapie und auch die Therapie der refraktären Situation Mepolizumab empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2). Ebenfalls neu ist die Empfehlung zum Einsatz von Mepolizumab im Remissionserhalt. Nach Induktion mit Mepolizumab soll Mepolizumab, nach Induktion mit CYC oder RTX sollte ebenfalls Mepolizumab eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad: Level 2). In der Erhaltungstherapie wurde zudem auch RTX als weitere Option, neben den bereits in früheren Empfehlungen genannten MTX und AZA, in die aktuelle Empfehlung aufgenommen (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad: Level 2-3). Für die Therapie der refraktären organbedrohenden EGPA ergab sich keine Änderung.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

3.1 Diagnostik und Therapie der AAV sollten durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum erfolgen (konsensusbasierte Empfehlung).

3.3 Bei klinischem Verdacht auf eine AAV sollte die Diagnostik umgehend erfolgen und bei organ- und lebensbedrohlicher Form den Therapiebeginn nicht verzögern (konsensusbasierte Empfehlung).

4.1 Unter Berücksichtigung von klinischer Symptomatik, relevanten Organbeteiligungen und dem Risiko für irreversible Organschäden sollte eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erfolgen (konsensusbasierte Empfehlung).

4.2 Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis soll eine sofortige Testung auf Proteinase 3 (PR3) - und Myeloperoxidase (MPO) – ANCA mittels antigenspezifischer Immunoassays als primäres serologisches Verfahren erfolgen (konsensusbasierte Empfehlung).

4.3 Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden (konsensusbasierte Empfehlung).

5.1 Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher GPA oder MPA soll eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden (GC) und Rituximab (RTX) oder GC und Cyclophosphamid (CYC) erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf soll vorzugsweise GC und RTX eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2).

5.2 Für die Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohender GPA/MPA sollte eine Kombination aus GC und MTX oder GC und RTX angewendet werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad Level 2 für MTX (bei GPA) und Level 3 für RTX) . Als Alternative kann MMF eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad Level 2).

5.3 Zur Remissionsinduktion bei organbedrohender GPA/MPA soll eine begleitende Glucocorticoidtherapie mit 50-75 mg/Tag Predniso(lo)n-äquivalent (je nach Körpergewicht) begonnen werden. Die GC-Therapie soll schrittweise reduziert und nach 15-16 Wochen auf 5-7,5 mg/Tag Predniso(lo)n-Äquivalent reduziert werden (siehe Tabelle 13) Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad Level1).

Bei schwerer organbedrohender GPA/MPA mit RPGN und/oder alveolärer Hämorrhagie kann initial eine i.v. Methylprednisolon (MP)-Pulstherapie, erwogen werden, an die sich eine orale GC-Therapie mit schrittweiser Dosisreduktion anschließt (siehe Tabelle 13).

Bei nicht-organbedrohender GPA/MPA kann bei Remissionsinduktion mit RTX eine niedrigere initiale GC-Dosis mit 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag erwogen werden (Empfehlungsgrad 0), Evidenzgrad: Level 2).

6.1 Zur Remissionserhaltung nach einer Remissionsinduktion mit RTX oder CYC soll RTX 500 mg alle 6 Monate i.v. angewendet werden. Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX)

können als bevorzugte Alternative erwogen werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2).

6.2 Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Immunsuppressiva in der Regel mindestens 48 Monate betragen. Eine Fortführung oder Verkürzung der remissionserhaltenden Therapie sind individuell zu entscheiden (Empfehlungsgrad A/0, Evidenzgrad: Level 2).

8.1. Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher EGPA, sowohl bei Erstmanifestation als auch bei Rezidiv, soll eine Kombinationstherapie aus hochdosierten GC und CYC erfolgen. RTX kann als Alternative zu CYC erwogen werden. Ein zusätzlicher Plasmaaustausch sollte nicht erfolgen (Empfehlungsgrad A für CYC/0 für RTX, Evidenzgrad: jeweils Level 2).

8.2. Zur Remissionsinduktion bei neu aufgetretener nicht organ- oder lebensbedrohlicher EGPA soll eine Therapie mit GC erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: 2).

8.3. Zur Remissionsinduktion bei Rezidiv mit nicht organ- oder lebensbedrohlicher EGPA soll eine Therapie mit GC und Mepolizumab erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: 2).

9.1. Nach Remissionsinduktion mit Mepolizumab soll eine Erhaltungstherapie mit Mepolizumab erfolgen (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: 2).

9.2. Nach Remissionsinduktion mit CYC oder RTX sollte eine Erhaltungstherapie erfolgen. Dazu können Mepolizumab, MTX, RTX oder AZA erwogen werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad: 2-3).

10.1. Bei refraktären EGPA-Verläufen sollte die Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum mit Vaskulitisexpertise erfolgen (konsensusbasierte Empfehlung).

10.2. Refraktäre EGPA-Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen, bzw. mit unkontrolliertem schwerem eosinophilem Asthma und/oder unkontrollierter schwerer chronischer Rhinosinusitis und hohem Steroidbedarf sollen mit Mepolizumab behandelt werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 2).

10.3. Refraktäre EGPA-Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sollten von CYC auf RTX, bzw. von RTX auf CYC umgestellt werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad: Level 3).

11.1. Bei Patienten mit AAV, die hohe Dosen GC (> 15 mg/Tag Prednisolonäquivalent über mehr als 4 Wochen), RTX-Induktion oder CYC erhalten, soll Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie und anderer schwerer Infektionen eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad: Level 3).

11.2. Bei Patienten mit AAV, die CYC erhalten, sollten Kontrollen der Leukozyten um den Zeitpunkt des erwarteten Nadir (in der Regel 8-14 Tage nach CYC-Infusion) erfolgen. Bei Patienten mit AAV, die RTX oder CYC erhalten, sollten Kontrollen der IgG-Serumkonzentration erfolgen (konsensusbasierte Empfehlung).

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) zusammenzufassen und daraus evidenzbasierte Therapieempfehlungen für den deutschen Versorgungsbereich abzuleiten; die Leitlinie soll als Informationsquelle und Leitfaden für die Therapie von Patienten mit AAV dienen.

Diese Leitlinie verwendet das generische Maskulinum, das stellvertretend für alle Geschlechter gilt.

1.2 Versorgungsbereich

Diese Leitlinie richtet sich an alle Personengruppen, die in die Diagnostik und Therapie von Patienten mit AAV eingebunden sind, d.h. insbesondere an Ärzte und Pflegepersonal im ambulanten und stationären Versorgungsbereich.

1.3 Patientenzielgruppe

Diese Leitlinie gilt für alle Erwachsenen mit dem Verdacht auf eine AAV oder mit diagnostizierter AAV.

1.4 Adressaten

Diese Leitlinie ist insbesondere an Rheumatologen und alle anderen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften bzw. Fachdisziplinen adressiert, sowie alle anderen Behandler, die an der Versorgung von AAV-Patienten beteiligt sind. Zu den beteiligten Disziplinen gehören unter anderem die Nephrologie, Pneumologie, HNO-Heilkunde, Augenheilkunde, Radiologie, Innere Medizin, Pathologie, Neurologie; die Leitlinie dient weiterhin zur Information für weitere Subspezialisierungen der Inneren Medizin wie die Kardiologie oder Gastroenterologie, die im Falle spezieller Organbeteiligungen an der Behandlung von AAV-Patienten eingebunden sein können, sowie in weitere Fachdisziplinen (z. B. Nuklearmedizin, Labormedizin, Physikalische und Rehabilitative Medizin) sowie hausärztliche und allgemeine Versorgung (z. B. Allgemeinmedizin).

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport
- Evidenztabellen

Eine Patientenversion sowie eine Kurzversion sind in Bearbeitung (Stand 31.12.2023).

Link: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-012>, Zugriff am 14.08.2024

2. Einleitung

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) sind seltene Erkrankungen mit potentiell lebensbedrohlichem Verlauf. Es ist daher von großer Bedeutung, dass Patienten mit einer solchen Erkrankung schnell diagnostiziert und nach aktueller Studienlage therapiert werden, um chronische Organschäden zu vermeiden und die Mortalität zu senken. Die Verbreitung dieser Leitlinie soll auch dazu dienen, die Aufmerksamkeit für diese seltenen Erkrankungen zu stärken.

In den letzten Jahren hat die Therapie der AAV durch eine Zunahme der Evidenz entscheidende Fortschritte gemacht. So wurden diverse randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) publiziert, die sich sowohl auf konventionelle Immunsuppressiva als auch auf Biologika beziehen, und eine weitgehend evidenzbasierte Therapie ermöglichen. Mittlerweile liegen Zulassungen für Biologikatherapien mit Rituximab (RTX) für die Induktion und Erhaltung der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und der Mikroskopischen Polyangiitis (MPA) vor. Auch für die seltenste AAV, die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) besteht eine Biologika-Zulassung für das Medikament Mepolizumab zur Induktion bei rezidivierendem und refraktären Verlauf.

Ein Update der S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der AAV aus 2017 war daher erforderlich. Die Autoren dieser Leitlinie wurden vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh), der federführenden Gesellschaft, beauftragt, eine aktuelle Leitlinie zu erstellen und diese auf einen S3-Entwicklungsstand anzuheben. Dabei wurden alle beteiligten Fachgesellschaften involviert, um der Multiorganbeteiligung dieser Erkrankungen Rechnung zu tragen und interdisziplinäre Empfehlungen formulieren zu können.

Diese Leitlinie ist die erste deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der AAV auf S3-Niveau.

3. Übergeordnete Empfehlungen

3.1	Empfehlung	Neu Stand (2023)
	Diagnostik und Therapie der AAV sollten durch ein interdisziplinäres Team an einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum erfolgen.	
Konsensus-basiert		
	Konsensstärke: Konsens (87%, Zustimmung 20/23, Enthaltungen 1/23, Gegenstimmen 2/23)	

3.2	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
	Diagnostische und therapeutische Entscheidungen sollten unter Einbeziehung des Patienten im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung getroffen werden.	
Konsensus-basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

3.3	Empfehlung	Modifiziert und aus der ersten spezifischen Empfehlung der LL 2017 entnommen, Stand 2023
	Bei klinischem Verdacht auf eine AAV sollte die Diagnostik umgehend erfolgen und bei organ- und lebensbedrohlicher Form den Therapiebeginn nicht verzögern.	
Konsensus-basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

3.4	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
	Behandlungsziele sind die Remission, die Verringerung der Mortalität, die Vermeidung von Langzeitschäden und die Steigerung bzw. der Erhalt der Lebensqualität	
konsensus- basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

3.5	Empfehlung	Neu Stand 2023
	Patienten mit AAV sollten regelmäßig auf Therapie-induzierte Nebenwirkungen und Komorbiditäten untersucht und diesbezüglich beraten werden, entsprechende Therapien und Prophylaxen erhalten und auf Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.	
konsensus- basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

4. Spezifische Empfehlungen: Diagnostik

4.1	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
	Unter Berücksichtigung von klinischer Symptomatik, von relevanten Organbeteiligungen und von dem Risiko für irreversible Organschäden sollte eine systematische Ausbreitungsdiagnostik und Aktivitätsbestimmung erfolgen.	
Konsensus- basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die AAV sind systemische Erkrankungen, die rasch progredient verlaufen und binnen kurzer Zeit zu lebensbedrohlichen Komplikationen oder schweren irreversiblen Organschäden führen können (z. B. respiratorisches Versagen bei alveolärem Hämorrhagiesyndrom, akute Nierenfunktionseinschränkung, Schädigung peripherer Nerven, chronische Schädigung des HNO-Trakts mit Sattelnase oder subglottische Stenose) (1-5) weshalb eine frühzeitige interdisziplinäre diagnostische Abklärung und Therapieeinleitung erforderlich ist. Insbesondere liefern die ANCA-Testungen aufgrund ihrer hohen Sensitivität (vor allem bei GPA und MPA, geringer bei EGPA) und Spezifität, sowie Biopsien betroffener Organe (insbesondere der Niere) mit histopathologischer Untersuchung häufig entscheidende diagnostische Hinweise.

Nomenklatorisch werden die AAV anhand ihrer typischen histopathologischen und klinischen Merkmale durch die Chapel-Hill Konsensus Konferenz (CHCC) Nomenklatur von 2012 gegliedert (6). Zwar sind diverse Klassifikationskriterien (zum Beispiel für klinische oder epidemiologische Studien) verfügbar (7-9), diese sind jedoch nicht als Diagnosekriterien konzipiert und sollten daher nicht für diagnostische Zwecke verwendet werden. Da sich anhand der Klassifikationskriterien jedoch ein guter Überblick über typische Konstellationen der verschiedenen AAV in Bezug auf häufige Organmanifestationen, Histologie und Assoziation mit ANCA gewinnen lässt, sollen hier die aktuellen Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) dargestellt werden (Tabellen 1 bis 3).

2022 ACR / EULAR Kriterien für Granulomatose mit Polyangiitis
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als GPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden.

Klinische Kriterien	
Nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt / -perforation.	+3
Knorpel-Beteiligung (Entzündung von Ohren- oder Nasenknorpel, heisere Stimme oder Stridor, endobronchiale Beteiligung oder Sattelnasen-Deformität)	+2
Schalleitungs- oder Schallempfindungs-Schwerhörigkeit	+1
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
cANCA oder PR3-Antikörper	+5
Pulmonale Knoten, Raumforderungen oder Kavernen in der Thoraxbildgebung	+2
Granulome, extravaskuläre granulomatöse Entzündung oder Riesenzellen in der Biopsie	+2
Entzündung, Konsolidierung oder Erguss der nasalen / paranasalen Sinus oder Mastoiditis in der Bildgebung	+1
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+1
pANCA oder MPO-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	-4
Ein Punktwert ≥ 5 ist notwendig zur Klassifikation einer Granulomatose mit Polyangiitis.	

Tabelle 1: 2022 ACR / EULAR Kriterien der GPA (7). Wir verweisen darauf, dass in diesen Klassifikationskriterien eine etwas andere Schreibweise und Nomenklatur für ANCA verwendet wird als im internationalen Konsens zur ANCA-Diagnostik (10) (z. B. cANCA und nicht C-ANCA, PR3-Antikörper statt PR3-ANCA). Es wurde die Schreibweise aus der Originalpublikation übernommen.

2022 ACR / EULAR Kriterien für Mikroskopische Polyangiitis	
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als MPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren, sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden. 	
Klinische Kriterien	
Nasale Beteiligung: blutiger Ausfluss, Ulzera, Krusten, Verstopfung, Blockade oder Septumdefekt / -perforation.	-3
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
pANCA oder MPO-Antikörper	+6
Fibrose oder interstitielle Lungenerkrankung in der Thoraxbildgebung	+3
Pauci-immune Glomerulonephritis in der Biopsie	+3
cANCA oder PR3-Antikörper	-1
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	-4

Ein **Punktwert ≥ 5** ist notwendig zur Klassifikation einer Mikroskopischen Polyangiitis.

Tabelle 2: 2022 ACR / EULAR Kriterien der MPA (8).

2022 ACR / EULAR Kriterien für Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	
Erwägungen bei Anwendung dieser Kriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Diese Klassifikationskriterien sollten angewendet werden, um einen Patienten als EGPA zu klassifizieren, wenn die Diagnose einer Vaskulitis kleiner oder mittelgroßer Gefäße gestellt wurde. • Alternative Diagnosen, die eine Vaskulitis imitieren sollten ausgeschlossen werden, bevor diese Kriterien angewendet werden. 	
Klinische Kriterien	
Obstruktive Atemwegserkrankung	+3
Nasale Polypen	+3
Mononeuritis multiplex	+1
Labor-, Bildgebungs-, und Biopsie-Kriterien	
Eosinophilenzahl im Blut $\geq 1 \times 10^9/\text{Liter}$	+5
Extravaskuläre eosinophilen-prädominante Entzündung in der Biopsie	+2
cANCA oder PR3-Antikörper	-3
Hämaturie	-1
Ein Punktwert ≥ 6 ist notwendig zur Klassifikation einer Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis.	

Tabelle 3: 2022 ACR / EULAR Kriterien der EGPA (9).

Die Aktivitäts- und Ausbreitungsdiagnostik bildet die Grundlage für die individualisierte Therapie. Grundsätzlich ist es in Bezug auf die Therapiefindung notwendig, zwischen nicht-organbedrohender Erkrankung und organbedrohender Erkrankung zu unterscheiden und die Aktivität der Erkrankung (aktive Erkrankung, Remission, Therapieansprechen, Tabelle 4) zu evaluieren. Die in Tabelle 4 wiedergegebene Konsensusdefinition entspricht dem EULAR Recommendations Update aus dem Jahr 2022 und wurde fast wortgleich aus dem Definitionspapier zur AAV-Aktivitätseinteilung der EULAR aus 2007 entnommen (11, 12). Leider wurde bei dem aktuellen Update bezüglich der Definition der Remission (Abwesenheit einer Krankheitsaktivität mit oder ohne Immunsuppression) eine maximale Glucocorticoiddosis nicht mehr genannt, die für die Definition erreicht bzw. unterschritten werden muss. Die Definition aus 2007 beinhaltet im Text hingegen den Hinweis, dass die Prednisonäquivalentdosis bei 7,5 mg Prednison/Tag oder weniger (unabhängig von der weiteren Immunsuppression) liegen soll, damit die Definition der Remission erfüllt ist. Die Leitlinienkommission hält diese ältere Definition für sinnvoll, so dass hierauf öfter verwiesen wird.

Die strenge Stadieneinteilung der EUVAS (European Vasculitis Society, früher European Vasculitis Study Group) (in lokalisierte, in der Regel auf den HNO-Trakt begrenzte Erkrankung, frühsystemische Erkrankung ohne Organbedrohung, generalisierte Erkrankung mit Organbedrohung und schwere Erkrankung mit Organversagen, Tabelle 5) wurde zugunsten

der einfacheren Einteilung in nicht-organbedrohende Erkrankung und organbedrohende Erkrankung verlassen (Tabelle 4) (11). Tabelle 6 gibt Beispiele für organ- und lebensbedrohliche sowie nicht-organ- und nicht-lebensbedrohliche Manifestationen.

Aktivitätsstadium	EULAR Konsensusdefinition
Aktive Erkrankung	Vorhandensein typischer Zeichen, Symptome oder anderer Merkmale (etwa Glomerulonephritis oder Lungenrundherde) einer aktiven AAV
Remission	Abwesenheit typischer Zeichen, Symptome oder anderer Merkmale einer aktiven AAV mit oder ohne immunsuppressive Therapie
Anhaltende Remission	Abwesenheit typischer Zeichen, Symptome oder anderer Merkmale einer aktiven AAV für eine definiertes Zeitintervall mit oder ohne immunsuppressive Therapie
Ansprechen	≥ 50% Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Scores und Abwesenheit neuer Manifestationen
Rezidiv	Erneutes Auftreten einer aktiven AAV nach einem Zeitintervall der Remission
Refraktär	Unveränderte oder intensivierte Zeichen, Symptome oder andere Merkmale einer aktiven AAV nach einem Zeitintervall mit Standard-Induktionstherapie. Chronische Organschäden, Infektionen, Nebenwirkungen/Begleiterscheinungen der Therapie oder Komorbiditäten müssen als potenzielle Ursachen der anhaltenden oder verschlechterten Krankheitsmanifestationen ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: EULAR-Konsensusdefinitionen der AAV-Aktivitätsstadien, nach Hellmich et al. (11).

Klinische Subgruppe	Systemische Vaskulitis außerhalb von HNO-Trakt und Lunge	Lebenswichtige Organfunktion Bedroht	Andere Definition	Serum Kreatinin (µmol/l)
Lokalisiert	Nein	Nein	Keine konstitutionellen Symptome, ANCA oft negativ	<120
Frühsystemisch	Ja	Nein	Konstitutionelle Symptome vorhanden, ANCA positiv oder negativ	<120
Generalisiert	Ja	Ja	ANCA positiv	<500
Schwer	Ja	Organversagen	ANCA positiv	>500
Refraktär	Ja	Ja	Refraktär auf Standardtherapie	Jedes

Tabelle 5: Frühere Einteilung der AAV-Aktivitätsstadien nach der European Vasculitis Society (EUVAS), nach Hellmich et al. (12).

Beispiele potenziell organ- / lebensbedrohender Manifestationen*	Beispiele von Manifestationen, die nicht notwendigerweise organ- / lebensbedrohend sind*
Glomerulonephritis	Nasale oder paranasale Beteiligung ohne (erosive) knöcherne Beteiligung / Knorpeldestruktion / olfaktorische Dysfunktion / Ertaubung
Alveoläre Hämorrhagie	Hautbeteiligung ohne Ulzeration
Meningeale Beteiligung	Myositis (Skelettmuskel)
Beteiligung des Zentralnervensystems	Lungenrundherde ohne Kavernenbildung
retrobulbäre Orbitabeteiligung	Episkleritis
Herzbeteiligung	
Mesenteriale Beteiligung	
Mononeuritis multiplex	

Dieses sind nur Beispiele typischer Krankheitsmanifestationen und viele weitere Manifestationen der AAV existieren. Die patientenindividuelle Einschätzung des Schweregrades kann variieren (z.B. kann eine Skleritis unter bestimmten Umständen organbedrohend werden).

Tabelle 6: Beispiele für organ- / lebensbedrohende und nicht zwingend organ- / lebensbedrohende Manifestationen der AAV.

Systematische Erfassung von Krankheitsaktivität und Organschaden durch Scores

Der „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS, mehrere Versionen verfügbar) (13-15) wurde primär als Instrument für Studien entwickelt und validiert, kann aber auch in der klinischen Routine zur Orientierung und Erfassung der Krankheitsaktivität und hierauf basierender Therapieentscheidungen angewendet werden.

Zudem korreliert der BVAS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit der Prognose (16). Auch der Five-Factor Score (FFS, in der Regel in der Version von 1996 verwendet) hat prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität, wobei der FFS ursprünglich zur Prognoseeinschätzung bei der EGPA, MPA und Polyarteriitis nodosa (PAN) entwickelt wurde (17). Dieser FFS umfasst die Herzbeteiligung (Kardiomyopathie), die ZNS-Beteiligung, eine Nierenfunktionseinschränkung mit einem Kreatinin > 1,58 mg/dl, eine Proteinurie von > 1g/Tag sowie eine gastrointestinale Beteiligung als ungünstige prognostische Faktoren und wurde in diversen Therapiestudien als Einschlusskriterium für EGPA-Patienten mit ungünstiger Prognose angewendet. Jedem Parameter wird ein Score von 1 zuerkannt und dann summiert. Dabei ist die Prognose in Bezug auf Mortalität umso ungünstiger, je höher der Score ist; ein Score ab 1 oder höher gilt bereits als ungünstig. Die neue Version des FFS, der zusätzlich als prognostischer Score für die GPA gilt, hat sich bisher in der klinischen Praxis nicht durchgesetzt. Er umfasst die Parameter Alter, kardiale Beteiligung, Nierenfunktionseinschränkung, gastrointestinale Beteiligung und HNO-Beteiligung, wobei die erste vier Parameter mit einer ungünstigen und der letzte (HNO-Beteiligung) mit einer günstigen Prognose assoziiert ist (18).

Für den HNO-Bereich steht der ENT Assessment Score (ENTAS) als validiertes Instrument für die Aktivitätsbestimmung zur Verfügung (19).

Laboruntersuchungen (außer ANCA-Diagnostik)

C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) – sowie Eosinophile im Differenzialblutbild bei der EGPA - sind bei aktiver Vaskulitis häufig (jedoch unter Therapie nicht immer) erhöht, aber nicht krankheitsspezifisch (20-23). Die genaue Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatinin, GFR) sowie eine Urindiagnostik zur Erfassung eines nephritischen

Sediments und einer Proteinurie sind in der Basisdiagnostik und im Verlauf sinnvoll (siehe unten). Da die Herzbeteiligung bei EGPA initial bei einem Drittel der Patienten asymptomatisch zu sein scheint, sind auch hier Screening-Untersuchungen inkl. Bestimmung des Troponins und NTproBNPs bei asymptomatischen Patienten sinnvoll (4) (24). Die Bestimmung des Procalcitonins kann in manchen Fällen Hinweise geben, um zwischen einer Infektion und einer aktiven AAV zu unterscheiden(21).

Basisuntersuchungen

Außer Laboruntersuchungen erfolgen Basisuntersuchungen von Organen, die bei der vorliegenden Erkrankung a) symptomatisch oder b) häufig betroffen sind (siehe oben) oder c) bei deren (im Frühstadium) asymptomatischem Befall ein hohes Risiko für irreversible Folgeschäden besteht.

Es ist sinnvoll, dass die Ausbreitungsdiagnostik grundsätzlich die typischen Organbeteiligungen der jeweiligen AAV umfasst, d.h.

- die Untersuchung von Lunge und Niere und die klinisch-neurologische Untersuchung im Hinblick auf eine rasch progrediente periphere Polyneuropathie bei allen AAV,
- die HNO-ärztliche Untersuchung bei GPA und EGPA,
- die kardiale Basisdiagnostik (EKG, Echokardiographie, Bestimmung des Troponins) bei EGPA.

Die Ausbreitungsdiagnostik erfordert in der Regel die Einbeziehung mehrerer Fachgebiete. Destruierende Veränderungen im HNO-Bereich und Orbita bei GPA sind ohne Schnittbildgebung nicht oder erst im späteren Stadium mit eingetretenen chronischen Folgeschäden sichtbar, so dass eine initiale MRT-Untersuchung unter Darstellung der Orbita und Nasennebenhöhlen sinnvoll ist, insbesondere auch um eine Differentialdiagnostik zu betreiben (siehe unten). Zur Erfassung knöcherner Destruktionen ist eine CT-Untersuchung indiziert, sofern Therapieentscheidungen davon abhängen. Pulmonale Manifestationen finden sich bei 69-72 % aller AAV-Patienten (25, 26) (27). Die Sensitivität und Spezifität der CTs in der Detektion pulmonaler Manifestationen ist dabei deutlich höher als die der konventionellen Röntgendiagnostik. Tabelle 10 (am Ende dieses Kapitels) zeigt beispielhaft sinnvolle Screeninguntersuchungen, die je nach vermuteter Organmanifestation ergänzt werden sollten.

Zusatzuntersuchungen und Differenzialdiagnosen

Abhängig von den initialen Befunden und der klinischen Symptomatik, sowie möglichen Differenzialdiagnosen, erfolgt die Diagnostik individualisiert, wobei im Sinne einer vollständigen Ausbreitungsdiagnostik jedes Symptom weiterführend untersucht werden sollte.

Zusätzliche Untersuchungen, die der Differenzialdiagnostik dienen, sind hier nicht ausführlich dargestellt, müssen aber selbstverständlich berücksichtigt werden. Vaskulitiden anderer Genese, insbesondere infektassoziierte, paraneoplastische und medikamenteninduzierte, sind neben anderen idiopathischen Vaskulitiden, Vaskulitiden bei anderen Systemerkrankungen (z. B. Anti-glomeruläre-Basalmembran-Vaskulitis, systemischer Lupus erythematodes) und vaskulitisähnlichen Krankheitsbildern differenzialdiagnostisch von den AAV abzugrenzen. Hierzu sind - je nach klinischem Bild - im Rahmen einer individuellen Differenzialdiagnostik häufig erweiterte immunserologische (z. B. ANA, Basalmembran-Antikörper, Rheumafaktor, Komplementfaktor C3 und C4, Kryoglobuline, IgG4, Eiweißelektrophorese) und infektiologische Testungen (z. B. Blutkulturen, Virusserologien,

Ausschluss einer latenten Tuberkulose) sowie ggf. eine Tumorausschlussdiagnostik angezeigt. Genetische Untersuchungen sind in Einzelfällen ebenfalls sinnvoll (z. B. auf TAP-Defizienz).

4.2	Empfehlung	Neu Stand 2023
	Bei klinischem Verdacht auf eine ANCA-assoziierte Vaskulitis soll eine sofortige Testung auf Proteinase 3 (PR3) - und Myeloperoxidase (MPO) – ANCA mittels antigenspezifischer Immunoassays als primäres serologisches Verfahren erfolgen.	
Konsensus-basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (96%, Zustimmung: 25/26, Enthaltung 1/26, Gegenstimmen 0/26))	

Darlegung der Evidenzgrundlage

In der Vergangenheit wurde der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) als „Screening“-Test für ANCA verwendet und antigenspezifische Immunoassays für Myeloperoxidase (MPO)- und Proteinase 3 (PR3)-ANCA als spezifischere „Bestätigungstests“ ergänzt, entsprechend der früheren internationalen Empfehlung zur ANCA-Testung (28, 29). Mehrere kürzlich publizierte Studien, einschließlich einer großen multizentrischen Studie der EUVAS und zwei Meta-Analysen konnten belegen, dass antigenspezifische Immunoassays zur PR3- und MPO- ANCA in der Diagnostik ANCA-assoziiierter Vaskulitiden eine höhere diagnostische Aussagekraft haben als der IFT (30-34). Weiterhin verbessert die Kombination beider Verfahren die diagnostische Aussagekraft nicht. Infolge dieser Ergebnisse wurden neue internationale Konsensusempfehlungen zur Testung von ANCA für die GPA und MPA (10), sowie EGPA (35) verabschiedet. Diese empfehlen bei klinischem Verdacht auf eine AAV als primäre Methode zur Bestimmung von ANCA qualitativ hochwertige Immunoassays, anstelle von IFT.

Die Konsensusempfehlungen sehen allerdings vor, dass bei anhaltendem klinischem Verdacht auf eine AAV aber negativem antigenspezifischem Immunoassay ein anderer Immunoassay und / oder IFT eingesetzt werden kann (10).

Die diagnostische Aussagekraft unterschiedlicher antigenspezifischer Tests zur Bestimmung von PR3- und MPO-ANCA, als auch zwischen unterschiedlichen IFT – Verfahren und Labor-Standorten variiert teils erheblich (30, 31, 36). Höhere Cut-off Werte erhöhen die Wahrscheinlichkeit, bei positiven PR3- und MPO-ANCA Tests tatsächlich an einer AAV erkrankt zu sein (37-39) .

Tabelle 10 (am Ende des Kapitels) zeigt die Sensitivität und Spezifität für MPO- und PR3-ANCA bei GPA und MPA. Ein positiver ANCA-Nachweis gelingt seltener bei lokalisierter (auf die oberen Atemwege beschränkter) GPA (< 50 %) und EGPA (ca. 40 %) (12, 40-42). Bei einer (unbehandelten) EGPA liegt definitionsgemäß eine Eosinophilie bzw. fast immer eine Hypereosinophilie (> 1500 Eosinophile/ μ l) vor (43). AAV mit unterschiedlicher ANCA-Spezifität unterscheiden sich im Vergleich zu ANCA-negativen Formen klinisch voneinander (42) (44-47). Obwohl hinweisend, ist ein ANCA-Nachweis allein nicht ausreichend zur Diagnose einer AAV. Hierfür ist das Vorliegen eines kompatiblen klinischen Bildes notwendig, das z.B. durch histologische Befunde und den Ausschluss von Differenzialdiagnosen ergänzt wird. Ebenso schließt eine negative ANCA-Testung das Vorliegen einer AAV nicht aus.

Differenzialdiagnostisch sind Substanz-induzierte (z.B. durch mit Levamisol verschnittenes Kokain, Propylthiouracil, Minocyclin), und bei Infektionen (z. B. subakute bakterielle Endokarditis) oder andere Erkrankungen (z. B. Malignome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, primär sklerosierende Cholangitis) vorkommende ANCA zu berücksichtigen (10, 48-51). Kokainkonsum kann zu destruierenden Veränderungen am Nasenskelett und Mittelgesicht (v.a. am harten Gaumen) führen, die einer GPA-ähnlich sind, ohne dass jedoch histologisch die für die GPA typischen granulomatösen Veränderungen zu finden sind. In Verdachtsfällen kann eine Testung auf ANCA gegen humane Leukozytenelastase (HLE) sinnvoll sein, da diese insbesondere bei Substanz-induzierten ANCA vorkommt (10, 52). Bisweilen sind die Patienten, die Kokain konsumieren, auch PR3-ANCA oder doppelt positiv (HLE- und PR3-ANCA). Im IFT besteht in der Regel eine perinukleäre Fluoreszenz (P-ANCA). Die Testung weiterer ANCA-Subspezifitäten ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll und spielt in der Routinediagnostik der AAV keine Rolle.

4.3	Empfehlung	Geprüft Stand 2023
	Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie klinisch betroffener Organe sollte angestrebt werden.	
Konsensus-basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (96%, Zustimmung 25/26, Enthaltung 1/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Biopsien unterstützen die Sicherung einer Diagnose und helfen, diese seltenen und heterogenen Erkrankungen von Differenzialdiagnosen (z.B. Malignomen oder Infektionen) abzugrenzen. Auch zur Abgrenzung eines Rezidivs von anderen Erkrankungen können sie effektiv sein. Darüber hinaus können sie zur Prognoseabschätzung beitragen. Eine Charakterisierung der typischen histologischen Befunde der AAV findet sich in der CHCC-Definition aus 2012 (Tabelle 7) (6).

Histologische Befunde

Allen AAV gemeinsam (vgl. Tab. 7) ist eine nekrotisierende Vaskulitis vorwiegend kleiner Gefäße, wobei nur im floriden Stadium nekrotisierende Gefäßveränderungen zu finden sind, eine granulomatöse Vaskulitis ist nur sehr selten nachweisbar (vorwiegend pulmonal, s. u.). Ausschließlich bei GPA und EGPA können extravaskuläre nekrotisierende Granulome vorkommen, bei MPA treten keine extravaskulären Granulome auf(6).

Charakteristika der **GPA** generell sind eine ggf. nekrotisierende Vaskulitis vorwiegend kleiner Gefäße, extravaskuläre Granulome und zentral in den Granulomen landkartenartige, von Neutrophilen durchsetzte Nekrosen. Jedoch sind nicht immer alle Charakteristika in einer Entnahme gleichzeitig nachweisbar, so dass der Nachweis einer GPA häufig erst kumulativ gelingt (40) (vgl. unten). In der Regel ist die Vaskulitis nicht-granulomatös, es sei denn, Granulome greifen (wie z. B. in der Lunge) auf die Gefäßwand über. Wichtige Differenzialdiagnosen der GPA im oberen Respirationstrakt sind das nasale NK-/T-Zell-Lymphom und Folgen eines Kokain-Abusus, im unteren Respirationstrakt infektiöse

granulomatöse Erkrankungen (z. B. mykobakterielle und mykotische Infektionen) sowie pulmonale rheumatoide Granulome bzw. die nekrotisierende Sarkoid-Granulomatose, Eine vaskulitische Manifestation im unteren Respirationstrakt mit nekrotisierender Kleingefäßvaskulitis (hämorrhagischer Alveolitis/neutrophiler Alveolitis bzw. alveolärer Hämorrhagie AH) kann bei GPA auftreten, fast nie jedoch simultan im Organ mit einer granulomatösen Manifestation. Sofern Kryomaterial zur Verfügung steht (vgl. unten), ist eine immunhistochemische differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Anti-GBM-Syndrom möglich. Ist die vaskulitische Komponente bioptisch nicht eindeutig belegbar (z. B. bei starker Überlagerung durch Hämorrhagie und Neutrophilie), sind alle anderen Ursachen einer AAH differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

In den übrigen Organen (vgl. Tab. 2) manifestieren sich **alle AAV** in der Regel mit einer (nekrotisierenden) Kleingefäßvaskulitis und hierdurch ausgelösten ischämischen Organschädigung, wobei der histologische Befund vielfach keine Unterscheidung zwischen GPA, MPA oder EGPA (bei fehlender Eosinophilie, s.u.) erlaubt. Seltener können jedoch auch größere Gefäße bis hin zur Aorta betroffen verändert sein, wobei die Vaskulitis wiederum nicht granulomatös ist.

Bei der histologischen Untersuchung der **EGPA** ist zu bedenken, dass die häufige interstitielle Eosinophilie für sich allein nicht von anderen Ursachen wie z. B. Hypereosinophilie-Syndrom abgegrenzt werden kann. Zudem kann das Ausmaß der Eosinophilie nach Glucocorticoid-Therapie sehr rasch abfallen, so dass ggf. nur eine (im floriden Stadium) nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis histologisch nachweisbar bleibt. Nekrotisierende Granulome, insbesondere auch eosinophilenreiche Granulome, sind bei EGPA in Deutschland heute sehr selten.

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

Tabelle 7: Definition der ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach der Chapel Hill Consensus Conference-Nomenklatur von 2012 (6).

Entnahmeort und Technik

Eine Gewebeentnahme zur histologischen Diagnosesicherung ist in der Regel nur zielführend aus klinisch betroffenen Organen. Die Art der Gewebeentnahme (z. B. endoskopische, stanzbiopsische oder offene chirurgische Biopsie) kann die diagnostische Ausbeute wesentlich beeinflussen und muss gleichzeitig im Hinblick auf die notwendige Invasivität abgewogen werden. Zweitbegutachtungen früher entnommener Proben aus vorangegangenen Operationen mit der Fragestellung einer Vaskulitis (z. B. aus dem HNO-Trakt), ggf. in einem spezialisierten Zentrum, sind sinnvoll und können gelegentlich weitere Eingriffe ersparen.

Bei Verdacht auf GPA sind Biopsien aus dem HNO-Trakt, d.h. in der Regel Biopsien der Nasen- bzw. Nasennebenhöhlenschleimhaut sinnvoll, da sie mit relativ gering invasiven Verfahren

zugänglich sind. Sie weisen jedoch bei Verdacht auf GPA häufig (ca. 50%) keine diagnostisch beweisenden Veränderungen auf (53-55). Dennoch kann kumulativ die Diagnosesicherung einer GPA an mehreren Biopsien gelingen (40). Die Entnahme ausschließlich aus endoskopisch aktiv entzündlich veränderten Arealen führt zu einer erhöhten Sensitivität (56).

Eine Besonderheit stellt die subglottische Region als eine der Prädispositionsstellen des tracheobronchialen Befalls bei GPA dar. Hier wird die Indikation zur Biopsie auf Grund des Risikos von funktionsrelevanten Vernarbungen meist zurückhaltend gestellt (57, 58).

Bei EGPA ist in der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut in der Regel nur eine häufig polypöse Rhinosinusitis mit interstitieller Eosinophilie nachweisbar, wie sie auch bei allergischer Rhinosinusitis ohne EGPA auftritt (59). Es liegen keine Studien vor, in denen der Nachweis einer EGPA biotisch im HNO-Trakt gelang.

Endoskopisch gewonnene transbronchiale Biopsien bei GPA weisen eine eher geringe (12–67 %), Biopsien aus endobronchialen Läsionen oder Ulzera dagegen eine höhere diagnostische Ausbeute auf (60). Zur Abklärung unklarer interstitieller Lungenerkrankungen ist die transbronchiale Kryobiopsie das bevorzugte Verfahren, da sie eine deutlich höhere diagnostische Ausbeute aufweist als die Zangenbiopsie, bei geringerer Invasivität und Mortalität im Vergleich zur chirurgischen VATS-Biopsie (61). Sie kann daher insbesondere bei einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Patienten mit MPA zur differentialdiagnostischen Einordnung genutzt werden, auch wenn der Nachweis einer Vaskulitis in der transbronchialen Kryobiopsie in Fallserien und Studien sehr selten ist (62, 63). Desweiteren kann über die Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage der Nachweis einer diffusen alveolären Hämorrhagie als Ausdruck einer floriden Vaskulitis der Lunge erbracht werden, zum anderen dient die Bronchoskopie zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, insbesondere Infektionen. Auch in der Differentialdiagnostik der Rundherde ist ggf. zunächst eine Bronchoskopie mit Zangenbiopsie (ggf. unter Ultraschallkontrolle) sinnvoll auch wenn eine chirurgische Biopsie in der diagnostischen Ausbeute höher ist (55, 64). Aus Lungenrundherden können zudem auch CT-gesteuert oder operativ Biopsien entnommen werden. Bei biotischen Gewebsementnahmen in der Lunge ist eine separate Asservierung von frischem Material ohne Formalinfixierung (z.B. in 0.9%iger NaCl-Lösung) insbesondere in Hinblick auf mikrobiologische Fragestellungen und / oder für die Immunfluoreszenz zu erwägen.

Die Ergebnisse der Nierenbiopsie haben zusätzlich eine prognostische Aussagekraft. Die Ergebnisse mehrerer Studien weisen darauf hin, dass insbesondere die Abschätzung der intrarenalen Ausbreitung anhand des prozentualen Anteils befallener bzw. nicht-befallener Nierenkörperchen/Nephronen sowie der prozentuale Anteil des chronisch geschädigten Tubulointerstitiums (Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose) von prognostischer Bedeutung sind (65, 66). Der Mayo Clinical Chronicity Score (MCCS) wurde nicht spezifisch für die ANCA-assoziierte Glomerulonephritis entwickelt, sondern soll allgemein chronische Nierenveränderungen mit den Parametern glomeruläre Vernarbungen, Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose und Arteriosklerose standardisiert erfassen (67). In der 2010 vorgeschlagenen histopathologischen Klassifikation der ANCA Glomerulonephritis werden die Biopsien in folgende vier Klassen eingeteilt: focal (fokal), crescentic (extrakapillär-proliferierend), sclerotic (sklerotisch) und mixed (gemischt) (68). Zwar kann man in mehreren Studien eine gewisse prognostische Relevanz feststellen, dies betrifft aber überwiegend die Klassen „focal“ mit günstigem Verlauf und „sclerotic“ mit ungünstigem Verlauf. Eine genauere Trennung der Gruppen bezüglich des Risikos, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln, liefert der ANCA renale Risiko-Score (ANCA renal risk score; ARRS) (69). In diesen Score gehen

die Parameter Anteil normaler/nicht-befallener Glomeruli, Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose und die eGFR zum Zeitpunkt der Biopsie mit unterschiedlichen Wertungsfaktoren ein (Tabelle 8). Der prognostische Wert des ARRS wurde mittlerweile durch zahlreiche Studien bestätigt (70-79).

Die prognostische Relevanz auch sehr frischer und segmentaler, also nicht den gesamten Glomerulus betreffender Läsionen weist darauf hin, dass die allermeisten glomerulären Läsionen nicht reversibel sind und dass eine immunsuppressive Therapie eher bewirkt, dass keine zusätzlichen Glomeruli befallen werden. Trotzdem kann auch eine Einschätzung der intrarenalen Aktivität wichtig sein, da floride entzündliche Veränderungen von bereits eingetretenen, chronischen, irreversiblen Schäden differenziert werden können. Dies kann einen Einfluss auf die Wahl/Dauer der Therapie und das Ausmaß der zu erwartenden renalen Rekompensation haben (65, 67-69, 80-93).

Kategorie	Symbol	Wert	Punkte
N: % normale Glomeruli	N0	>25%	0
	N1	10-25%	4
	N2	< 10%	6
T: Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose	T0	≤ 25%	0
	T1	>25%	2
G: glomeruläre Filtrationsrate	G0	>15 ml/min	0
	G1	≤ 15 ml/min	3

Tabelle 8: Kategorien des ANCA-Renal Risk Score (ARRS).

Risikogruppe	Punkte
Niedrig	0
Mittel	2-7
Hoch	8-11

Tabelle 9: Risikoeingruppierung im ARRS nach Punktescore.

Anmerkung zu Tab. 8-9: Tabelle 8 dient zur Berechnung des ANCA renalen Risikoscores nach Brix et al. (69). Für die drei Kategorien N, T und G werden je nach Wert Punkte vergeben). Aus der Gesamtpunktzahl ergibt sich dann, welcher Risikogruppe der entsprechende Fall zugeordnet wird (Tabelle 9).

Hautbiopsien können mit geringem Aufwand gewonnen werden. Die aus Hautbiopsien bei AAV am häufigsten nachweisbare nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis (leukozytoklastische Vaskulitis) allein ist jedoch wenig spezifisch und kann eine Vielzahl von Ursachen haben (94). Endoskopische Biopsien aus dem Gastrointestinaltrakt bei V.a. Kleingefäßvaskulitis haben eine geringe diagnostische Aussagekraft, da in der Schleimhaut häufig lediglich Zeichen einer Ischämie mit breiter Differenzialdiagnose nachweisbar sind, während tiefere Wandschichten, in denen die Vaskulitis belegt werden kann, typischerweise endoskopisch nicht erfasst werden.

Nerven- und Muskelbiopsien sind bei neu aufgetretener (Schwerpunkt-)Polyneuropathie bzw. Patienten mit Beteiligung der Muskulatur (Vaskulitis der Muskulatur) ebenfalls möglich (95, 96). Die kombinierte Nerven- und Muskelbiopsie erzielt gegenüber der reinen Muskelbiopsie eine erhöhte Sensitivität (95, 97), wobei die Nervenschädigung durch die Entnahme zu berücksichtigen ist.

Auch in orbitalen Raumforderungen bei GPA kann eine histologische Sicherung gelingen (98) (62).

Sollte eine Biopsie nicht möglich sein oder keinen diagnostisch wegweisenden Befund ergeben, wird die Diagnose einer AAV häufig anhand einer typischen klinischen Konstellation zusammen mit dem ANCA-Nachweis gestellt. Zur Stützung der klinischen Verdachtsdiagnose einer Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße werden gelegentlich klinische Surrogatparameter herangezogen. Als solche werden eine alveoläre Hämorrhagie, ein nephritisches Urinsediment mit und ohne Kreatininanstieg, eine palpable Purpura und eine Schwerpunktpolyneuropathie / Mononeuritis multiplex angesehen (43).

4.4	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
	Die Ausbreitungs- und Aktivitätsbestimmung sollte regelmäßig wiederholt werden, wobei aktive Manifestationen der Erkrankung, irreversible chronische Schäden und Funktionsstatus erfasst und im Behandlungskonzept berücksichtigt werden sollten.	
Konsensus- basiert		
	Konsensstärke: starker Konsens (100%, Zustimmung 26/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für Patienten mit AAV ist eine regelmäßige Kontrolle von Krankheitsaktivität, -ausbreitung und Therapieerfolg erforderlich. Nach der initialen Diagnostik und Einleitung einer Therapie wird bei unkompliziertem Verlauf, üblicherweise eine umfassende Re-Evaluation nach Abschluss der Induktionstherapie und vor der Umstellung auf eine remissionserhaltende Therapie durchgeführt. Bei schwerer Erkrankung, Komplikationen, neuen Symptomen oder refraktärem Verlauf wird entsprechend eine frühere Re-Evaluation durchgeführt. Die diagnostischen Maßnahmen enthalten dabei Basis-Diagnostik, sowie die Kontrolle der initial erhobenen pathologischen Befunde. Sofern neue Symptome aufgetreten sind, ist diesbezüglich eine erweiterte Diagnostik anzustreben auch um Differenzialdiagnosen (bspw. maligne Erkrankungen oder infektiöse Komplikationen) auszuschließen. Zudem werden therapieassoziierte Nebenwirkungen kontinuierlich überwacht und im Verlauf die Aktivität der Erkrankung, Begleit- und Infektionserkrankungen und irreversible chronische Organschäden voneinander abgegrenzt. Ein validierter Index zur Erfassung sowohl krankheitsbedingter als auch therapieassoziiierter chronischer Schäden ist der Vasculitis Damage Index (VDI) (99).

Auch in der Phase der remissionserhaltenden Therapie sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen bei einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Arzt sinnvoll. Die Intervalle der Kontrollbesuche richten sich nach Krankheitsaktivität und Schweregrad der AAV, sowie der Intensität der Therapie; sie betragen unter remissionserhaltender Therapie in den ersten Jahren üblicherweise drei bis vier Monate. Darüber hinaus erfordert auch die Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen.

Die Beurteilung der AAV umfasst neben wiederholter klinischer und laborchemischer Aufarbeitung auch eine Verlaufsbildgebung initial betroffener oder im Verlauf auffälliger Organe. Die alleinige Verwendung von Laborwerten ist nicht ausreichend zur sicheren

Einschätzung der Krankheitsaktivität. Ein Anstieg des ANCA-Titers (bzw. im quantitativen Immunoassay) ist mit dem vermehrten Auftreten von Rezidiven vergesellschaftet und ein persistierend negativer ANCA ist assoziiert mit Remission. Ebenso ist nach Therapie mit Rituximab (RTX) das Rezidivrisiko gering, solange die B – Zellen (nach Depletion durch RTX) im peripheren Blut nicht nachweisbar sind (insbesondere, wenn der ANCA ebenfalls nicht nachweisbar ist) (100-115). Dennoch folgt einer Normalisierung der B-Zellen (nach RTX) oder einem Anstieg des ANCA (unabhängig vom Therapieregime) nicht regelhaft ein Rezidiv, während es in einigen Fällen auch unter negativen ANCA und/oder persistierend depletierten B-Zellen (nach RTX) zu Rezidiven kommen kann (100, 103, 104, 109, 115).

Eine persistierende glomeruläre Mikrohämaturie (nach Abschluss der Induktionstherapie) ist mit einem erhöhten Risiko für renale Rezidive, einer Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. Niereninsuffizienz sowie Mortalität assoziiert, während in Bezug auf eine persistierende Proteinurie kontroverse Daten hinsichtlich des Rezidivrisikos vorliegen (103) (116-118). Nach neueren Daten besteht auch bei einer persistierenden Proteinurie (von $\geq 0,05\text{g/mmol}$ Krea) nicht nur ein erhöhtes Risiko für Mortalität und terminale Niereninsuffizienz sondern ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv (sHR 2,22 [95%CI 1,16-4,21]) (119).

Allerdings ist eine persistierende Mikrohämaturie nicht regelhaft mit einem renalen Rezidiv assoziiert. Verlaufsbiopsien bei Patienten mit klinisch vermuteter persistierender Nephritis zeigten in einer Studie nur bei 40% der Patienten histologisch eine aktive Nephritis (120). Dennoch ist das Wiederauftreten eines nephritischen Urinsediments nach initialer Normalisierung unter Therapie ein mögliches frühes Zeichen eines renalen Rezidivs. Ebenso ist eine persistierende nicht glomeruläre Mikrohämaturie das häufigste Frühsymptom einer Cyclophosphamid-induzierten Cystitis bzw. eines Urothelkarzinoms (121).

Zusätzlich ist die Berücksichtigung von Funktionsdefiziten und Patient-reported Outcomes in der Planung des Behandlungskonzeptes notwendig. Die Patientensicht auf die Erkrankung sollte in die Versorgung integriert werden. Neben der Kommunikation im Arzt-/Patientengespräch steht mit dem AAV-PRO ein für die AAV krankheitsspezifischer Fragebogen zur Verfügung (122).

AAV	Test	Anzahl eingeschlossener Studien	Sensitivität (95% CI)	Spezifität (95% CI)
GPA	MPO Immunoassays	9 (9)	11% (9 – 14)	98% (96 – 98)
GPA	PR3 Immunoassays	14 (9)	74% (70 – 78)	96% (95 – 97)
MPA	MPO Immunoassays	9 (9)	73% (68 – 77)	95% (93 – 97)
MPA	PR3 Immunoassays	6 (9)	7% (5 – 11)	98% (97 – 99)
GPA	MPO & PR3 ELISA	1 (6)	90%	97%
MPA	MPO & PR3 ELISA	1 (6)	91%	97%
GPA & MPA	MPO & PR3 ELISA	1 (6)	90%	97%

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität von PR3- und MPO-ANCA Immunassays nach(31, 34).

Organsystem	Häufigkeit			Manifestation	Beispiele Basisdiagnostik/ Screening - Testung	Beispiele weiterführende Diagnostik
	GPA	MPA	EGPA			
Allgemeinsymptome einer chronischen Entzündung / Konstitutionelle Symptome	40% - 88%	73 – 93%	68 – 100%	Fieber, Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien, Arthritis, Myositis	Klinische Untersuchung, Vitalzeichen, Differenzial-Blutbild, CRP, PR3-ANCA, MPO-ANCA	Differenzialdiagnostische Abklärung, z.B. Procalcitonin, Blutkulturen und weitere Malignom und Infektfokussuche, Ausschluss chronischer Infektionen (z.B. Hep B, Hep C, Tuberkulose, HIV) vor intensiver Immunsuppression. Ausschluss differenzialdiagnostisch denkbarer Autoimmunerkrankungen (z.B.

						anti GBM-Ak, ANA, ENA, dsDNA-Ak, C3, C4)
HNO	72 – 99%	2 – 31%	47 – 85%	Sinusitis, Otitis media GPA: blutig-borkige Rhinitis, Mastoiditis, Destruktionen von Knorpel und Knochen, Sattelnase, Septumperforation, Schallleitungs- und Innenohrschwerhörigkeit, Geruchsstörung, subglottische Stenose, EGPA: Polyposis nasi	GPA/EGPA: HNO-ärztliche Untersuchung, GPA cMRT von Nasennebenhöhlen und Orbitae	Audiometrie, Riechtestung, Rhinomanometrie, Biopsie der Nasen- bzw. Nasennebenhöhenschleimhaut, Laryngoskopie, CT von Kopf/Hals zur Abklärung einer OP-Indikation
Lunge	52 – 94%	25 – 69%	60 – 100%	Alveolitis / Pneumonitis, alveoläres Hämorrhagiesyndrom / Hämoptysen, , Pleuritis, Pleuraerguss, GPA: Bronchusstenosen, pulmonale (einschmelzende) Rundherde MPA: Lungenfibrose (ca. 17% – 46%) EGPA: Asthma (ca. 95% - 100%), eosinophile Pneumonie	(Röntgen-) des Thorax GPA: HRCT Lungenfunktionsuntersuchung inkl. Bodyplethysmographie, CO-Diffusionsmessung,	Blutgasanalyse, CT des Thorax, Bronchoskopie einschließlich bronchoalveolärer Lavage und Immunzytologie (+ Kulturen), transbronchiale Zangenbiopsie insbesondere bei nodulären und Schleimhaut-Veränderungen, transbronchiale Kryobiopsie bei interstitiellen Parenchymveränderungen erwägen, bei nodulären Veränderungen CT-gesteuerte Biopsie oder chirurgische VATS, FeNO-Messung bei der EGPA, Belastungsuntersuchung (6-Minuten Gehstest)
Niere	40 – 100%	75 – 100%	13 – 42%	Nekrotisierende Glomerulonephritis	Kreatinin, eGFR Urinstatus / Urinsediment, -mikroskopie auf dysmorphe bzw. glomeruläre Erythrozyten Protein/Kreatinin-Ratio im Urin	Protein/Kreatinin-Ratio im Urin oder 24-h-Sammelurin zur Bestimmung der Eiweißausscheidung und der Kreatinin-Clearance, Nierenbiopsie
Haut	10 – 46%	6 – 62%	37 – 81%	palpable Purpura, Ulzera, Papeln, Nekrosen, Livedo, subkutane Knoten	klinisch-dermatologische Untersuchung	Hautbiopsie
Herz	0 – 25%	3 – 18%	16 – 52%	Perikarditis, Myokarditis, Herzklappenbefall, Koronariitis, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen	EKG Echokardiographie Troponin, CK(MB), NT-pro-BNP	Langzeit-EKG, Kardio-MRT, Herzkatheteruntersuchung, Myokardbiopsie
Peripheres Nervensystem	15% - 41%	14 – 58%	65 – 76%	Polyneuropathie / Mononeuritis multiplex	klinisch-neurologische Untersuchung	elektrophysiologische Untersuchungen, ggf. Nervenbiopsie
Zentrales Nervensystem	3 - 13%	0 – 40%	9 – 11%	Pachymeningitis, ZNS-Vaskulitis, Hirnnervenausfälle, Granulom/Raumforderung	klinisch-neurologische Untersuchung	MRT, Lumbalpunktion mit Liquoruntersuchung bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis, Biopsie von Meningen oder Hirngewebe
Augen / Orbitae	24 – 61%	4 – 30%	7 – 16%	Konjunktivitis, Skleritis, Episkleritis, Keratitis, Uveitis, Neuritis nervi optici, Anteriore ischämische Optikusneuropathie, ritinale Vaskulitis, orbitales Granulom	klinische Untersuchung, GPA: MRT Nasennebenhöhlen und Orbitae	ophthalmologische Untersuchung, OCT, Sonographie, Biopsie
Gastrointestinaltrakt	3 – 19%	2 – 56%	2 – 62%	Bauchschmerzen (z. B. Claudicatio abdominalis), Diarrhoe, Blutung, Organperforation	Klinische Untersuchung	erweiterte Labordiagnostik, Abdomensonographie, Koloskopie, ggf. Biopsie der Darmschleimhaut Gastroskopie, ggf. Biopsie der Magenschleimhaut
Muskuloskelett	52 – 81%	46 – 62%	20 - 57%	Myalgien, Arthralgien, Arthritis, Myositis	Klinische Untersuchung	Arthrosonographie, MRT, Muskelbiopsie

Tabelle 11: Häufigkeiten von Organbeteiligungen (nach (42, 123-127)), typische Organmanifestationen und beispielhafte Auflistung möglicher Screening - Tests und erweiterter Diagnostik.

5. Spezifische Empfehlungen: Remissionsinduktion bei GPA/MPA

5.1	Empfehlung	Modifiziert Stand 2023
Empfehlungsgrad A	Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher GPA oder MPA soll eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden (GC) und Rituximab (RTX) oder GC und Cyclophosphamid (CYC) erfolgen. Bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf soll vorzugsweise GC und RTX eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 2	(128-131)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Empfehlung wurde im Vergleich zur S1-LL aus 2017 (132) dahingehend angepasst, dass RTX aufgrund der mittlerweile langjährigen therapeutischen Erfahrung bei GPA/MPA nunmehr präferenziell bei rezidivierendem Verlauf eingesetzt werden soll. Ansonsten bleibt die Empfehlung unverändert, nämlich bei organ- und lebensbedrohlicher GPA oder MPA CYC (Cyclophosphamid) oder RTX in Kombination mit GC anzuwenden, da sich die Datenlage gegenüber 2017 unverändert darstellt: Im Rahmen eines doppelblinden/double-dummy RCT (RAVE) wurde die Nicht-Unterlegenheit von RTX gegenüber CYC bei Patienten mit schwerer, aktiver GPA und MPA bezüglich des Endpunktes Remission nach 6 Monaten (inklusive Glucocorticoidfreiheit) gezeigt (128). Anzumerken ist, dass in der RAVE-Studie Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen waren (mittlere GFR 54ml/min. vs. 69ml/min in der CYC-Gruppe). Eine Subgruppenanalyse wies zudem eine Überlegenheit für RTX für die Patientengruppe der rezidivierenden Patienten nach, so dass RTX in dieser Situation bevorzugt einzusetzen ist. So war der Anteil an Rezidiven bei Patienten in kompletter Remission nach Remissionsinduktion mit RTX im Vergleich zu CYC nach 6 und 12 Monaten signifikant niedriger; dieser Effekt war nach 18 Monaten nicht mehr signifikant, wobei weiterhin ein Trend zugunsten von RTX zu verzeichnen war und im RTX-Arm keine remissionserhaltende Therapie durchgeführt wurde, wohingegen im CYC-Arm eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin für 12-15 Monate erfolgte (129).

Abwägung des Einsatzes von CYC vs. RTX

-unter Berücksichtigung der potentiellen Nebenwirkungen und Toxizität

Es gibt zurzeit keine Evidenz aus RCTs, aus der eine Präferenz für eine der Substanzen bei neu diagnostizierten Patienten abgeleitet werden kann (131). Auswertungen von Lebensqualitätsdaten der RAVE-Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen RTX und CYC (128).

Die präferenzielle Anwendung von RTX ist in folgenden Situationen sinnvoll:

- Bei jungen Patienten zum Erhalt der Fertilität.
- Bei Patienten mit reduzierter Knochenmarkreserve und/oder hoher kumulativer CYC-Dosis in der Vortherapie (aufgrund des dosisabhängigen Malignomrisikos unter CYC).

Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass CYC - insbesondere bei höheren kumulativen Dosen - mit einem erhöhten Risiko für Blasenkarzinome, myelodysplastische Syndrome, Leukämien und nicht-melanotische Hauttumore assoziiert ist (133-136). Daten aus der WGET-Studie zeigen eine reduzierte ovarielle Reserve (gemessen am Anti-Müller-Hormon) und einen früheren Eintritt in die Menopause nach CYC-Therapie (137, 138); für RTX liegen diesbezüglich keine Daten vor, wobei anzunehmen ist, dass RTX sich aufgrund des Wirkmechanismus wahrscheinlich nicht negativ auf die Fertilität auswirkt.

Durch die Auswertung schwedischer Registerdaten konnte ermittelt werden, dass das Risiko für Blasenkarzinome bei AAV-Patienten sich mit jeder Erhöhung der Kumulativedosis um 10g CYC verdoppelt (OR 2,0, 95% CI 0,8-4,9). Eine CYC-Therapie > 1 Jahr erhöhte das Risiko für ein Blasenkarzinom annähernd 8-fach (OR 7,7, 95% CI 0,9-69) (139).

Eine britische Studie (140) (115) an 323 AAV-Patienten inkl. EGPA mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren ist die einzige vergleichende Beobachtungsstudie, die das Malignomrisiko für RTX und CYC analysiert hat. Patienten, die mit CYC behandelt wurden, hatten bei deutlich niedrigerer mittlerer kumulativer CYC-Dosis von 7,26 (\pm 4,29) g im Vergleich zu älteren Studienpopulationen zwar insgesamt eine deutlich erhöhte standardisierte Inzidenzrate (SIR) für Malignome im Vergleich zur Normalpopulation (SIR 3,1, 95% CI 0,49-2,25), was aber zu einem großen Teil auf nicht-melanotische Hauttumore zurückzuführen war. Wurden diese von der Analyse ausgeschlossen, so lag die SIR bei 1,14 (95% CI 0,49-2,25) und war damit im Vergleich zur Normalpopulation nicht signifikant erhöht. Patienten, die mit RTX behandelt wurden, hatten kein erhöhtes Malignitätsrisiko (SIR 0,67 [95% CI 0,08-2,43] unter Berücksichtigung nicht-melanotischer Hauttumore, SIR 0,88 [95% CI 0,11-3,19] nach Ausschluss nicht-melanotischer Hauttumore). Es gab keinen Zusammenhang zwischen kumulativer RTX-Dosis und Malignominzidenz. Bei einer CYC-Therapie ist in Bezug auf das Malignomrisiko also die kumulative Dosis von entscheidender Bedeutung; dies sollte im Rahmen der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie bestand ein etwas höheres Infektionsrisiko unter CYC im Vergleich zu einer RTX-Induktion (19,3 vs. 11,3 pro 100 Patientenjahre), wobei das Infektionsrisiko außerdem signifikant durch andere Faktoren wie additive PLEX, Nierenfunktion, Alter, Prednisolondosis und Komorbidität beeinflusst wird (141). Eine Meta-Analyse (aus RCTs) zeigte ein erhöhtes Risiko schwerer Infektionen unter RTX-Erhaltungstherapie, nicht aber für Azathioprin oder MTX (142); wurde allerdings eine

remissionsinduzierende Therapie mit CYC berücksichtigt (CYC-AZA vs. RTX-RTX), so war die kumulative Inzidenz schwerer Infektion unter CYC-AZA numerisch höher (20,81, 95% CI 4,36-43,70) als unter RTX-RTX (14,12% (95% CI: 5,20-26,00)), was aber statistisch nicht signifikant war (142). Insgesamt ist allerdings festzustellen, dass die bisher vorliegenden Daten nicht ausreichend, um eine Präferenz für RTX abzuleiten, zumal es sich um Daten aus RCTs mit nur einem kurzen Beobachtungszeitraum handelt.

Zudem reduziert RTX im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva (Anti-Zytokintherapien, MMF, AZA, Leflunomid) die humorale Immunantwort bzw. Serokonversion auf Impfungen, z. B. gegen SARS-CoV-2 (143). Dabei korreliert die Induktion einer humoralen Immunantwort mit dem Intervall von RTX-Gabe zu Impfung, kumulativer RTX-Dosis bzw. Anzahl der RTX-Kurse, peripherer B-Zellzahl und IgG-Spiegel vor der letzten RTX-Infusion(144, 145).

-unter Berücksichtigung bisher vorliegender Biomarker-Studien

Eine Präferenz für RTX oder CYC für den Einsatz als remissionsinduzierendes Medikament kann bisher allein anhand bestimmter Biomarker nicht abgeleitet werden. Eine Subgruppenanalyse der RAVE-Studie ergab eine signifikant höhere Remissionsrate bei PR3-ANCA positiven Patienten unter RTX im Vergleich zu CYC nach 6 Monaten in Bezug auf die gesamte Studienpopulation (OR für komplette Remission nach RTX bei PR3-ANCA positiven Patienten: 2,11 [95% CI 1,04-4,30, $p=0,04$]), was insbesondere auf PR3-ANCA positive Patienten, die aufgrund eines Rezidivs behandelt wurden, zurückzuführen war (OR für komplette Remission nach RTX bei PR3-ANCA positiven rezidierten Patienten nach 6 Mon.: 3,57 [95% CI 1,43-8,92, $p<0,01$]; dieser Effekt war in der Gruppe der rezidierten Patienten weiterhin, in der Gesamtpopulation jedoch nach 12 und 18 Monaten nicht mehr signifikant und die analysierte Patientenzahl klein ($n=66$ unter RTX und $n=65$ unter CYC mit jeweils positivem PR3-ANCA-Status), so dass hieraus nur eingeschränkt eine valide Schlussfolgerung abgeleitet werden kann. Für MPO-ANCA positive Patienten bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rate an kompletten Remissionen unter einer Remission mit RTX versus CYC (146). Allerdings werden diese Daten durch eine französische retrospektive vergleichende Studie („emulation trial“, d.h. retrospektive Studie, die nachträglich als randomisiert-kontrolliert „konstruiert“ wurde) an 194 GPA-Patienten (80,8% PR3-ANCA positiv, 85% neu diagnostiziert) unterstützt, die ebenfalls höhere Remissionsraten (BVAS 0 nach 6 ± 2 Monaten unter max. 10 mg Prednison/Tag) nach Remissionsinduktion mit RTX als mit i.v. CYC ergab (73,1% vs. 40,1%, relatives Risiko [RR], 1,8 [95%CI 1,2-2,7]; Risikodifferenz: 33% [95%CI 12%-54%]; E-value für RR: 3,05) (147). Dieser Befund bestätigte sich auch in der Subgruppenanalyse für Patienten, die aufgrund einer Erstdiagnose behandelt wurden (RTX vs. CYC: 76,1 vs. 41,6%, RR 1,83 [1,34-2,5], E-value 3,06). Weitere Studien sind notwendig, um daraus Präferenzen für eine Empfehlung zur Remissionsinduktion für PR3-ANCA positive Patienten mit organbedrohender Erkrankung abzuleiten.

Weitere Post-hoc Analysen der RAVE-Studie identifizierten einen hohen „Granularitätsindex“ von Leukozyten als einen Biomarker für besseres Ansprechen auf RTX im Vergleich zu CYC und umgekehrt einen niedrigen Granularitätsindex als Marker für ein besseres Ansprechen auf CYC (148); eine mRNA-Signatur neutrophiler Granulozyten mit erhöhter mRNA-Expression von

Proteinase 3 und Calprotectin war mit einem Nicht-Ansprechen von RTX assoziiert (149). Alle dieser genannten Biomarker bedürfen der Validierung in größeren Studien und haben bisher keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden.

-unter Berücksichtigung besonderer Organbeteiligungen

Bis dato existiert keine qualitativ hochwertige Evidenz zum Einsatz von RTX (ohne Kombination mit CYC) zur Remissionsinduktion bei Patienten, die einen Kreatininwert > 4 mg/dl ($=350 \mu\text{mol/l}$) aufweisen (128, 129) (150). Bei schwerer renaler Beteiligung wurde daher bisher CYC oft der Vorzug gegenüber RTX gegeben, wobei auch in Bezug auf CYC die Datenlage eingeschränkt ist: so wurden zwar in der MEPEX-Studie ausschließlich Patienten mit schwerer renaler Beteiligung (Krea $> 500 \mu\text{mol/l}$) untersucht, aber es gab keinen Kontrollarm ohne CYC (151); in der CYCLOPS-Studie betrug der mittlere Kreatininwert $225 \pm 128 \mu\text{mol/l}$ im iv. CYC-Arm und $222 \pm 120 \mu\text{mol/l}$ im oralen CYC-Arm (130). In die PEXIVAS-Studie wurden Patienten mit Kreatininwerten zwischen $206-503 \mu\text{mol/l}$ eingeschlossen und erhielten als remissionsinduzierende Therapie RTX oder CYC (152); in dieser Studie gab es keine Hinweise darauf, dass die Remissionsraten unter RTX und CYC unterschiedlich waren, wenngleich die Studie nicht gepowert war, um eine formale Nicht-Unterlegenheit von RTX nachzuweisen und deutlich mehr Patienten mit CYC als mit RTX behandelt wurden. Gleiches gilt für die ADVOCATE-Studie (Einschluss von Patienten bis zu einer GFR von minimal $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (153).

Kombinationstherapie CYC+RTX

Zudem wurden auch Kombinationsprotokolle aus RTX + CYC zur Remissionsinduktion bei organbedrohender Erkrankung, insbesondere bei Patienten mit schwerer renaler Beteiligung untersucht. Die bisher einzige RCT (RITUXVAS) ergab, dass bei neu diagnostizierten GPA-/MPA-Patienten mit schwerer renaler Beteiligung (GFR im Median: $20 [5-44] \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der RTX-Gruppe, $12 [3-33] \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der CYC-Gruppe) eine Kombination aus 2 CYC-Infusionen in Kombination mit 4 Gaben RTX 375 mg/m^2 einer Remissionsinduktion mit 6 CYC-Infusionen nicht unterlegen war (154). Durch den Einsatz von RTX konnte damit eine Dosisreduktion bzw. -einsparung von CYC erreicht werden. Unkontrollierte, retrospektive Studien (ohne Kontrollgruppe oder verglichen mit historischen Studienpopulationen) suggerieren eine hohe Effektivität von RTX/CYC-Kombinationen in Bezug auf Remissionsraten und mögliche GC-Einsparung (104, 155-157). Andere retrospektive Studien weisen auf erhöhte Raten an Neutropenien oder Infektionen für die Kombinationstherapie von RTX und CYC hin (141, 158), so dass zusammenfassend eine primäre Kombinationstherapie aus RTX plus CYC zurzeit nicht empfohlen werden kann. In Einzelfällen kann nach der RITUXVAS-Studie (154) bei Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung eine Kombination aus 2 CYC-Infusionen mit 4 RTX-Infusionen à 375 mg/m^2 eine Option darstellen.

Protokolle und Dosierung von CYC und RTX

Cyclophosphamid kann sowohl oral als auch i.v. angewendet werden. Nach der größten offenen randomisiert-kontrollierten CYCLOPS-Studie (130) sind beide Protokolle hinsichtlich

den Remissionsinduktionsraten gleichwertig, wenngleich die Rezidivrate im Langzeitverlauf im oralen Therapiearm signifikant niedriger war (159), wobei einschränkend zu sagen ist, dass in beiden Therapiearmen eine kurze konventionelle remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin (bis Monat 18) durchgeführt wurde, die nach dem heutigen Kenntnisstand als nicht ausreichend anzusehen ist. In der Regel wird heute zur Reduktion der kumulativen CYC-Dosis (und damit zur Reduktion möglicher NW, insbesondere einer Knochenmarktoxizität) eine intravenöse Puls-Therapie bevorzugt.

Ein Cochrane Review (131), das eine orale mit einer i.v. CYC-Therapie hinsichtlich verschiedener Parameter verglich, ergab diesbezüglich keine anderen Aspekte und hat nur wenig Aussagekraft, da er nur zwischen ein bis vier Studien in Bezug auf die Parameter Tod, Nierenfunktion gemessen am Kreatinin, Dialyse und Remission zu verschiedenen Zeitpunkten analysierte und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen fand und die CYCLOPS-Studie – sofern berücksichtigt – stets die größte der ausgewerteten Studien war. Der Cochrane Review bestätigt ein erniedrigtes Risiko für Rezidive unter oraler CYC-Therapie im Vergleich zur i.v. CYC-Therapie (RR 1,79 (95% CI 1,11-2,87), wobei durch die i.v. Therapie das Risiko für Leukopenien reduziert (RR 0,5 (95% CI 0,4-0,8) aber das Risiko für Übelkeit signifikant erhöht ist (RR 2,51 (95% CI 1,07-5,89). Langzeitoutcomes wie MDS (Myelodysplastisches Syndrom) und Leukämien wurden hier nicht analysiert.

CYC sollte intravenös nach dem CYCLOPS-Protokoll verabreicht werden, d.h. in der Regel mit einer Standarddosis von 15 mg/kg Körpergewicht pro Infusion (130). Die ersten drei Infusionen werden in einem Abstand von 14 Tagen, die weiteren Infusionen mit einem Abstand von 21 Tagen verabreicht (130). In der Regel sind 6 Infusionen für die Remissionsinduktion ausreichend, da die Zeit bis zum Eintritt in die Remission in der CYCLOPS-Studie sowohl im i.v. CYC-als auch im oralen CYC-Arm 3 Monate betrug (Spannbreite in der i.v. Gruppe 0,5-8 Monate, in der oralen Gruppe 1-7,5 Monate). Bei einem Teilansprechen nach sechs Infusionen kann die Infusionsanzahl auf 9 oder 12 ausgeweitet werden. Im Falle einer Nierenfunktionseinschränkung sowie im höheren Lebensalter sollte eine Dosisanpassung erfolgen (Tabelle 12). Eine Alternative - angelehnt an das NIH-Schema - stellt die Gabe von 3 bis maximal 6 Pulsen alle 3 bis 4 Wochen mit 750mg CYC/m² dar (Dosisreduktion bei GFR </0 30 ml/min oder Alter > 70 Jahre) (160).

Die Standarddosis der oralen CYC-Therapie liegt bei 2 mg/kg Körpergewicht/Tag (130). Die Dauer dieser Therapie beträgt in der Regel 3 Monate, da die CYCLOPS-Studie eine Remission nach durchschnittlich 3 Monaten dokumentierte, auch wenn das damalige Studienprotokoll die CYC-Therapie nach Eintritt in die Remission noch 3 Monate fortführte, was heute unter dem Aspekt der Reduktion der Toxizität und potenterer Remissionserhaltungstherapie nicht mehr in dieser Weise durchgeführt werden sollte.

Das für die Remissionsinduktion bei GPA und MPA zugelassene RTX-Protokoll entspricht dem der RAVE-Studie (4x 375 mg/m² im Abstand von je einer Woche). Eine Meta-Analyse aus 27 Studien, die allerdings mit Ausnahme der RAVE-Studie zumeist retrospektiv waren, fand hinsichtlich des RTX-Regimes (4x375 mg/m² im wöchentlichen Abstand vs. 2x1g im Abstand von 14 Tagen) keinen signifikanten Unterschied in den Remissionsraten (161). Da diese Meta-Analyse im Wesentlichen nicht auf RCTs beruht, und nur das RAVE-Protokoll in der EU

zugelassen ist, sollte in der Regel dieses Protokoll für die Remissionsinduktion Anwendung finden. Rituximab-Biosimilars sind in der Behandlung der GPA und MPA ebenfalls zugelassen. Die Auswertung retrospektiver Daten, welche die Effektivität des Original-Produkts MabThera mit Biosimilars verglichen, ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Remissionsraten und Rezidivraten (sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur -erhaltung) (162-164).

Alter in Jahren	Krea <300 µmol/l (<3,4 mg/dl)	Krea 300-500 µmol/l (3,4-5,7 mg/dl)
<60	15 mg/kg KG pro Infusion	12,5 mg/kg KG pro Infusion
60-70	12,5 mg/kg KG pro Infusion	10 mg/kg KG pro Infusion
>70	10 mg/kg KG pro Infusion	7,5 mg/kg KG pro Infusion

Tabelle 12. CYC-Dosisreduktion bei i.v. Pulstherapie, angepasst an Alter und Nierenfunktion, nach (130). Mögliche Alternative: Dosisreduktion bei Pulsen alle 3-4 Wochen 500 mg/m² bei GFR ≤ 30 ml/min oder Alter > 70 Jahre (160).

Alternativen zu CYC und RTX: Mycophenolat Mofetil als Mittel der Reserve

MMF (Mycophenolat Mofetil) kann als Alternative zu CYC oder RTX angewendet werden, wenn Kontraindikationen für oder Nebenwirkungen unter diesen beiden Substanzen bestehen. Auf eine konsequente Remissionserhaltung unter regelmäßigen Verlaufskontrollen ist insbesondere bei PR3-ANCA positiven Patienten aus folgenden Gründen zu achten:

Die offene randomisiert-kontrollierte MYCYC-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied in den Remissionsraten von neu diagnostizierten GPA/MPA-Patienten (n=140) mit einer GFR > 15 ml/min, die MMF 2-3g/Tag oder i.v. CYC jeweils in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion erhielten und nach Eintritt in die Remission nach 3-6 Monaten auf AZA (Azathioprin) umgestellt wurden (Remissionsrate nach 6 Monaten: MMF 47 (67%) vs. CYC 43 (61%), Nicht-Unterlegenheit von MMF gegenüber CYC nachgewiesen) (165). Allerdings wies die MMF-Gruppe nach 18 Monaten eine höhere Rezidivrate (n=23, 33%) gegenüber CYC auf (n=13, 19%). Die Rezidive in der MMF-Gruppe waren zu einem großen Teil bei PR3-ANCA positiven Patienten aufgetreten: Unter der MPO-ANCA-positiven Patienten waren die Rezidive im CYC- und MMF-Arm relativ gleich verteilt (12% bzw. 15%), während bei den PR3-ANCA-positiven Patienten 24% im CYC- und 48% im MMF-Arm rezidierten.

Zwei weitere kleine RCTs aus China (Hu N et al. 2008, 35 GPA/MPA-Patienten, neu diagnostiziert; Han F et al. 2011; 41 MPA-Patienten) (166, 167) zeigten eine signifikant höhere Remissionsrate für MMF im Vergleich zu i.v. CYC bzw. keinen signifikanten Unterschied in der Remissionsrate nach jeweils 6 Monaten; hingegen ergab eine niederländische Studie an 84 rezidierten GPA-/MPA-Patienten, die initial MMF oder orales CYC jeweils mit einer anschließenden remissionserhaltenden Therapie mit AZA erhielten, eine numerisch höhere Remissionsrate in der CYC-Gruppe nach 6 Monaten im Vergleich zu MMF (81% vs. 66%); das rezidivfreie Überleben war in der CYC-Gruppe nach 2 und 4 Jahren jeweils numerisch höher als in der MMF-Gruppe (168). Verschiedene Meta-Analysen und ein Cochrane Review kamen je nach Berücksichtigung verschiedener Endpunkte zu gering unterschiedlichen Ergebnissen:

Eine Meta-Analyse dieser 4 genannten Studien kam zu dem Ergebnis, dass hinsichtlich der Remissionsinduktionsraten kein signifikanter Unterschied besteht, aber hinsichtlich der Rezidivraten ein nicht signifikanter Vorteil für CYC vorliegt und PR3-ANCA-positive Patienten weniger gut auf MMF im Vergleich zu CYC ansprechen (169). Eine weitere Meta-Analyse, die sowohl RCTs als auch nicht-kontrollierte Studien zur Remissionsinduktion und -erhaltung einschloss, wies auf signifikant höhere anhaltende Remissionsraten bei Patienten unter MMF und mit Nierenbeteiligung (im Vergleich zu Patienten ohne Nierenbeteiligung) hin (170).

Ein Cochrane Review (131) fand unter Einschluss der MYCYC-Studie sowie der von Han F et al. (2011) und Hu N et al. (2008) einen gering signifikanten Vorteil von MMF gegenüber CYC in der Remissionsrate nach 6 Monaten (RR 1,17 (95% CI 1,01-1,35)).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass (1) eine Remissionsinduktion mit MMF bisher nur an einem begrenzten GPA/MPA-Patientenkollektiv untersucht wurde und (2) mit höheren Rezidivraten im Vergleich zu CYC (und bei Anwendung von Azathioprin als jeweils remissionserhaltendes Medikament) insbesondere bei PR3-ANCA positiven Patienten assoziiert ist, sowie (3) RCTs, welche die Effektivität von RTX vs. MMF zur Remissionsinduktion untersuchen, nicht vorliegen, weshalb die Leitliniengruppe die Empfehlung trifft, MMF als Mittel der Reserve anzuwenden.

5.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad B für MTX und RTX 0 für MMF	Für die Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohender GPA/MPA sollte eine Kombination aus GC und MTX oder GC und RTX angewendet werden. Als Alternative kann MMF eingesetzt werden.	
Evidenzgrad MTX: Level 2 (für GPA) MMF: Level 2 RTX: Level 3	(128, 153, 171-174)	
	Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung (61,5% Konsens, Zustimmung 16/26, Enthaltungen 10/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Für GPA und MPA-Patienten mit nicht-organbedrohender (und nicht-lebensbedrohender) Erkrankung wird zur Remissionsinduktion unverändert zur S1-LL aus 2017 MTX auf der Basis der offenen randomisiert-kontrollierten NORAM-Studie (171) empfohlen.

Neu aufgenommen wurden die Empfehlungen für MMF sowie für RTX als Alternative zu MTX. Für RTX und MMF liegen zwar keine vergleichenden RCTs mit anderen Immunsuppressiva in Bezug auf die nicht-organbedrohende GPA/MPA vor. Allerdings wurden seit der letzten Leitlinienpublikation aus 2017 mehrere RCTs durchgeführt, die neben Patienten, die organbedrohend erkrankt waren, auch Patienten ohne organbedrohende Manifestationen einschlossen (128, 153, 165, 173-175), so dass die anderen beiden empfohlenen Substanzen

(siehe unten) als Alternative zu MTX mit aufgenommen wurden, zumal die Ergebnisse der NORAM-Studie aufgrund methodischer Schwächen schwierig zu interpretieren sind (siehe unten).

Evidenz für MTX

Die Evidenz für die MTX-Empfehlung leitet sich aus der offenen randomisiert-kontrollierten NORAM-Studie ab, in die ausschließlich neu diagnostizierte GPA/MPA-Patienten mit einem Kreatininwert $<150 \mu\text{mol/l}$ ($1,7 \text{ mg/dl}$) eingeschlossen wurden und zur Remissionsinduktion auf GC (initial 1 mg/kg , Reduktion auf 15 mg/Tag zu Monat 3) und entweder MTX (initial 15 mg/Woche , Steigerung bis auf $20\text{--}25 \text{ mg/Woche}$) oder orales CYC (2 mg/kg/Tag , Reduktion auf $1,5 \text{ mg/kg}$ bei Remission) randomisiert wurden (171). Hinsichtlich des primären Endpunktes (Remission nach 6 Monaten) ergaben sich eine Nicht-Unterlegenheit von MTX, wobei der Eintritt in die Remission bei extensiver Erkrankung und Lungenbeteiligung unter MTX im Vergleich zu CYC verzögert war; im Rahmen der Nachbeobachtung der Studie über 18 Monate bestand eine kürzere Zeit bis zum Rezidiv (mediane Zeit bis zum Rezidiv 13 Monate in der MTX- und 15 Monate in der CYC-Gruppe, $p=0,023$) und eine höhere Rezidivrate im MTX-Arm (Rezidivrate nach 18 Monaten: $69,5\%$ in der MTX- und $46,5\%$ in der CYC-Gruppe) (141). Dieser Trend bestätigte sich auch in der Langzeit-Nachverfolgung (Anschlussstherapie nach lokaler Praxis) (172). Zum Studiendesign ist anzumerken, dass zwar eine lange Phase der Remissionsinduktion für beide Substanzen (12 Monate) durchgeführt wurde, sich nach 12 Monaten aber keine konsequente remissionserhaltende Therapie anschloss. Eine einjährige hochpotente Remissionsinduktion mit CYC, die aus heutiger Sicht auch bei einer organbedrohenden Erkrankung aus Toxizitätsgründen nicht mehr durchgeführt werden würde, ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass MTX in der Langzeit-Nachbeobachtung bezüglich der Rezidivrate ungünstiger abschneidet. Zudem wurde MTX oral (und nicht s.c.) verabreicht, was in höheren Dosen zu einer geringeren Bioverfügbarkeit führen kann. Einschränkend ist andererseits anzumerken, dass die GC-Dosierung (in beiden Armen) in der NORAM-Studie höher war als mittlerweile empfohlen, was im MTX-Arm eine dem CYC vergleichbare hohe Remissionsrate begünstigt haben könnte. Zusammenfassend hat die NORAM-Studie also diverse Einschränkungen, welche die Interpretation der Studienergebnisse erschweren (orale MTX-Gabe, hohe GC-Dosen in beiden Armen, 12 Monate Remissionsinduktion, keine konsequente Remissionserhaltung). Zudem wurden nur neu diagnostizierte Patienten und nur wenige MPA-Patienten ($n=6$) eingeschlossen, so dass formal keine Evidenz für Patienten mit Rezidiv und eine nur geringe Evidenz für MPA-Patienten in Bezug auf die Remissionsinduktion mit MTX abgeleitet werden kann.

Evidenz für RTX und MMF

Sowohl die RAVE-Studie (128) als auch die ADVOCATE-Studie (153), die LoVas-Studie (173) und die RITAZAREM-Studie (174, 175) erlaubten den Einschluss nicht-organbedrohend erkrankter Patienten. So wurden die in RAVE-Studie Patienten mit einem BVAS-Score ≥ 3 bei einem Kreatininwert von $< 4 \text{ mg/dl}$ und in die ADVOCATE-Studie Patienten mit mindestens einem Major- oder drei Minor-Kriterien oder mindestens 2 renalen Kriterien des BVAS (Version) 3)

und einem Kreatinin ≥ 15 ml/min/1,73m² eingeschlossen. Die LoVas-Studie erlaubte den Einschluss von GPA/MPA-Patienten, welche die CHCC-Definition 2012 erfüllten, PR3-ANCA oder MPO-ANCA positiv waren, aber keine Nierenbeteiligung mit einer eGFR von < 15 ml/min/m² und keinen Sauerstoffbedarf von $> 2l$ O₂/min im Rahmen einer alveolären Hämorrhagie hatten. Bei der RITAZAREM-Studie waren für den Einschluss neben der Erfüllung der CHCC 2012-Konsensusdefinition und einem positiven PR3- oder MPO-ANCA ähnlich wie in ADVOCATE im BVAS/WG mindestens 1 Major- oder 3 Minor-Kriterien erforderlich. In allen diesen Studien konnten demnach Patienten ohne organbedrohende Erkrankung eingeschlossen werden. Formale Subgruppen- oder Posthoc-Analysen zu diesen Studien in Bezug auf die Outcomes von Patienten mit nicht organbedrohender Erkrankung liegen nicht vor; Signale bezüglich eines fehlenden Ansprechens auf RTX bei nicht-organbedrohend Erkrankten werden in diesen Studien nicht berichtet.

Wie bereits dargelegt, ergab die MYCYC-Studie keinen signifikanten Unterschied in den Remissionsraten von neu diagnostizierten GPA/MPA-Patienten (n=140) mit einer GFR > 15 ml/min, die MMF 2-3g/d oder i.v. CYC jeweils in Kombination mit GC zur Remissionsinduktion erhielten (136). Allerdings wies die MMF-Gruppe nach 18 Monaten eine höhere Rezidivrate (n=23, 33%) gegenüber CYC auf (n=13, 19%). Die MYCYC-Studie schloss auch Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung ein. Die Rezidive waren insbesondere PR3-ANCA-positiven Patienten zuzuschreiben. Auch für die MYCYC-Studie liegen keine formalen Subgruppen- oder Posthoc-Analysen für Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung vor; Signale eines fehlenden Ansprechens dieser Patientengruppe wurden nicht berichtet. Inwiefern die anderen bereits zitierten Remissionsinduktionsstudien mit MMF auch Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung einschlossen, ist unklar. Für die Anwendung von MMF ist daher zu bedenken, dass in der größten RCT (MYCYC) nur neu diagnostizierte Patienten eingeschlossen wurden und die Rezidivrate (unter Anwendung einer remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin) im Vergleich zu CYC insbesondere bei PR3-ANCA-positiven Patienten erhöht ist.

Zusammenfassend ist die Datenlage für die Remissionsinduktion der nicht organbedrohenden GPA/MPA weniger gut als für die organbedrohende Erkrankung. Insbesondere für neu diagnostizierte GPA-Patienten ist MTX nach der NORAM-Studie eine Option (Evidenz aus einer RCT), wobei auf eine konsequente Remissionserhaltung geachtet werden sollte. MMF kann eine Alternative sein, wobei dieses bei PR3-ANCA-positiven Patienten mit Vorsicht angewendet werden sollte (hohe Rezidivrate). RTX hat den Vorteil, dass es für die organbedrohende Erkrankung sowohl bei neu diagnostizierten als auch rezidierten Patienten mit guter Evidenz (aus RCTs) angewendet werden kann und eine zügige GC-Reduktion erlaubt. Eine RCT für RTX in Bezug auf die Patientenpopulation mit ausschließlich nicht-organbedrohender Erkrankung liegt aber nicht vor; negative Sicherheitssignale gibt es bisher aus den Langzeit-Follow-up-Studien nicht. Aus den genannten Gründen empfiehlt die Leitlinienkommission für Remissionsinduktion bei nicht organ-bedrohend erkrankten Patienten neben MTX RTX als gleichwertige Option.

Formal besteht Evidenz für die Anwendung von CYC bei nicht-organbedrohender Erkrankung (NORAM-Studie); aufgrund der potentiellen Toxizität, des Nebenwirkungspotentials und den vorliegenden Alternativen sieht die Leitlinienkommission eine Anwendung von CYC bei nicht organbedrohender Erkrankung nicht als Standard an.

5.3	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad A für „Standarddosis vs. dosisreduziert“, 0 für 0,5mg/kg KG Initialdosis	Zur Remissionsinduktion bei organbedrohender GPA/MPA soll eine begleitende Glucocorticoidtherapie mit 50-75 mg/Tag Predniso(lo)n-äquivalent (je nach Körpergewicht) begonnen werden. Die GC-Therapie soll schrittweise reduziert und nach 15-16 Wochen auf 5-7,5 mg/Tag Predniso(lo)näquivalent reduziert werden (siehe Tabelle 13). Bei schwerer organbedrohender GPA/MPA mit RPGN und/oder alveolärer Hämorrhagie kann initial eine i.v. Methylprednisolon (MP)-Pulstherapie, erwogen werden, an die sich eine orale GC-Therapie mit schrittweiser Dosisreduktion anschließt (siehe Tabelle 13). Bei nicht-organbedrohender GPA/MPA kann bei Remissionsinduktion mit RTX eine niedrigere initiale GC-Dosis mit 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 1 für „standard- vs. reduced-dose“ GC Level 2 für 0,5 mg/ kg KG Initialdosis	(152, 173, 176)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die Empfehlung wurde aufgrund neuer Evidenz aus der doppelblinden, double-dummy randomisiert-kontrollierten PEXIVAS-Studie (152) dahingehend geändert, dass die GC-Dosierung bei der Remissionsinduktion für GPA/MPA dem reduzierten Dosis-Schema dieser Studie entspricht.

Bisher wurden in den EUVAS-Studien sowie in der RAVE-Studie eine initiale GC-Dosis von 1mg/kg Körpergewicht/Tag Prednisonäquivalent angewendet, bisweilen zuvor auch noch eine i.v. Methylprednisolon- (MP-)pulstherapie über 1-3 Tage mit Dosierungen von in der Regel 1000 mg Methylprednisolon (MP) pro Puls (128, 130, 151).

Die PEXIVAS-Studie ist die erste RCT, in der die Studienteilnehmer im Rahmen einer Remissionsinduktion bei organbedrohender GPA/MPA auf zwei unterschiedliche GC-Reduktionsschemata randomisiert wurden. In die Studie wurden 704 Patienten eingeschlossen, die zur Remissionsinduktion entweder CYC oder RTX erhielten und auf ein Standard-GC-Reduktionsschema („standard-dose“) oder ein reduziertes GC-Reduktionsschema (mit Prednison) („reduced-dose“) randomisiert wurden. Hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts aus Tod und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz war das

reduzierte GC-Reduktionsschema nicht unterlegen (27,9% vs. 25,5%), führte aber zu einer signifikanten Reduktion von Infektionen und zu einer 40%-igen Reduktion der GC-Dosis in den ersten sechs Monaten. Auch hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie anhaltende Remission gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden GC-Reduktionsschemata; allerdings gab es einen Trend zu einer niedrigeren Rezidivrate im Standard-GC-Arm, wobei einschränkend anzumerken ist, dass bei dieser Studie keine standardisierte remissionserhaltende Therapie erfolgte.

Die PEXIVAS-Studie schloss keine Patienten mit nicht-organ- bzw. nicht-lebensbedrohlicher Erkrankung ein, so dass aus dieser Studie für diese Patientenpopulation keine Evidenz abgeleitet werden kann, aber anzunehmen ist, dass das Protokoll auch in dieser Population effektiv ist. Mögliche Hinweise für die Anwendung noch niedrigerer initialer GC-Dosen und Durchführung einer zügigen GC-Reduktion geben folgende Studien:

In einer offenen RCT (173) erhielten 144 neu diagnostizierte AAV-Patienten RTX ($4 \times 375 \text{ mg/m}^2$) und wurden auf eine „niedrig-dosierte GC-Therapie“ beginnend mit $0,5 \text{ mg/kg/Tag}$ oder eine „hochdosierte GC-Therapie“ beginnend mit 1 mg/kg/Tag randomisiert. Die GC wurden innerhalb von 5 Monaten ausgeschlichen, was einer sehr schnellen Reduktion entspricht. Die „niedrig-dosierte“ GC-Therapie war in Bezug auf den primären Endpunkt (Remissionsrate zu Monat 6) nicht unterlegen. Diese erste Studie könnte ein Hinweis dafür sein, dass eine „niedrig-dosierte“ GC-Therapie in Verbindung mit einer schnellen GC-Reduktion auch bei Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung angewendet werden kann. Die Studie ist allerdings dadurch limitiert, dass nur eine kleine Zahl ausschließlich neu diagnostizierter asiatischer Patienten, vornehmlich mit MPA untersucht wurde, die alle RTX (und nicht MTX oder MMF) zur Remissionsinduktion erhielten. Zudem gibt es keine Langzeit-Nachbeobachtung dieser Studie.

In der open-label randomisiert-kontrollierten RITAZAREM-Studie erhielten rezidierte GPA-/MPA-Patienten im ersten Studienteil RTX $4 \times 375 \text{ mg/m}^2$ in Kombination mit GC. Dabei konnte der behandelnde Arzt entscheiden, ob die Patienten begleitend $0,5 \text{ mg/kg/Tag}$ Prednisolonäquivalent (max. 30 mg/Tag) als initiale GC-Dosis oder $1,0 \text{ mg/kg/Tag}$ (max. 60 mg/Tag) erhielten (174). In beiden Therapiearmen wurde die GC-Dosis innerhalb von vier Monaten auf 10 mg/Tag reduziert. Bei Stratifizierung nach „Major“ (=organbedrohendes) und „Minor“ (=nicht organbedrohendes) Rezidiv ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Remissionsraten nach 6 Monaten für die unterschiedlichen GC-Dosen (174). Einschränkend ist zu sagen, dass hier keine echte Randomisierung vorgenommen wurde und die Patienten ebenfalls ausschließlich RTX als Begleittherapie erhielten. Dennoch ist auch dies ein Anhaltspunkt dafür, dass auch Patienten mit nicht-organbedrohendem Krankheitsrezidiv mit einer initialen GC-Dosis von $0,5 \text{ mg/kg/Tag}$ in Kombination mit RTX effektiv in Remission zu bringen sind.

Zusammenfassend kann bei neu diagnostizierten und rezidierten Patienten mit nicht-organbedrohender Erkrankung, die RTX zur Remissionsinduktion erhalten, eine initiale GC-Dosis von $0,5 \text{ mg/kg/Tag}$ erwogen werden. In der NORAM-Studie mit Einsatz von MTX zur Remissionsinduktion bei nicht-organbedrohender GPA erfolgte eine im Vergleich zum PEXIVAS oder LoVAS-Protokoll langsamere Reduktion der GC-Dosis von initial 1 mg/kg auf 15

mg/Tag zu Monat 3). Da keine Daten zu einer schnelleren GC-Reduktion unter Therapie mit MTX vorliegen, sollte bei MTX-Induktionstherapie bei nicht-organbedrohender GPA eine langsamere GC-Reduktion (entsprechend der NORAM-Studie) erfolgen als bei Induktionstherapie mit RTX.

GC-Dosierung nach der PEXIVAS-Studie im reduzierten Dosisarm (152) in mg/Tag			
Woche	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
initial	Puls	Puls	Puls
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	nach lokaler Praxis		

Tabelle 13. Glucocorticoiddosierung [mg/Tag] im reduzierten GC-Dosisarm („reduced-dose“) in Abhängigkeit von Therapiewoche und Gewicht nach der PEXIVAS-Studie (152). Die PEXIVAS-Studie erlaubte die Gabe von Prednisolon oder Prednison.

Sondersituation schwere organbedrohende RPGN oder schwere alveoläre Hämorrhagie

Bei schwerer organbedrohender Erkrankung, insbesondere bei RPGN oder schwerer alveolärer Hämorrhagie (AH), kann eine initiale hochdosierte intravenöse Methylprednisolon (MP)-Pulstherapie erwogen werden, wenngleich hierzu keine Evidenz aus RCTs vorliegt. In der PEXIVAS-Studie erhielten beide GC-Arme (Standard-dosis und reduzierte GC-Dosis) eine MP-Pulstherapie (ohne Dosisunterschied), so dass daraus weder ein Vor- noch ein Nachteil abgeleitet werden kann (152). Bei der Anwendung einer hochdosierten GC-Pulstherapie sollte immer das erhöhte Infektrisiko abgewogen werden. So zeigte eine Langzeitauswertung verschiedener EUVAS-Studien an 535 Patienten, dass die Haupttodesursache im ersten Jahr Infektionen (48%) war, während bei 19% der verstorbenen Patienten eine aktive Vaskulitis die Todesursache war (177). Daten aus Beobachtungsstudien weisen ebenfalls auf ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Anwendung initial höherer GC-Dosierungen hin, ohne dass höhere Remissionsraten zu erzielen waren (178, 179).

5.4	Empfehlung	Neu Stand (2023)
-----	------------	---------------------

Empfehlungsgrad 0	Der Einsatz von Avacopan kann zusätzlich zu einer Remissionsinduktion mit CYC oder RTX erwogen werden, um die kumulative GC-Dosis zu reduzieren.
Evidenzgrad Level 2	(153, 180)
	Konsensstärke: Konsens (84,6%, Zustimmung 22/26, Enthaltungen 4/26, Gegenstimmen 0/26)

Darlegung der Evidenzgrundlage

Diese Empfehlung ist neu und basiert auf Daten aus der doppelblinden, double-dummy randomisiert-kontrollierten ADVOCATE-Studie (153), in die 331 GPA-/MPA-Patienten eingeschlossen wurden, eine remissionsinduzierende Therapie mit CYC oder RTX erhielten und auf Avacopan 2x30 mg/Tag für 52 Wochen oder auf ein GC-Reduktionsschema (beginnend mit max. 60 mg/Tag Prednisonäquivalent und nachfolgender Reduktion bis zur Beendigung der GC nach 21 Wochen) randomisiert wurden. Bezüglich der primären Endpunkte Remission zu Woche 26 und anhaltende Remission zu Woche 52 gab es keine signifikanten Unterschiede nach 26 Wochen; nach 52 Wochen waren die Remissionsraten in der Avacopan-Gruppe signifikant höher (Remissionsrate nach 26 Wochen: 72,3% bzw. 70,1% in der Avacopan- bzw. GC-Gruppe, $p < 0,0001$ in Bezug auf Nicht-Unterlegenheit für Avacopan; Remissionsrate zu Woche 52: 65,7% im Avacopan- vs. 54,9% im GC-Arm, $p = 0,007$ für die Überlegenheit von Avacopan). Das Risiko von Rezidiven war unter Avacopan reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,46 (95%CI 0,25-0,84)), wobei hinsichtlich der Endpunkte Remission nach 52 Wochen und Rezidivrate zu beachten ist, dass Avacopan für 52 Wochen verabreicht wurde, während die Glucocorticoide im Placeboarm nach Woche 20 beendet wurden; zudem ist in Bezug auf die Remissionsrate nach 52 Wochen festzustellen, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem Prednison- und Avacopan-Arm unter CYC-AZA bestanden (Remissionsrate 52,6% vs. 55,9%), also bei Patienten, die eine remissionserhaltende Therapie mit AZA erhielten; hingegen bestand unter RTX eine höhere Remissionsrate im Avacopan-Arm (71%) im Vergleich zum GC-Arm (56,1%), in dem die Patienten keine remissionserhaltende Therapie (versus Avacopan) erhielten. Diese Befunde sind aufgrund der kleinen Patientenzahlen mit Vorsicht zu interpretieren, zumal die Remissionsraten in den CYC-AZA-Gruppen sich nicht von der RTX-GC-Gruppe unterschieden, in der die Patienten initial RTX plus GC über 20 Wochen und nachfolgend keine remissionserhaltende Therapie erhielten. Schwere unerwünschte Ereignisse und schwere Infektionen waren nach einem Jahr nicht signifikant unterschiedlich; der Glucocorticoid-Toxicity Index (GTI) lag nach 6 Monaten in der Avacopan-Gruppe signifikant niedriger und die mittlere kumulative GC-Dosis war im Avacopan-Arm nach einem Jahr um ca. 2,3 g ($1,35 \pm 2,04$ vs. $3,65 \pm 1,71$ g) geringer. Unter Avacopan fand zudem eine schnellere oder stärkere Erholung der GFR statt (GFR nach 52 Wochen um ca. 3 ml/min/1,73m² höher im Avacopan- vs. GC-Arm in der Gesamtgruppe, und in der Gruppe mit einer Nierenerkrankung Stadium 4 sogar um 5,6 ml/min/1,73m² höher im Avacopan- vs. GC-Arm; eine Post-hoc Analyse ergab, dass in der Gruppe mit einer stark erniedrigten Ausgangs-GFR

$\leq 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ der Unterschied bei $16,1$ vs. $7,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im Avacopan vs. GC-Arm ($\Delta 8,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$) lag (180). Auf der Basis der ADVOCATE-Studie wurde Avacopan im Januar 2022 für Patienten mit schwerer aktiver GPA und MPA in Kombination mit CYC oder RTX zugelassen.

Kritische Wertung der ADVOCATE-Studie und praktische Hinweise zur Anwendung von Avacopan

Die Anwendung von Avacopan ist insbesondere bei Patienten sinnvoll, die bei organgefährdender GPA/MPA eine Remissionsinduktion mit CYC oder RTX benötigen und ein erhöhtes Risiko für GC-Nebenwirkungen und Komplikationen haben. Es ist darauf hinzuweisen, dass auch im Avacopan-Arm GC verabreicht wurden. So war nach dem Studienprotokoll die Anwendung von GC in der Screening-Phase erlaubt: es konnten an Tag 1 der Studie GC mit max. 20 mg/Tag Prednisonäquivalent verabreicht werden, die dann über 4 Wochen reduziert und beendet werden sollten; zudem durften GC als Prämedikation zu CYC und RTX angewendet und auch im Falle einer klinischen Verschlechterung („Worsening“) mit max. 3 g Methylprednisolon i.v. oder als kurzer oraler Stoß mit max. 20 mg/Tag über 14 Tage gegeben werden. Die bisher publizierten Daten zeigen eine GC-Einsparung durch Avacopan insbesondere in den ersten 12-20 Wochen der Studie.

Ferner ist die Notwendigkeit der Anwendung von GC im Avacopan-Arm ebenso wie die Dosisfindung und -reduktion in der Avacopan-Gruppe aufgrund des Studiendesigns nicht ausreichend zu beurteilen, da hier nach klinischem Ermessen entschieden werden konnte. Ob ein kompletter GC-Verzicht im Avacopan-Arm möglich ist, kann aus der Studie nicht beantwortet werden, wenngleich die zuvor durchgeführte CLEAR-Studie nahelegt, dass zumindest ein Teil der Patienten auch ohne GC auskommen könnte (22 Patienten mit Avacopan und ohne GC; 2 davon erhielten eine Rescue-GC-Therapie während der Studienphase) (181). Aus diesen Studiendaten ergeben sich Unsicherheiten, mit welcher GC-Dosis Patienten, die Avacopan erhalten, begonnen werden sollte.

Die Leitlinienkommission empfiehlt auf der Basis der Studienlage, in der Regel mit einer GC-Dosis von bis zu 20 mg/Tag Prednisonäquivalent in Kombination mit Avacopan zu beginnen und in einem Zeitraum von höchstens 20 Wochen wenn möglich auszuschleichen. Zur Prämedikation von RTX und CYC oder bei klinischer Verschlechterung ist eine additive Verabreichung von Prednison/Prednisolon analog zur ADVOCATE-Studie sinnvoll.

Limitationen der ADVOCATE-Studie ergeben sich außerdem aus der kurzen Studiendauer (Anwendung von Avacopan über 52 Wochen) und den bisher fehlenden Nachbeobachtungsdaten aus der Studie. Die Anwendung von Avacopan ist daher vorläufig auf maximal 12 Monate zu begrenzen. Ob Avacopan auch als remissionserhaltendes Medikament (additiv oder allein) effektiv ist, lässt sich aufgrund der bisher vorliegenden Subgruppenanalysen der verschiedenen Therapiearme mit kleinen Patientenzahlen und inkohärenten Ergebnissen der ADVOCATE-Studie nicht sicher ableiten.

5.5	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad 0	Eine additive Plasmaaustauschbehandlung (PLEX) in Kombination mit GC und CYC oder RTX kann für ausgewählte GPA-/MPA-Patienten mit einer aktiven Nierenbeteiligung und einem Kreatininwert von >300 µmol/l (3,4 mg/dl) erwogen werden. Eine additive PLEX-Behandlung zur Therapie der alveolären Hämorrhagie sollte nicht standardmäßig erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1	(131, 152, 182)	
	Konsensstärke: Konsens (88,5%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26))	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Diese Empfehlung zur PLEX wurde im Vergleich zu 2017 aufgrund einer zwischenzeitlich publizierten doppelblinden, double-dummy RCT (PEXIVAS) (152), eines Cochrane Review (131) und einer neuen Meta-Analyse (182) (abgeschwächt (von „soll erwogen werden“ auf „kann bei ausgewählten Patienten erwogen werden“)), wobei nunmehr eine additive PLEX bereits bei einer Nierenbeteiligung mit aktiver Glomerulonephritis ab einem Kreatininwert von > 300 µmol/l erwogen werden kann, während nach der alten Empfehlung aus 2017 die additive PLEX erst ab einem Kreatininwert von > 500 µmol/l (5,4 mg/dl) in Erwägung gezogen werden sollte. Auf der Basis der neuen Datenlage gibt es keine Evidenz aus RCTs für eine Empfehlung einer additiven PLEX bei alveolärer Hämorrhagie.

Die Empfehlung aus 2017 beruhte auf Daten der offenen randomisiert-kontrollierten MEPEX-Studie an 137 neu diagnostizierten GPA/MPA-Patienten mit schwerer Nierenbeteiligung (Krea > 500 µmol/l und positive Nierenbiopsie) und auf eine Plasmaaustauschbehandlung oder MP (Methylprednisolon) i.v. jeweils zusätzlich zu GC und CYC erhielten (151). Der primäre Endpunkt, Dialysefreiheit nach 3 Monaten wurde im PLEX-Arm signifikant öfter erreicht als im MP-Arm (69% vs. 49%). Die PLEX-Behandlung reduzierte das relative Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz nach 12 Monaten um 24% (95% CI 6,1-41%). Die Überlebensraten waren nach 3 und 12 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Im Langzeitverlauf bestand für Patienten im PLEX-Arm zwar noch ein Trend zu einer geringen Rate an terminaler Niereninsuffizienz und Rezidiven, die aber nicht mehr signifikant war, so dass zum Zeitpunkt der Publikation der S3-LL aus 2017 die Schlussfolgerung war, dass PLEX bei Patienten mit schwerer, aktiver Nierenbeteiligung (Krea > 500 µmol/l) erwogen werden kann, da hierdurch der Eintritt in die Dialysepflichtigkeit verzögert werden kann (183).

Die im Jahr 2020 publizierte PEXIVAS-Studie schloss Patienten mit GPA/MPA mit neu diagnostizierter Erkrankung oder Rezidiv ein, die eine aktive Nierenbeteiligung mit einer GFR < 50 ml/min/1,73 m² oder eine alveoläre Hämorrhagie aufwiesen, eine remissionsinduzierende Therapie mit GC und CYC oder RTX erhielten und dann auf eine PLEX-Behandlung oder keine Behandlung randomisiert wurden (152). In Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz und Tod gab es nach einem

medianen Follow-Up von 2,9 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen dem PLEX-Arm und dem -Arm ohne PLEX (28% vs. 31%). Damit relativierten sich die Ergebnisse aus der MEPEX-Studie (151), wenngleich anzumerken ist, dass die PEXIVAS-Studie auch Patienten mit einer weniger schweren Nierenbeteiligung einschloss (medianer Kreatininwert in der PLEX-Gruppe: 327 $\mu\text{mol/l}$ [206-491] und in Gruppe ohne PLEX: 336 $\mu\text{mol/l}$ [209-495]) und die Studien somit nicht unmittelbar vergleichbar sind, man aber vermuten kann, dass die Schwere der Nierenbeteiligung für den möglichen Vorteil der PLEX-Behandlung eine Rolle spielen könnte. Zudem waren die Einschlusskriterien der PEXIVAS-Studie weniger streng, da zum Beweis für eine Nierenbeteiligung neben einer Nierenbiopsie auch lediglich ein aktives Urin-Sediment herangezogen werden konnten und die Patienten bis zu 21 Tage dialysepflichtig sein durften. Die PEXIVAS-Studie wurde nicht ausschließlich an neu diagnostizierten und (Nieren-)biopsisch gesicherten Patienten durchgeführt; es ist also nicht sicher auszuschließen, dass in der PEXIVAS-Studie auch Patienten mit einer möglichen renalen Vorschädigung und möglicherweise nicht mehr aktiven Nierenbeteiligung eingeschlossen wurden, insbesondere da 60% der hier eingeschlossenen Patienten eine MPA aufwiesen. 205 Teilnehmer der PEXIVAS-Studie erfüllten jedoch weitgehend die Einschlusskriterien, die in der MEPEX-Studie angewendet wurden. Eine Subgruppenanalyse zeigte auch für diese keine signifikante Reduktion der Dialyseabhängigkeit nach 12 Monaten in der PLEX-Gruppe. Unter Berücksichtigung beider Studien war daher zusammenfassend zu vermuten, dass die PLEX-Behandlung einen eher kurzzeitigen Vorteil in Bezug auf Dialyseunabhängigkeit in Abhängigkeit von der Schwere der Nierenfunktionsstörung erbringt.

Ein im Jahr 2020 publizierter Cochrane Review (131), der u.a. MEPEX und PEXIVAS berücksichtigte, zeigte keinen Nutzen einer additiven PLEX hinsichtlich der Parameter Tod und Nierenfunktion anhand des Kreatininwerts, aber einen Vorteil hinsichtlich Dialyseunabhängigkeit nach 3 (unter Einschluss von nur 2 Studien) und 12 Monaten (unter Einschluss von 6 Studien, darunter MEPEX) mit einer RR 0,43 (05% CI 0,23-0,78 bzw. RR 0,45 (95% CI 0,29-0,71)). PEXIVAS war in diesen Analysen mit definierten Zeitpunkten nicht enthalten, sondern wurde in diesem Review separat in Bezug auf Dialysepflichtigkeit analysiert, und zwar mit dem Endpunkt Dialysepflichtigkeit zu jedem Zeitpunkt, wofür sich kein Vorteil durch die PLEX ergab. Der Cochrane Review bestätigte außerdem eine gering erhöhte Rate an schweren Infektionen für PLEX (RR 1,26 (95% CI 1,03-1,54)).

Eine neue Meta-Analyse aus 9 RCTs (182), die ebenfalls sowohl die Daten der MEPEX- als auch die der PEXIVAS-Studie berücksichtigte, adressierte die Frage eines PLEX-Effekts in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Sie kam zu dem Ergebnis, dass (1) eine PLEX-Behandlung das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz nach 12 Monaten reduziert (RR 0,62 (95% CI 0,39-0,98)), (2) keinen Effekt auf die Mortalität hat und (3) die Risikoreduktion für eine terminale Niereninsuffizienz nach 12 Monaten vom Ausgangs-Kreatinin abhängig ist. Für die Risikokalkulation wurden (retrospektiv) folgende Subgruppen gebildet: niedriges Risiko mit einem Ausgangs-Kreatinin $\leq 200 \mu\text{mol/l}$, niedriges bis moderates Risiko mit einem Ausgangs-Kreatinin von > 200 bis $300 \mu\text{mol/l}$, moderates bis hohes Risiko mit einem Ausgangs-Kreatinin von > 300 - $500 \mu\text{mol/l}$ und hohes Risiko mit einem Ausgangs-Kreatinin von $> 500 \mu\text{mol/l}$. Eine Risikoreduktion für die terminale Niereninsuffizienz konnte insbesondere in den Gruppen mit

hohen Kreatininwerten gefunden werden: so betrug die absolute Risikoreduktion nach 12 Monaten 16,0% in der Hochrisikogruppe und noch 4,6% in der Gruppe mit moderatem bis hohem Risiko. Nach drei Jahren war der Effekt der Risikoreduktion nicht mehr signifikant; hingegen erhöhte die PLEX-Behandlung nach einem Jahr das absolute Risiko für schwere Infektionen in den Gruppen mit höherem Risiko deutlich (13,5% in der Hochrisikogruppe und 8,5% in der Gruppe mit moderatem bis hohem Risiko). Der Nutzen einer PLEX hinsichtlich der renalen Funktionsbesserung nach 12 Monaten muss somit gegen das damit einhergehende erhöhte Risiko für schwere Infektionen, einem Risikofaktor für die Früh-Mortalität bei AAV, abgewogen werden. Methodisch ist an der Meta-Analyse zu kritisieren, dass die Risikogruppen retrospektiv gebildet wurden und alte Studien eingeschlossen wurden, die vom Studiendesign nur schwer mit der PEXIVAS-Studie zu vergleichen sind. Im Rahmen einer Analyse von PLEX-Studien mit dem Endpunkt „terminale Niereninsuffizienz nach 12 Monaten“ und unter Bildung zweier Subgruppen mit Ausgangs-Kreatininwerten > vs. < 500 µmol/l, in der die u.a. die MEPEX-Studie (und eine weitere Studie) aus methodischen Gründen ausgeschlossen wurden, da MEPEX nur Patienten mit Kreatininwerten > 500 µmol/l einschloss, erhöhte sich die NTT (number needed to treat) deutlich (6 vs. 15), d.h. der Effekt der PLEX wird geringer, was auf die Bedeutung der Wahl der Einschlusskriterien der unterschiedlichen Meta-Analysen in Bezug auf das Outcome hinweist (184).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die PLEX-Behandlung nach den bisher vorliegenden Daten nur eine kurzzeitige (- 1 Jahr anhaltende -) Risikoreduktion für den Eintritt in die Dialysepflicht bei Patienten mit hohem (>300 µmol/l) oder sehr hohem (>500 µmol/l) Kreatinin zu haben scheint und daher in diesem ausgewählten Patientengut bei bioptisch oder klinisch gesicherter florider rasch progredienter Glomerulonephritis sinnvoll sein kann. Der Vorteil dieses Effekts muss gegen das erhöhte Risiko für möglicherweise schwere Infektionen abgewogen werden.

Die PEXIVAS-Studie schloss auch 191 Patienten mit alveolärer Hämorrhagie (AH) ein (152), ohne dass sich ein signifikanter Vorteil für diese Patienten durch die PLEX-Behandlung ergab. Der fehlende signifikante Vorteil der PLEX bei AH wurde auch in der neuesten Meta-Analyse bestätigt (182).

Eine Subgruppenanalyse der PEXIVAS-Studie ergab keinen Effekt der PLEX-Behandlung in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und dialysepflichtige Niereninsuffizienz (endstage renal failure, ESRD) nach Stratifizierung in Bezug auf Schwere der AH; allerdings verstarben in der PEXIVAS-Studie mehr Patienten mit schwerer Hämorrhagie ohne PLEX als unter PLEX (37% vs. 19 %), wenn auch eine Signifikanz aufgrund der hierfür nicht ausgelegten Studie mit nur 61 Patienten mit schwerer Hämorrhagie nicht erreicht wurde. Da die PEXIVAS-Studie also für eine valide Aussage nicht ausreichend gepowert ist, bleibt weiterhin unklar, ob Patienten mit schwerer AH von einer PLEX-Behandlung profitieren.

Eine retrospektive monozentrische Kohortenstudien an 73 GPA/MPA-Patienten verglich Patienten mit PLEX (n=32) und ohne PLEX (n=41) (185) und ergab keinen Vorteil einer PLEX in Bezug auf den Parameter Remission nach 6 Monaten (PLEX vs. keine PLEX 72 vs. 78%) und Mortalität im Krankenhaus (PLEX vs. keine PLEX: 16% vs. 7%), wobei diejenigen Patienten, die

PLEX erhielten, schwerer erkrankt waren (66% vs. 32% beatmet, 28% vs. 7% mit neu aufgetretener HD-Pflicht), so dass hier ein Bias zu Ungunsten der PLEX-Gruppe vorgelegen haben könnte.

Zudem gibt es unkontrollierte Daten, die höhere Überlebensraten nach PLEX bei schwerer alveolärer Hämorrhagie (AH) zeigen. So zeigen retrospektive Daten (einer „propensity matched“ Studie mit 59 AH-Patienten unter PLEX vs. 59 AH-Patienten ohne PLEX) von Uechi et al. (186) eine geringere Mortalität im Krankenhaus, sofern diese Patienten eine Plasmapherese erhielten (Mortalität im Krankenhaus jeglicher Ursache: 35,6% vs. 53,2%, $p=0,041$). Bezüglich der 30- und 60-Tages-Mortalität ergab sich keine signifikante Verbesserung durch die Plasmaseparationsbehandlung. In der multivariaten Regressionsanalyse erreichte die Reduktion der Mortalität unter PLEX zudem keine statistische Signifikanz (OR 0,41, 95% CI 0,17-1,00, $p=0,05$). Da diese Studie auf Daten aus einer administrativen Datenbank beruht, ist außerdem von einem hohen Bias-Risiko auszugehen.

Die Leitlinienkommission empfiehlt unter Berücksichtigung der Datenlage bei isolierter AH die standardmäßige additive PLEX-Behandlung nicht. Sofern in Einzelfällen eine PLEX bei AH durchgeführt wird, ist eine regionale Antikoagulation mit Citrat und die Verwendung von FFP als Ersatz in Betracht zu ziehen, um das Blutungsrisiko zu reduzieren.

6. Spezifische Empfehlungen: Remissionserhaltende Therapie bei GPA/MPA

6.1	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad A für RTX 0 für AZA/MTX	Zur Remissionserhaltung nach einer Remissionsinduktion mit RTX oder CYC soll RTX 500 mg alle 6 Monate i.v. angewendet werden. Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX) können als bevorzugte Alternative erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2 für RTX vs. AZA Level 2 für AZA vs. MTX	(110, 187-191)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

RTX soll nunmehr als Mittel der ersten Wahl zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA eingesetzt werden, was sich aus der Evidenz einer offenen RCT (MAINRITSAN-I-Studie) herleitet, die eine Überlegenheit von RTX (alle 6 Monate i.v.) gegenüber AZA zeigte (110, 187). Eine weitere offene RCT (RITAZAREM) bestätigt die Überlegenheit von RTX (1g i.v. alle 4 Monate) gegenüber AZA bei ausschließlich rezidierten GPA/MPA-Patienten nach einer Induktionstherapie mit RTX (175).

AZA oder MTX sollen eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für RTX bestehen. Anhand der offenen randomisiert-kontrollierten CYCAZAREM-Studie ist abzuleiten, dass eine konventionelle mittelpotente Immunsuppression mit AZA als remissionserhaltendes Medikament anstatt einer CYC-Therapie (nach einer Remissionsinduktion mit CYC) eingesetzt werden kann (188). Im Rahmen der open-label randomisiert-kontrollierten WEGENT-Studie konnte eine Gleichwertigkeit von AZA und MTX in Bezug auf Remissionserhaltung und Verträglichkeit nach Remissionsinduktion mit CYC nachgewiesen werden (189, 190). AZA und MTX dienten daher in der Prä-Biologika-Ära als Standardmedikamente in der Remissionserhaltung, sollten nun aber aufgrund der eindeutigen Überlegenheit und mittlerweile vorliegenden Langzeitdaten für RTX (192) nur noch in zweiter Linie eingesetzt werden. Eine direkte Vergleichsstudie von RTX und MTX zur Remissionserhaltung liegt nicht vor, eine Netzwerk-Meta-Analyse kommt aber zu dem Schluss, dass das Rezidivrisiko unter remissionserhaltender Therapie mit RTX niedriger ist als unter MTX, AZA oder MMF (191). RTX ist als kosteneffektiv anzusehen (193), zumal auch RTX-Biosimilars zur Remissionserhaltung eingesetzt werden können.

RTX-Dosierung und -Intervall im Rahmen der remissionserhaltenden Therapie

Im Rahmen der MAINRITSAN-I-Studie, die zur Zulassung von RTX als remissionserhaltendes Medikament (zusätzlich zur Zulassung für die Remissionsinduktion) führte, wurde nach einer Remissionsinduktion mit GC und i.v. CYC eine remissionserhaltende Therapie mit RTX 500 mg i.v. an Tag 0, 14 und dann alle 6 Monate über einen Zeitraum von 18 Monaten verabreicht (187). Diese Strategie war einer konventionellen AZA-Therapie über insgesamt 22 Monate in Bezug auf die Reduktion der Rate und Rezidiven und Major-Rezidiven zu Monat 28 überlegen. Die Langzeitauswertung dieser Studie über 60 Monate bestätigte diese Ergebnisse (110). Eine Posthoc-Analyse weist daraufhin, dass die zweite RTX-Infusion an Tag 14 ohne Verlust der Effektivität weggelassen werden kann (194).

Im Rahmen der open-label randomisiert-kontrollierten MAINRITSAN-II-Studie (115) wurde untersucht, ob eine „on-demand“ bzw. „tailored“-Strategie, die nur dann eine Anwendung von RTX 500 mg i.v. vorsah, sofern ein ANCA-Anstieg oder eine Serokonversion des ANCA (von negativ zu positiv) oder ein Anstieg der peripheren B-Zellen zu verzeichnen war, der einer regelmäßigen RTX-Therapie mit 500 mg i.v. alle 6 Monate im Hinblick auf die Reduktion der Rezidivrate (zu Monat 28) überlegen ist. Die Studie ergab keine Überlegenheit für die „tailored“-Strategie (14/81 entsprechend 17,3% Rezidive in der „tailored“-Gruppe vs. 8/81 entsprechend 9,9% Rezidive der „fixed“-Gruppe). Zu dieser Studie ist kritisch anzumerken, dass die erwartete Rezidivrate deutlich unter der beobachteten Rezidivrate lag, so dass diese Studie möglicherweise „unterpower“ ist. Nach dem Trend besteht eine numerisch niedrigere Rezidivrate in der „fixed“-Gruppe, so dass eine Gleichwertigkeit der „tailored“ Strategie nicht gesichert ist. In der RITAZAREM-Studie wurde ein Dosisprotokoll mit RTX 1g alle 4 Monate i.v. angewendet und war AZA überlegen (175); dieses Protokoll ist jedoch für die AAV nicht zugelassen. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher für die ersten 18 Monate die Anwendung einer remissionserhaltenden Therapie die zugelassene Dosis von 500 mg i.v. im regelmäßigen Abstand von 6 Monaten.

Weitere Medikamente als Mittel der Reserve

MMF war in einer offenen RCT (IMPROVE-Studie) (195) AZA hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens unterlegen und ist daher lediglich als Mittel der Reserve bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen von RTX, MTX und AZA anzusehen. Vorläufige Daten aus einer Posthoc-Analyse der IMPROVE-Studie zeigten zudem, dass die Rezidivrate bei MPO-ANCA-positiven Patienten in der AZA- und MMF-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich war, während die PR3-ANCA positiven Patienten eine höhere Rezidivrate unter MMF im Vergleich zu AZA aufwiesen. Bei PR3-ANCA positiven Patienten ist es daher sinnvoll, bei Anwendung einer konventionellen Therapie eher CYC-AZA als MMF einzusetzen; bei MPO-ANCA positiven Patienten scheint MMF im Falle einer Kontraindikation von AZA eine Option mit einer gleich guten Effektivität zu sein.

Leflunomid (LEF) stellt eine weitere Reserveoption zur Remissionserhaltung bei Patienten mit GPA dar. Eine offene RCT verglich die Effektivität von LEF vs. MTX in Bezug auf die Reduktion der Rezidivrate und wurde aufgrund einer höheren Rezidivrate in der MTX-Gruppe vorzeitig terminiert (196); hierzu ist anzumerken, dass die LEF-Dosis mit 30 mg/Tag hoch gewählt wurde, während die MTX-Dosen eher niedrig waren. Meta-Analysen ergaben keine signifikante Überlegenheit von LEF im Vergleich zu AZA oder MTX (191, 197).

Trimethoprim-Sulfomethoxazol (T/S, Cotrimoxazol) ist als obsolet anzusehen, da zwei Meta-Analysen keinen signifikanten Effekt auf die Reduktion der Rezidivrate bei GPA ergaben (131, 198).

Eine add-on Therapie mit Belimumab zusätzlich zu einer konventionellen remissionserhaltenden Strategie mit AZA ist nicht sinnvoll, da die doppelblinde, randomisiert-kontrollierte BREVAS-Studie keinen Hinweis darauf ergab, dass die Kombinationstherapie Belimumab/AZA der alleinigen AZA-Therapie überlegen ist (199).

Dauer der remissionserhaltenden Therapie

6.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad A für RTX und konventionelle Immunsuppressiva 0 für individ. Verkürzung/Verlängerung	Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie soll bei RTX in der Regel mindestens 36 Monate, bei konventionellen Immunsuppressiva in der Regel mindestens 48 Monate betragen. Eine Fortführung oder Verkürzung der remissionserhaltenden Therapie sind individuell zu entscheiden.	
Evidenzgrad Level 2 für RTX Level 2 für AZA	(115, 131, 192, 200-202)	

Level 3 für individ. Verkürzung/Verlängerung	
	Konsensstärke: Konsens (88%), Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)

Die Dauer einer remissionserhaltenden Therapie ist weder für konventionelle noch für Biologika-Strategien ausreichend evaluiert.

Hinsichtlich konventioneller immunsuppressiver Therapien ist festzustellen, dass sowohl die Intensität der remissionsinduzierenden und -erhaltenden Therapie als auch die Dauer der remissionserhaltenden Therapie für die Erhaltung der Remission bzw. die Verhinderung von Rezidiven eine Rolle spielt. Höhere kumulative CYC-Dosen reduzieren dabei die Rezidivrate (131). Hierzu liegen Langzeit-Daten aus mehreren RCTs der EUVAS und den entsprechenden Nachbeobachtungen aus diesen Studien vor, die aber formal nicht mehr die Qualität von RCTs aufweisen: die Langzeitdaten wurden oft nur durch die Auswertung von Fragebögen erhoben. So lag die Rezidivrate in der Langzeitauswertung der CYCLOPS-Studie (159) nach einer Remissionsinduktion mit einer oralen CYC-Dauertherapie gegenüber einer intravenösen CYC-Pulstherapie und einer anschließenden 18-monatigen remissionserhaltenden Therapie mit AZA im oralem CYC-Arm nach 80 Monaten bei 30%, im i.v.-CYC-Arm hingegen bei 55% ($p=0,029$). Auch in der NORAM-Studie lag die Rezidivrate im CYC-Arm (orale CYC-Therapie mit 2 mg/kg/Tag bis zur Remission, dann bis einschl. Monat 12 in reduzierter Dosis) im Vergleich zum MTX-Arm (orale MTX-Therapie mit 15-25 mg/Woche bis zur Remission, dann ab Monat 10 reduziert und nach 12 Monaten abgesetzt) mit ca. 68% Rezidiven nach 5 Jahren deutlich niedriger als im MTX-Arm mit ca. 80% Rezidiven ($p=0,056$) (172), wenngleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in der Langzeitauswertung der offenen randomisiert-kontrollierten CYCAZAREM-Studie (203), in der GPA/MPA-Patienten nach einer remissionsinduzierenden Therapie mit oralem CYC nach Eintritt in die Remission zunächst bis Monat 12 entweder CYC fortführten oder AZA erhielten und danach alle bis Monat 18 einer AZA-Therapie unterzogen wurden (danach Therapie nach „local practice“). Bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Rezidiv und Tod lag die HR für Azathioprin bei 1,59 (95% CI 1,00-2,54, $p=0,05$). Die Rezidiv-Inzidenz betrug in der AZA-Gruppe 1,25 (95% CI 0,86-1,82, $p=0,22$). Grundsätzlich waren die Rezidivraten in allen Studien und unter allen Studienmedikationen in der Langzeitauswertung eher hoch, was u.a. wahrscheinlich dadurch bedingt ist, dass nach 18 Monaten eine Fortführung der remissionserhaltenden Therapie nur nach „lokaler Praxis“ üblich war und damit für eine konsequente remissionserhaltende Therapie (mit konventioneller Immunsuppression) über Monat 18 hinaus spricht. Dies wird durch Ergebnisse aus der Langzeitauswertung der offenen randomisiert-kontrollierten WEGENT-Studie (AZA oder MTX über 12 Monate nach remissionsinduzierender Therapie mit i.v. CYC und GC) bestätigt, in der ein konsequentes Absetzen der remissionserhaltenden Therapie mit MTX oder AZA nach 12 Monaten zu steigenden Rezidivraten (in beiden Therapiearmen) führt (189).

Nach der qualitativ hochwertigsten offenen RCT (REMAIN), die speziell die Dauer einer remissionserhaltenden Therapie adressierte, ergaben sich höhere Rezidivraten für eine

remissionserhaltende Therapie mit AZA über 24 Monate im Vergleich zu 48 Monaten (Rezidivrate 63% vs. 22% für AZA über 24 bzw. 48 Monate, $p < 0,01$) (200). Die gepoolte Analyse aus verschiedenen EUVAS-Studien zur Langzeittherapie mit AZA ergab hingegen keinen Vorteil für eine AZA-Therapie über Monat 18 hinaus (204); einschränkend ist zu sagen, dass diese Langzeitdaten nicht mehr die Qualität von RCTs aufweisen, sondern retrospektiv erhoben wurden. Eine weitere kleine RCT (AZA-ANCA-Studie), in die GPA-/MPA-Patienten eingeschlossen wurden (168), die nach einer remissionsinduzierenden Therapie mit oralem CYC bei Eintritt in die Remission noch PR3-ANCA positiv waren und dann auf eine Standard-AZA-Therapie über 24 vs. einer extendierten AZA-Therapie über 48 Monate randomisiert wurden, ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens nach 48 Monaten (24 vs. 21 Patienten, $p = 0,4$).

Hingegen kam eine Meta-Analyse aus einem Cochrane Systematic Review, der REMAIN und die ANCA-AZA-Studie umfasste, zu dem Ergebnis, dass eine extendierte AZA-Therapie zu einer Risikoreduktion für Rezidive im Vergleich zur Standard-AZA-Therapie führt (RR 0,41, 95% CI 0,26-0,64) (131).

Zusammenfassend ist damit abzuleiten, dass eine remissionserhaltende Therapie mit einer konventionellen Immunsuppression, insbesondere wenn sie mit Azathioprin durchgeführt wird, für 48 Monate sinnvoll ist. Es ist anzumerken, dass für diese Empfehlung hinsichtlich anderer konventioneller Medikamente (MTX, MMF, LEF) keine Daten aus RCTs oder Meta-Analysen vorliegen, aber anzunehmen ist, dass die Studienergebnisse für AZA auf die anderen konventionellen Medikamente übertragbar sind.

Die Dauer einer remissionserhaltenden RTX-Therapie wurde in der offenen RCT MAINRITSAN-3 evaluiert (192). In dieser Studie wurde bei Patienten, die am Ende (zu Monat 28) der MAINRITSAN-2-Studie in Remission waren, eine remissionserhaltende Therapie mit RTX fortgeführt (500 mg RTX an Tag 0, dann 3 weitere Infusionen im Abstand von je 6 Monaten) oder keine Immunsuppression mehr durchgeführt. Der primäre Endpunkt des rezidivfreien Überlebens betrug nach 28 Monaten 96% in der RTX-Gruppe vs. 74% in der Gruppe, die keine Therapie mehr erhalten hatte ($p = 0,008$). Die Schwäche dieser Studie liegt in ihrem Einschlusskriterium (= alle Patienten, die am Ende der MAINRITSAN-2-Studie in Remission waren), was bedeutet, dass eine Vorselektion in Bezug auf in Remission befindliche Patienten getroffen wurde und außerdem sowohl Patienten einschloss, die regelmäßige RTX alle 6 Monate über 18 Monate erhalten haben, als auch Patienten, die nach Randomisierung in MAINRITSAN-2 RTX erhalten haben, aber dann nur on-demand therapiert wurden (starke Heterogenität): Für alle Patienten im „fixed“ Arm liegt eine 10-monatige Therapiepause zwischen Ende der RTX-Gabe in MAINRITSAN-2 und erster Gabe in MAINRITSAN-3. Für die „on-demand“-Patienten ist die Vortherapie variabel. Dennoch kann grundsätzlich festgestellt werden, dass eine Therapie über weitere 18 Monate effektiv in der Verhinderung von Rezidiven gegenüber einer Beendigung der Therapie ist. Die Leitlinienkommission empfiehlt daher im Falle einer remissionserhaltenden Strategie mit RTX in der Regel eine mindestens 36-monatige Therapie.

Unter einer Langzeit-RTX-Therapie ist das Risiko sekundärer Hypogammaglobulinämien und die damit verbundene mögliche Infektionsneigung zu beachten, wobei hierzu noch wenig Daten vorliegen. Thieu et al. zeigten anhand einer retrospektiven Kohorte, dass Hypoimmunglobulinämien spät und unter fortgesetzter RTX-Gabe auftreten (IgG < 5g/l im Median nach 22,5 Monaten unter fortgesetzter RTX-Gabe)(205).

Dosierung und Dauer der begleitenden GC-Therapie

Die Leitlinienkommission empfiehlt, die begleitende GC-Therapie nach dem „reduced-dose“ GC-Schema der PEXIVAS-Studie (152) bis auf 5 mg/Tag zu reduzieren. Grundsätzlich ist festzustellen, dass die erforderliche Dauer und Dosis einer niedrig-dosierten GC-Therapie nicht evaluiert ist. Eine fortgesetzte GC-Therapie reduziert das Rezidivrisiko. So ergab eine Meta-Analyse aus Beobachtungsstudien und RCTs (-allerdings ohne direkten Vergleich von unterschiedlichen GC-Protokollen-), dass eine Fortführung einer niedrig-dosierten GC-Therapie („non-zero target dose“) gegenüber einem Absetzen („zero target dose“) zu niedrigeren Rezidivraten führte (14% [95%CI 10-19%] vs. 43% [95%CI 33-53%]) (206). Allerdings ist eine fortgesetzte GC-Therapie mit einem höheren Risiko chronischer Organschäden assoziiert (207). Die niedrig-dosierte GC-Therapie während der Remission ist daher individuell anhand des Rezidivrisikos einerseits und dem Risiko für GC-induzierte Komorbiditäten abzuwägen. Ein regelmäßiges Screening in Bezug auf GC-induzierte Nebenwirkungen ist sinnvoll (208).

Bedeutung von Biomarkern in Bezug auf die Steuerung der remissionserhaltenden Therapie

Es gibt keine ausreichende Evidenz, um die Dauer der remissionserhaltenden Therapie anhand von Biomarkern zu steuern.

Daten aus Kohortenstudien (209) und eine retrospektive Analyse aus der RAVE-Studie (103) weisen drauf hin, dass ein (persistierend positiver) PR3-ANCA-Status und/oder ein PR3-ANCA Anstieg mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert sind. Eine neuere Meta-Analyse bestätigte diesen Befund (unabhängig vom Serotyp) (210). Zudem ist ein negativer ANCA-Status zum Zeitpunkt der Therapieumstellung von einer remissionsinduzierenden auf eine remissionserhaltende Therapie mit einem reduzierten Risiko für ein Rezidiv assoziiert (107). Für einen persistierend negativen MPO-ANCA (nach Induktion) konnte eine niedrige Rezidivrate sogar unter fehlender remissionserhaltender Therapie gezeigt werden (201, 202). Es kann daher sinnvoll sein, bei initial MPO-ANCA positiven Patienten, die nach Remissionsinduktion persistierend negativ sind, die remissionserhaltende Therapie zu verkürzen oder auf eine remissionserhaltende Therapie unter engmaschiger Kontrolle zu verzichten. Hinweise für eine genaue Therapiesteuerung können aus diesen Daten nicht abgeleitet werden.

Die Gabe von Rituximab (als remissionserhaltende Therapie) in Abhängigkeit von Änderungen des ANCA-Status (Serokonversion von negativ zu positiv oder ANCA-Anstieg) und/oder B-Zellstatus (Wiederkehr der B-Zellen im peripheren Blut) induzierten in der MAINRITSAN-II-Studie eine numerisch höhere Rezidivrate im Vergleich zur regelmäßigen Gabe von RTX alle 6

Monate, wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant, aber die Studie möglicherweise auch nicht ausreichend gepowert war (siehe oben) (115). Zum jetzigen Zeitpunkt kann daher keine generelle Empfehlung zur Steuerung der remissionserhaltenden Therapie anhand dieser Biomarker abgegeben werden; sie könnte vor dem Hintergrund der Gefahr einer Hypoimmunglobulinämie unter repetitiver RTX-Gabe insbesondere nach einer initialen 18-monatigen remissionserhaltenden Therapie mit RTX im 6-monatigen Abstand (nach MAINRITSAN-1) aber möglicherweise sinnvoll sein.

7. Spezifische Empfehlungen: Therapie der rezidivierenden und refraktären GPA/MPA

7.1 Rezidivtherapie GPA/MPA

7.1	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Die Remissionsinduktion des Rezidivs soll in der Regel in Analogie zur Induktion bei Ersterkrankung erfolgen, sowie unter Berücksichtigung der individuellen Patientenhistorie. Bei einem Rezidiv soll RTX bevorzugt eingesetzt werden. I	
Evidenzgrad Level 3 für allg. Empf. Level 2 für RTX vs. CYC	(128, 131)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltungen 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Die Therapiefindung bei Rezidiv ist unter Berücksichtigung der bereits dargelegten Datenlage, der Schwere des Rezidivs (organbedrohend vs. nicht-organbedrohend) und der individuellen Patientenhistorie (aktuelle Therapie bei Rezidiv, Vorthapien mit/ohne Ansprechen, ev. PR3-ANCA-Status) zu treffen.

Ist ein Rezidiv unter einer bestimmten remissionserhaltenden Therapie aufgetreten, so kann nach einer erneuten Remissionsinduktion (siehe folgender Abschnitt) der Wechsel auf eine andere remissionserhaltende Therapie sinnvoll sein, ohne dass diese Aussage durch RCTs belegt ist. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass PR3-ANCA positive Patienten sowohl nach Remissionsinduktion mit MMF als auch unter einer remissionserhaltenden Therapie mit MMF (nach CYC-Induktion) höhere Rezidivraten aufweisen als unter AZA (165, 195) (siehe Kapitel 5). MMF ist daher als remissionserhaltendes Medikament bei PR3-ANCA-positiven Patienten eher zu vermeiden, sofern es Alternativen gibt. Bei Patienten mit einem Rezidiv, das unter Streckung der Infusionsintervalle (auf > 6 Monate) von RTX aufgetreten ist, ist nach erneuter Remissionsinduktion eine Verkürzung der Dosisintervalle auf 6 Monate sinnvoll (keine Evidenz aus RCTs).

Bei einem organbedrohenden Rezidiv zeigte die Subgruppenanalyse der RAVE-Studie höhere Remissionsraten bei Anwendung von RTX gegenüber CYC nach 6 und 12 Monaten so dass RTX in der Rezidivtherapie in dieser Situation zu bevorzugen ist (128, 129). Sollte hingegen ein Patient ein Rezidiv unter RTX-Therapie entwickeln, ist eine Umstellung auf CYC sinnvoll, ohne dass diese Aussage durch RCTs belegt ist.

Die Glucocorticoiddosierung, die Erwägung einer additiven Avacopan- und PLEX-Therapie orientiert sich ebenfalls an den Empfehlungen aus Abschnitt 4, da sowohl in der Zulassungsstudie von Avacopan (ADVOCATE) als auch in den PLEX-Studien (insbesondere

in der PEXIVAS-Studie, die auch maßgeblich für die aktuelle GC-Dosierung bei Remissionsinduktion ist) sowohl neu diagnostizierte und rezidierte Patienten eingeschlossen wurden (152, 153).

Im Falle eines nicht-organbedrohenden Rezidivs ist in Analogie zur Remissionsinduktion bei neu erkrankten Patienten eine GC-Therapie nach den oben empfohlenen Reduktionsschemata sinnvoll, in der Regel nach dem der PEXIVAS-Studie zusätzlich zu einer Intensivierung der weiteren immunsuppressiven Therapie (siehe nächster Absatz). Eine alleinige Dosissteigerung von GC wird von der Leitlinienkommission als nicht sinnvoll erachtet, da nach Analyse von Patienten der RAVE-Studie, die nur mittels einer Erhöhung der GC-Dosis bei nicht organbedrohendem Rezidiv, behandelt wurden, nach initialer Besserung die Mehrzahl der Patienten in der Folge erneut ein Rezidiv erlitten, bei einem substanziellen Anteil mit schwerer Organbeteiligung (211). Möglicherweise können allerdings GC-Dosen bei nicht-organbedrohender Situation zukünftig niedriger gewählt werden, wobei hierzu nur eine erste Studie bei neu diagnostizierten GPA/MPA-Patienten vorliegt (173).

Bei Patienten, die sich unter einer remissionserhaltenden Therapie mit einem konventionellen Medikament wie AZA oder MTX befinden, kann eine Dosissteigerung des Medikaments – sofern möglich – zielführend sein, auch wenn dieses Vorgehen ebenfalls nicht durch RCTs belegt ist. Generell ist (z. B. bei Patienten mit Rezidiv nach Absetzen der Immunsuppression) – in Analogie zu neu diagnostizierten Patienten- eine Remissionsinduktion mit RTX, MTX oder MMF (Alternativmedikament) sinnvoll, wobei wie im Kapitel dargelegt, RCTs zu MTX und MMF nur für neu diagnostizierte Patienten vorliegen und die Effektivität von RTX in der nicht-organbedrohenden Situation zwar angenommen werden kann, aber formal nicht durch separate RCTs mit diesem Patientenklintel belegt ist (165) (171).

7.2 Therapie der refraktären GPA/MPA

7.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit refraktärer AAV sollten grundsätzlich an einem oder in enger Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung der AAV erfahrenen Zentrum behandelt werden.</p> <p>Die Behandlung der refraktären GPA/MPA sollte in Abhängigkeit der bisher durchgeführten Therapien und der individuellen Komorbiditäten des Patienten erfolgen.</p> <p>Bei primär Cyclophosphamid-refraktärer Erkrankung sollte Rituximab eingesetzt werden.</p> <p>Bei primär Rituximab-refraktärer Erkrankung sollte Cyclophosphamid eingesetzt werden.</p>	
Evidenzgrad Level 3 für Wechsel CYC-RTX und vice versa; sonst	(212-218)	

Level 5	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 22/25, Enthaltungen 3/25, Gegenstimmen 0/25)

Abhängig von Therapieprotokoll und Komedikation erreichen nach RCT-Daten in bis zu >30% der Patienten keine Remission (128, 130, 152-154). Zur Therapie der refraktären Situation liegen fast keine Daten aus kontrollierten Studien vor, sodass die Behandlung durch Erfahrungswissen bestimmt wird; es gibt lediglich eine Placebo-kontrollierte Studie mit intravenösen Immunglobulinen. Ein einheitliches Vorgehen ist aufgrund der begrenzt verfügbaren Literatur (Tab. 4) mit meist niedrigem Evidenzniveau nicht zu empfehlen.

Bei der Wahl der Zweitlinientherapie ist die Vortherapie zu berücksichtigen. Die meisten Fallserien und größten Fallzahlen liegen zur CYC-refraktären Situation vor (212-216, 219-227). Es ist sinnvoll, die CYC-refraktäre Erkrankung danach mit RTX zu behandeln und umgekehrt, auch wenn diese Empfehlung nicht durch RCTs, sondern ebenfalls nur durch Fallserien bzw. Fallkontrollstudien belegt ist: Eine retrospektive Fallkontrollstudie an GPA-Patienten (n=51) aus Frankreich unterstützt dieses Vorgehen und ergab hohe Ansprech- bzw. Remissionsraten bei einer Therapieumstellung von CYC auf RTX und umgekehrt (217).

Daten einer prospektiven Studie an 20 auf i.v.-CYC refraktären Patienten zeigen ein Ansprechen bei 75% nach Umstellung von der CYC-Bolustherapie auf eine orale CYC-Dauertherapie (218), sodass auch diese Option erwogen werden kann. Die einzige placebo-kontrollierte Studie zur refraktären GPA/MPA (n=34 Patienten) ohne aktive RPGN oder AH liegt zu i.v.-Immunglobulinen (IVIG) vor (228). Die Studie erbrachte signifikant höhere Ansprech-/Remissionsraten unter einem Kurs IVIG mit 2g i.v. im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht über 3 Monate hinaus anhielten. Eine Metaanalyse verweist auf den schnellen Wirkeintritt von IVIG, empfiehlt allerdings weitere Studien zur genauen Definition von Indikation und Wirksamkeit von IVIG bei AAV (229). IVIG sind zusammenfassend nicht als Konzept für die Induktion einer anhaltenden Remission sinnvoll, sondern können im Einzelfall zur kurzfristigen Reduktion der Krankheitsaktivität, insbesondere bei gleichzeitig vorliegenden Infektionen effektiv sein. Zudem besteht für die Indikation GPA/MPA keine Zulassung dieser Option.

Folgende weitere Behandlungsoptionen wurden in einer RCT sowie in Fallserien bei refraktären AAV als effektiv beschrieben:

In einer prospektiven randomisierten (30 vs. 60 mg Alemtuzumab Monat 0 und 6) open-label Studie an 12 Patienten mit refraktärer AAV induzierte Alemtuzumab eine partielle oder komplette Remission in 75% nach 6 Monaten und 42% nach 12 Monaten (230).

Alternativen mit schwächerer Datenlage oder eher ungünstigerem Nebenwirkungsprofil sind Anti-Thymozytenglobulin (ATG) (231), Deoxyspergualin (232-234), MMF (235-237), Infliximab (238-242), Obinutuzumab (243), Daratumumab (244), Imlifidase (245), Avacopan (246) und die Plasmaseparation (247) (bei GPA/MPA).

Protokoll	Bei Vortherapie mit	Dosis	Evidenzgrad Level of Evidence (Oxford 2011)	Quelle
Rituximab (RTX)	MTX, CYC	375 mg/m ² Woche 0, 1, 2, 3 oder 1 g zu Woche 0, 2	3	(212-216)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)	CYC	0,4 g/kg KG/Tag i. v. für 5 Tage	2	(228)
Cyclophosphamid (Fauci)	CYC i. v., MTX, RTX	2mg/kg/Tag p. o.	4	(218)
Infliximab	CYC	3–5mg/kg KG i.v. Woche 0, 2, 4, dann alle 4 Wochen	3	(238, 239) (240-242)
Anti-Thymozytenglobulin	CYC	initial 2,5 mg/kg KG i.v., dann adjustiert an Lymphozytenzahl	4	(231)
Mycophenolat-Mofetil (MMF)	CYC	2–3 g/Tag p.o.	3	(235-237)
Alemtuzumab	CYC	4, 10, 40, 40 und 40 mg i.v. (insgesamt 134 mg) an aufeinanderfolgenden Tagen	3	(230, 248)
PLEX	Diverse	variabel	4	(247)
Leflunomid (LEF)	CYC, RTX	10-30 mg /Tag p.o.	3	(249, 250)
Obinutuzumab	CYC, RTX, PLEX	Tag 1: 100 mg, Tag 2: 900 mg, Tag 14: 1000 mg i.v.	4	(243)
Daratumumab	CYC, RTX	4x 1800 mg s.c.	4	(244)
Imlifidase	CYC, RTX, Plex	1x 0.25 mg/kg KG i.v.	4	(245)

Tabelle 14. Übersicht und Evidenz therapeutischer Optionen bei refraktärer GPA/MPA.

8. Spezifische Empfehlungen: Remissionsinduktion bei EGPA

Eine gegenüber der 2017 für die S1-Leitlinie etwas bessere Datenlage zur EGPA sowie die klinisch und therapeutisch größeren Unterschiede zwischen EGPA einerseits und MPA/GPA andererseits machen, anders als in der 2017 S1-Leitlinie separate Empfehlungen sinnvoll. Klinische Daten legen nahe, dass es distinkte Subtypen der EGPA gibt (41, 44), wobei insbesondere eine mehr durch vaskulitische Manifestationen geprägte Form von einer überwiegend durch eosinophile Infiltrate von Organen gekennzeichneten Form abzugrenzen ist. Diese Unterscheidung spiegelt sich auch in einem differenten genetischen Hintergrund wider (251). Demnach gibt es bereits Überlegungen, diese Subtypen auch differenziert zu behandeln und es ist wahrscheinlich, dass zukünftige Empfehlungen dem Rechnung tragen. Aktuell besteht aber keine ausreichende Datenlage, um eine solche Unterscheidung zu rechtfertigen. Auch weisen aktuellere Analysen darauf hin, dass die o.g. Unterteilung unterkomplex ist und keine ausreichende Gruppierung erlaubt (252). Demnach gelten die folgenden Empfehlungen für alle EGPA-Patienten gleichermaßen. Eine Unterscheidung nach Subtyp, ANCA-Status oder Genetik erfolgt hier nicht.

8.1	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad A für CYC 0 für RTX B bzgl. Plasmaaustausch	Zur Remissionsinduktion bei organ- oder lebensbedrohlicher EGPA, sowohl bei Erstmanifestation als auch bei Rezidiv, soll eine Kombinationstherapie aus hochdosierten GC und CYC erfolgen. RTX kann als Alternative zu CYC erwogen werden. Ein zusätzlicher Plasmaaustausch sollte nicht erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	(253)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltung 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Durch Kohortenanalysen, besonders die zur Etablierung des prognostischen „Five Factor Scores“ (FFS), konnten Organmanifestationen identifiziert werden, die mit einer ungünstigen Prognose bei AAV assoziiert sind (18). Dies sind eine symptomatische Herzbeteiligung, eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und eine Niereninsuffizienz. Darüber hinaus ist auch ein Alter >65 Jahre mit einer höheren Mortalität assoziiert. Seit Einführung der CYC-Therapie wurden in Analogie zu den anderen AAV auch EGPA-Patienten mit diesen Manifestationen in der Regel ebenfalls mit CYC, zusätzlich zur hochdosierten GC-Therapie behandelt, auch wenn isoliert für die EGPA betrachtet nur eine kardiale Beteiligung signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (4, 18, 254). Kontrollierte Studien, die einen Vorteil dieser Kombination gegenüber einer alleinigen GC-Therapie zeigen würden, liegen nicht vor.

Bezüglich der Herzbeteiligung weist eine aktuelle Kohortenstudie darauf hin, dass eine optimale zentrumsbasierte Behandlung zu deutlich besseren Ergebnissen führt. In dieser Kohorte verstarb in der 10-jährigen Beobachtungszeit keiner der 27 Patienten (Gesamtkohorte 127 Patienten) an Folgen der Herzbeteiligung (24).

Es besteht allerdings Expertenkonsens, dokumentiert in den bisherigen Leitlinien, dass eine alleinige GC-Therapie bei dieser Patientengruppe nicht vertretbar wäre (255). Demnach wird eine CYC-Indikation auch bei weiteren Organmanifestationen gesehen, die nicht mit einer Lebensverkürzung, wohl aber mit gravierenden Einbußen der Lebensqualität verbunden sind. Als solche werden insbesondere die häufige Beteiligung des peripheren Nervensystems und die sehr seltene Beteiligung des zentralen Nervensystems angesehen. Somit ändert sich die Empfehlung nicht zu der 2017 S1-Leitlinie (132). Wie bei den anderen AAV wird der i.v. CYC-Bolustherapie wegen des besseren Sicherheitsprofils der Vorzug gegenüber einer oralen CYC-Therapie gegeben, wobei auch hierzu für die EGPA mit FFS>0 keine ausreichenden Daten vorliegen. Eine kleine französische Studie bei Patienten mit einem FFS=0 konnte keinen Vorteil von oralem CYC gegenüber einer Bolustherapie bezüglich Remissions- und Rezidivraten nachweisen. Unter oralem CYC war die Toxizität aber höher. Die Fallzahl der Studie war für eine definitive Aussage allerdings zu klein (256). Bezüglich der Dauer der CYC-Bolustherapie ergab eine weitere randomisierte französische Studie, die bei Patienten mit ungünstiger Prognose (FFS>0) den Einsatz von 6 vs. 12 CYC-Boli (in 4 wöchentlichen Abständen) verglich, lediglich bezüglich nicht-gravierender Rezidive einen Vorteil für die intensivere Therapie, nicht jedoch bezüglich der Remissionsrate oder der Rate schwerwiegender Rezidive (253). Daher hat sich der Einsatz von zunächst 6 Boli in Analogie zur Cyclops-Studie durchgesetzt (130). Die Dosierung der CYC-Boli wurde mit 15mg/kg KG gewählt, wobei Dosisanpassungen bei reduzierter Nierenfunktion oder im Verlauf bei Nebenwirkungen, speziell bei Neutropenie erfolgen sollten und die maximale Einzeldosis auf 1,2g begrenzt ist. Andere Studien, speziell die älteren EGPA-Studien der französischen Vaskulitis Studiengruppe, setzten 0,6g / qm KÖF ein, was in den meisten Fällen zu vergleichbaren Dosierungen führt (256-258). Sofern keine refraktäre Situation vorliegt, wird in der Regel nach 6 Boli auf eine remissionserhaltende Therapie umgestellt.

Nach einer französischen RCT, die 108 Vaskulitispatienten einschloss, davon allerdings lediglich 14 mit EGPA (8 im experimentellen dosisreduzierten Arm, davon 4 mit einem FFS=0), kann bei über 65-jährigen Patienten eine reduzierte CYC-Dosis (0,5g /m² KOF vs. 0,6g/m² KOF) und eine schnelle GC-Reduktion (Beendigung der GC nach 9 vs. 26 Monaten) ohne Verschlechterung der Remissionsraten, aber mit Verminderung der Toxizität eingesetzt werden (259).

Zu Rituximab als Alternative liegen, anders als bei den anderen AAV, bisher noch keine voll publizierten Daten aus einer RCT vor. Nach Fallserien, die überwiegend Patienten mit refraktären Situationen, z.T. aber auch Primärtherapien beschreiben (260-262), kann RTX eine Alternative zu CYC darstellen und kann daher als Alternative (off-label) bei bestehender CYC-Kontraindikation oder bei Ablehnung einer CYC-Therapie durch Patienten, z.B. bei Wunsch nach Fertilitätsershalt, erwogen werden. Die Analyse einer größeren Kohorte (262) legt dabei

nahe, dass ANCA-positive Patienten unter RTX schneller eine Remission erreichen als ANCA-negative. Auch waren die Remissionsraten, wie bereits in einer anderen Kohorte beschrieben (260) etwas höher als in der ANCA-negativen Gruppe (29,2 % vs. 13,2%). Ob sich diese Differenzierung in RCTs bestätigen lässt, bleibt abzuwarten. Eine unmittelbare Handlungsempfehlung lässt sich hieraus derzeit noch nicht ableiten.

Im Gegensatz zu GPA und MPA liegen für die EGPA keine Studien vor, die unterschiedliche Protokolle zur GC-Dosisreduktion verglichen haben. In Ermangelung von Daten zur Unterstützung einer evidenzbasierten Empfehlung zur GC-Reduktion können die Empfehlungen für die GPA und MPA (s.o.) als Orientierung verwendet werden. Asthma und HNO-Exazerbationen erhöhen jedoch den GC-Bedarf bei Patienten mit EGPA, was zu einem verlängerten Ausschleichen führen kann (263). Daher wird ein interdisziplinäres Management unter Einbeziehung von Pneumologen und/oder HNO-Ärzten angestrebt, um die Behandlung (einschließlich topischer Wirkstoffe) des Asthmas sowie der Polyposis nasi und Sinusitis zu optimieren. Mepolizumab ist in der Zulassung CRSwNP eine systemische GC-sparende Alternative. Die meisten Protokolle sehen eine initiale GC-Dosis von 1 mg/kg KG, ggf. ergänzt um eine initiale Bolustherapie (z.B. 15 mg/kg KG i.v. für 3 Tage) vor. Als Reduktionsziel kann, der EULAR-Definition der Remission entsprechend, 7,5mg Prednisolonäquivalent / Tag nach 3 Monaten angesehen werden. Wegen der unter dieser Dosierung noch immer zu erwartenden relevanten unerwünschten GC-Wirkungen kann alternativ und analog zur PEXIVAS-Studie auch eine Zieldosis von 5mg/d nach 3 Monaten genannt werden. Dies wird erfahrungsgemäß eher bei Patienten mit im Vordergrund stehenden vaskulitischen Manifestationen zu erreichen sein, als bei stärker durch eosinophile Infiltrate gekennzeichneten Verläufen.

Mehrere Studien untersuchten den additiven Einsatz eines Plasmaaustausches bei EGPA. Hierbei konnte durchgehend kein Nutzen nachgewiesen werden, so dass ein Plasmaaustausch bei EGPA nicht empfohlen wird (258, 264).

8.2	Empfehlung	Neu Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Zur Remissionsinduktion bei neu aufgetretener nicht organ- oder lebensbedrohlicher EGPA soll eine Therapie mit GC erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	(257, 265)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltung 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Ein gutes Ansprechen von Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche EGPA auf eine GC-Monotherapie wurde in mehreren Studien nachgewiesen, wobei Vergleiche der Dosierung oder auch gegen Placebo oder andere Substanzen nicht vorliegen. Unter GC-Monotherapie erreichen 80-90% der Patienten eine Remission (257, 265). Anzumerken ist, dass die zumeist älteren Studien z.T. andere und uneinheitliche Remissionsdefinitionen zugrunde legten, die in der Regel keine Angabe zur GC-Dosis beinhalten. So war das Reduktionsziel bei Puechal et al. (265) beispielsweise 0,25 mg/kg KG nach 3 Monaten, also deutlich über der aktuellen Remissionsdefinition der EULAR. Demnach ist davon auszugehen, dass die aktuellen „real life“ Remissionsraten niedriger sind.

In einer RCT, die auch 51 EGPA-Patienten einschloss, wurde der potentielle Nutzen einer Medikation mit Azathioprin additiv zu GC überprüft. Dabei ergab sich kein Vorteil bezüglich Remissions- oder Rezidivraten (265). Darüber hinaus liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor, die den initialen Einsatz einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unterstützen würden.

Unter einer GC-Monotherapie ist mit vergleichsweise hohen Rezidivraten zu rechnen: in der Studie von Ribi et al. erfolgte zunächst eine GC-Monotherapie. 93% der Patienten erreichten eine Remission. 35% hiervon erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraums (24 Monate) ein Rezidiv (266). Bei Puechal et al. erreichten 84% der Patienten (gemischtes Vaskulitiskollektiv) eine Remission. Rezidive traten nach GC-Monotherapie bei 34% der Patienten innerhalb von 24 Monaten auf (265). In beiden Studien gingen die Rezidive nur sehr selten über die initialen Manifestationen hinaus und waren in der Regel nicht mit einem Anstieg des FFS verbunden. Aus diesem Grund erscheint auch weiterhin eine initiale GC-Monotherapie für Patienten ohne gravierende Organbeteiligung und mit günstiger Prognose sinnvoll.

Zur konkreten Dosierung liegen keine vergleichenden Daten vor. Üblich ist der Einsatz von initial 1 mg/kg KG Prednisolon (max. 80mg/d) und ein erstes Reduktionsziel mit dem Erreichen von 5mg/d nach 3 Monaten, analog der aktuellen EULAR-Empfehlung zur AAV (11). Als Minimalziel sollte eine Dosis von 7,5mg/d der EULAR-Definition aus 2007 einer Remission entsprechend angestrebt werden (12).

8.3	Empfehlung	Neu Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Zur Remissionsinduktion bei Rezidiv mit nicht organ- oder lebensbedrohlicher EGPA soll eine Therapie mit GC und Mepolizumab erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	(267)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltung 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Nach Remissionsinduktion mit einer GC-Monotherapie bei Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestation kommt es in 30 -50 % der Fälle zu Rezidiven innerhalb von zwei Jahren. Die erste kontrollierte Studie zum Einsatz eines Biologikums bei EGPA (MIRRA-Trial (267), eine multizentrische RCT, schloss keine neu erkrankten Patienten, sondern ausschließlich Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Verlauf ein (72% mit Rezidiv). Etwa 60% der eingeschlossenen Patienten wiesen zu Beginn der Studie keine Krankheitsaktivität auf, waren aber wegen definitionsgemäß zu hoher GC-Dosis nicht formal in Remission. MIRRA zeigte, dass durch den Einsatz des Interleukin-5 Antikörpers Mepolizumab zusätzlich zur Standardtherapie ein erheblich größerer Anteil der Patienten für mehr als 24 Wochen im Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in einer Remission waren, als unter der geeigneten Vergleichstherapie (28% vs. 3%). Zu Woche 36 und 48 der Studien befanden sich 32% vs. 3% der Patienten unter Mepolizumab in Remission. Es ist darauf hinzuweisen, dass hier eine gegenüber der EULAR-Definition aus 2007 abweichende und strengere Definition der Remission verwendet wurde, die eine maximale Prednisolondosis von 4mg/Tag beinhaltete. Bei Zugrundelegen der üblicheren EULAR-Definition waren 41% vs. 10% der Patienten unter Mepolizumab zu Woche 36 und 48 in Remission. Somit ist eine remissionsinduzierende Wirkung klar belegt, auch wenn anders als in vergleichbaren AAV-Studien das einmalige Erreichen einer Remission kein primärer Endpunkt bei MIRRA war und sich diese Daten auch nicht unmittelbar der publizierten Studie entnehmen lassen. Die Auswahl der Endpunkte war im Unterschied zu den anderen AAV den wesentlich häufiger durch Rezidive gekennzeichneten Verläufen der EGPA geschuldet.

Im Rahmen einer Posthoc-Analyse der MIRRA-Studie konnten zusätzliche klinische Nutzen belegt werden (268).

In MIRRA waren 47% der eingeschlossenen Patienten mit einer GC-Monotherapie behandelt. Als weiterer wesentlicher Effekt konnte eine Reduktion des GC-Bedarfes gezeigt werden. Da bei der Mehrzahl der Patienten der hohe GC-Bedarf und nur in zweiter Linie eine anhaltende Krankheitsaktivität Grund des Nicht-Ereichens einer Remission war, ist in der GC-Einsparung ein wesentlicher Mechanismus zur Remissionsinduktion zu sehen. Die zur Therapie der EGPA zugelassene Mepolizumab-Dosis beträgt 300 mg alle 4 Wochen s.c., wie in MIRRA eingesetzt. Bei Patienten mit im Vordergrund stehendem Asthma und fehlenden oder nur geringen extrapulmonalen Manifestationen wurden in offenen Studien auch Dosierungen von 100 mg alle 4 Wochen als wirksam beschrieben (263).

Zu alternativen Medikamenten, wie Methotrexat und Mycophenolat, liegen keine aussagekräftigen Daten aus RCTs vor. Kohortenstudien legen eine remissionsinduzierende Wirkung konventioneller Immunsuppressiva und von Rituximab nahe (4, 269, 270).

9. Spezifische Empfehlungen: Remissionserhaltung bei EGPA

9.1	Empfehlung	Neu Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Nach Remissionsinduktion mit Mepolizumab soll eine Erhaltungstherapie mit Mepolizumab erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	(267)	
	Konsensstärke: Konsens (88%, Zustimmung 23/26, Enthaltung 3/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

In Ergänzung zu den oben dargestellten Aspekten ergab MIRRA (267), dass die jährliche Rate schwerer Rezidive im Mepolizumab-Arm um 44 % und damit hochsignifikant niedriger als im Kontrollarm war. Eine weitere Analyse der MIRRA-Studie konnte einen klinischen Nutzen unter Mepolizumab in 78% vs. 32% in der Placebogruppe nachweisen. Klinischer Nutzen war definiert als 1. Erreichen einer Remission zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie, 2. eine mindestens 50%ige Reduktion der GC-Dosis in den Wochen 48-52 verglichen zur Ausgangsdosis oder 3. Rezidivfreiheit im Studienverlauf (267).

Da in dieser Patientengruppe die Wirksamkeit von Mepolizumab bereits durch die erfolgreiche Remissionsinduktion nachgewiesen ist, ergibt ein Wechsel des Therapieprinzips zugunsten anderer konventioneller Immunsuppressiva keinen Sinn, sofern Mepolizumab ausreichend gut vertragen wird. Die zugelassene Dosis beträgt erneut 300mg s.c. 4-wöchentlich. RCTs zur Dosisreduktion nach Erreichen einer Remission nach Induktion liegen nicht vor. Eine Dosisreduktion oder auch Intervallstreckung muss demnach im Einzelfall festgelegt werden.

Für die Remissionserhaltung mit konventionellen Immunsuppressiva bei Patienten mit FFS=0 liegen keine Daten aus RCTs vor. Erneut können nur die o.g. retrospektiven Analysen als Evidenz angeführt werden (4, 269, 270).

Studien zur Dauer der immunsuppressiven Therapie liegen für die EGPA im Gegensatz zur MPA und GPA nicht vor, so dass die Therapiedauer vom individuellen Profil und Krankheitsverlauf des Patienten abhängig gemacht werden muss. Patienten mit rezidivierenden Asthmaexazerbationen oder polypöser Rhinosinusitis trotz Leitlinienkonformer inhalativer/lokaler Therapie bereits vor Erstmanifestation profitieren wahrscheinlich von der längerfristig fortgeführten Therapie mit Mepolizumab. Unter fortgesetzter Mepolizumabtherapie sollte eine möglichst niedrige Dosis oraler GC angestrebt werden, wobei ein komplettes Ausschleichen der oralen GC bei Patienten mit EGPA bereits langjähriger GC-Abhängigkeit (aufgrund des Asthmas) nicht immer gelingt.

9.2	Empfehlung	Modifiziert Stand (2023)
Empfehlungsgrad B	Nach Remissionsinduktion mit CYC oder RTX sollte eine Erhaltungstherapie mit Mepolizumab, MTX, RTX oder AZA erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2 für CYC-MTX und Mepo Level 3 für alles andere	(267, 271)	
	Konsensstärke: Konsens (85%, Zustimmung 22/26, Enthaltung 4/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Die MIRRA-Studie schloss Patienten mit aktiven schwerwiegenden Organbeteiligungen aus. Dennoch hatte ein erheblicher Anteil der Patienten im Vorfeld der Studie solche Manifestationen (u.a. 15% Kardiomyopathie, Neuropathie 41%). In dieser Population bestand die EGPA im Durchschnitt seit etwa 5 Jahren. In dieser Zeit hatten 77% der Patienten immunsuppressive Therapien erhalten. Demnach bildet die MIRRA-Population auch Patienten mit einem initialen FFS>0 oder einer Neuropathie ab (267) (235). Darüber hinaus liegen zu Mepolizumab unkontrollierte Daten aus Fallserien, speziell auch zur Sequenz RTX – Mepolizumab vor (261, 263).

Maritati et al. (271) verglichen in einer randomisierten Studie einen Remissionserhalt mit CYC vs. MTX bei Patienten mit AAV. Es waren hierbei auch 30 EGPA-Patienten eingeschlossen. Diese hatten entweder einen FFS>0 oder eine Neuropathie. Vorangegangen war bei allen Patienten eine Remissionsinduktion mit CYC-Boli. Die Erhaltungstherapie mit CYC wurde mit 1,5mg / kg KG pro Tag oral oder mit MTX (initial 15mg/Woche, Dosissteigerung bis maximal auf 20 mg/Woche) durchgeführt. Die Rezidivraten nach 12 und nach 24 Monaten waren nicht signifikant unterschiedlich. Wegen der geringeren Toxizität wäre demnach MTX gegenüber CYC der Vorzug zu geben. Weitere Evidenz für MTX lässt sich erneut nur aus Kohortenstudien ableiten (4, 269, 270).

Kontrollierte Daten zu einer Erhaltungstherapie mit RTX liegen derzeit nicht vor. Emmi et al. (272) konnten in einer retrospektiven Analyse mit kleiner Fallzahl eine gute remissionserhaltende Wirkung von regelmäßigen RTX-Applikationen (500 mg alle 6 Monate) als Erhaltungstherapie analog zur MAINRITSAN-Studie (187) nach vorangegangener RTX-Induktion nachweisen. Patienten, die durch RTX eine Remission erreichten, aber keine planmäßige Erhaltungstherapie erhielten, wiesen hingegen nach ca. 6 Monaten hohe Rezidivraten auf (5/15 = 33% nach 6 Monaten (272)). Bei der bislang sehr begrenzten Datenlage lässt sich eine Aussage, wie lange eine RTX-Erhaltungstherapie vorteilhaft ist, nicht treffen.

Zu AZA liegen kontrollierte Daten primär für die Remissionsinduktion bei FFS=0 vor (265). In dieser gemischten Studie (51 EGPA, 25 MPA, 19 PAN) Studie erreichten 25/25 der EGPA-Patienten unter GC+AZA und 25/26 unter GC+ Placebo eine Remission. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten (in den ersten 12 Monaten AZA oder Placebo) erlitten 12/25 unter AZA und 10/24 unter Placebo ein Rezidiv. Somit konnte diese allerdings sehr kleine Studie mit gemischtem Kollektiv keinen Nutzen einer additiven AZA-Therapie im Vergleich zu einer GC-Monotherapie für die Remissionsinduktion und den Remissionserhalt nachweisen. AZA wurde allerdings in mehreren Kohortenbeschreibungen als Erhaltungstherapie genannt, so dass, auch wegen der kleinen Fallzahl in der genannten Studie und des begrenzten zeitlichen Einsatzes bei gleichzeitiger GC-Applikation, der Stellenwert von AZA letztlich - ähnlich wie für weitere mittelpotente Immunsuppressiva - ungeklärt ist.

Studien, die über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie bei Patienten mit EGPA informieren liegen auch für konventionelle Immunmodulatoren und RTX nicht vor. Im Gegensatz zu Mepolizumab haben diese Substanzen keine oder eine nur geringe GC-einsparende Wirkung im Hinblick auf die in der Erhaltungsphase häufig klinisch im Vordergrund stehenden Asthmaexazerbationen, so dass die Dauer der Erhaltungstherapie individuell festgelegt werden sollte. Patienten mit mehreren Rezidiven mit Manifestationen außerhalb des Respirationstraktes profitieren in Analogie zu den Erfahrungen bei der GPA und MPA möglicherweise von einer längeren oft mehrjährigen Erhaltungstherapie mit konventionellen Immunsuppressiva oder bei rezidivierender Vaskulitis ggf. auch mit Rituximab. Unter einer fortgesetzten Erhaltungstherapie sollte eine möglichst niedrige orale GC-Dosis, bzw. idealerweise ein Ausschleichen der oralen GC-Therapie angestrebt werden.

10. Spezifische Empfehlungen: Therapie der refraktären EGPA

10.1	Empfehlung	Neu Stand (2023)
	Bei refraktären EGPA-Verläufen sollte die Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum mit Vaskulitisexpertise erfolgen.	
Konsensus -basiert		
	Konsensstärke: Konsens (100%, 26/26 Zustimmung)	

10.2	Empfehlung	Neu Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Refraktäre EGPA-Patienten ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestationen, bzw. mit therapierefraktärem schwerem eosinophilem Asthma und/oder unkontrollierter schwerer chronischer Rhinosinusitis und hohem Steroidbedarf sollen mit Mepolizumab behandelt werden.	
Evidenzgrad Level 2	(267)	
	Konsensstärke: Konsens (85%, Zustimmung 22/26, Enthaltung 4/26, Gegenstimmen 0/26)	

10.3	Empfehlung	Geprüft Stand (2023)
Empfehlungsgrad B	Refraktäre EGPA-Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen sollten von CYC auf RTX, bzw. von RTX auf CYC umgestellt werden.	
Evidenzgrad Level 3	(4, 260)	
	Konsensstärke: Konsens (85%, Zustimmung 22/26, Enthaltung 4/26, Gegenstimmen 0/26)	

Darlegung der Evidenzgrundlage

Daten zu refraktären EGPA-Patienten liegen nur eingeschränkt vor, auch da die Gruppe der Patienten klein ist. Eine Standardtherapie ist für die refraktäre EGPA nicht etabliert.

Die Differenzierung zwischen persistierend systemischer/vaskulitischer Manifestation und persistierend HNO-/Asthma-Manifestationen ist hilfreich und kann ggf. Einfluss auf die Therapiestrategie haben.

Bei refraktärer Erkrankung ohne organ- oder lebensbedrohliche Manifestation sollte die Behandlung mit Mepolizumab erwogen werden. Eine Optimierung möglicher Lokalmaßnahmen (Nasenspülung, Schleimhautpflege, corticoidhaltige Lokaltherapien, inhalative Therapie) ist zu bedenken.

Die MIRRA-Studie (267) bestätigte hierbei die Wirksamkeit von Mepolizumab mit 300mg s.c. alle 4 Wochen. Als Definition für refraktär/Rezidiv galt das fehlende Erreichen eines BVAS 0 und Prednisolon $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. eine Prednisolon-Tagesdosis $> 7,5$ mg und < 50 mg (238). Unter Mepolizumab erreichten 28% mind. 24 Wochen eine Remission, unter Placebo dagegen nur 3%. 32% der Patienten hatten unter Mepolizumab zu Woche 36 und 48 eine Remission, unter Placebo nur 3%. Patienten mit organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen waren in der MIRRA-Studie ausgeschlossen worden. Im Rahmen einer Post-hoc Analyse der MIRRA-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in den Remissionsraten von Patienten, die einen positiven ANCA-Status, einen BVAS > 1 oder einen VDI > 5 („vaskulitischer“ Phänotyp“) im Vergleich zu Patienten mit negativem ANCA-Status, BVAS=0 oder einem VDI < 5 (Patienten ohne „Vaskulitisphänotyp“) aufwiesen (273). Diese Daten sind mit Vorsicht zu interpretieren, da zum einen nur kleine Fallzahlen analysiert und zum anderen die Kategorisierung der Patientengruppen in „vaskulitisches“ vs. „nicht-vaskulitisches“ anhand der oben angegebenen Parameter nur bedingt sinnvoll erscheint (252). Im Rahmen weiterer Studien ist zu klären, ob Patienten mit Vaskulitismanifestationen genauso gut auf Mepolizumab ansprechen wie Patienten mit eosinophilen Manifestationen.

In einer retrospektiven offenen multizentrischen Studie erwiesen sich sowohl die 100 mg als auch die 300 mg Dosis (jeweils alle 4 Wochen s.c.) bei Patienten mit EGPA als wirksam, allerdings waren die Patienten bezüglich ihrer Vaskulitis überwiegend gering aktiv (263).

Letztendlich führten die MIRRA-Studie zur Zulassung von Mepolizumab bei Patienten mit „schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)“.

Alternativ stehen für EGPA-Patienten, die keine Anzeichen für einen schweren Krankheitsverlauf haben, Erfahrungen mit MTX, LEF und AZA aus kleineren Beobachtungsstudien zur Verfügung (4, 270). In einer retrospektiven Fallserie bei EGPA mit refraktärem Verlauf oder Krankheitsrezidiv wurden Patienten mit MTX (n=15) oder AZA (n=8), oder LEF (n=1) behandelt. Die Remissionsraten waren unabhängig vom ANCA-Status und vergleichbar zwischen AZA und MTX. Das Erreichen einer Remission mit $\leq 7,5$ mg/Tag Prednisolon war zu Woche 24 mit 42% und zu Woche 52 mit 45,8% vergleichbar, bzw. besser als in der MIRRA-Studie mit 45% zu Woche 24 und 24% zu Woche 52. Die Remission mit ≤ 4 mg/Tag Prednisolon wurde dagegen in der MIRRA-Studie mit 28% (Woche 24) und 24% (Woche 52) häufiger erreicht, verglichen mit 8% bzw. 17% in dieser retrospektiven Fallserie (270).

Zum Einsatz von Mepolizumab bei Patienten mit aktiver organ- oder lebensbedrohlicher Erkrankung liegen keine Studiendaten vor. Mehrere Fallserien mit geringen Fallzahlen wurden zum Einsatz von Rituximab bei CYC-refraktären Patienten publiziert (219, 221, 222). Basierend auf diesen Fallserien und analog zu den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden sollten bei organ- oder lebensbedrohlichen Manifestationen CYC-refraktäre Patienten auf RTX bzw. RTX-refraktäre Patienten auf CYC umgestellt werden. Bei formal geringer Evidenzqualität aus voll publizierten Studien war die Wirkung von RTX bei der EGPA unabhängig vom ANCA-Status.

Zum Einsatz von IVIG liegen Daten einer kleinen multizentrischen doppelblinden Studie (n=25)(274) und einer Beobachtungsstudie (n=15)(275) mit dem Fokus auf chronisch peripherer Neuropathie vor, die von einer signifikanten Verbesserung bezüglich des manual muscle testing (MMT)-Summenscore berichten. Die vorliegenden Daten lassen eine allgemeine Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von IVIG bei Beteiligung des peripheren Nervensystems nicht zu. Dieser kann aber in begründeten Konstellationen (begleitende Infektion, unzureichendes Ansprechen auf RTX und CYC) eine Option darstellen.

Die Daten einer prospektiven Phase 2 Studie zum Einsatz von Interferon-alpha überzeugten aufgrund der geringen Fallzahl und der schlechten Verträglichkeit nicht (276).

Zu den weiteren, bisher noch nicht in voll publizierten RCTs geprüften Therapieoptionen zählt unter anderem Benralizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den IL5-alpha-Rezeptor. Koga et al. (277) beschreiben in einer Übersichtarbeit insgesamt 41 publizierte mit Benralizumab behandelte Fälle, z.T. auch solche, die mit Mepolizumab vorbehandelt waren. Die Refraktärität ergab sich aus anhaltender Aktivität und / oder einer zum Erreichen einer Remission hohen täglichen GC-Dosis. Unter Benralizumab, das zumeist in der für das schwere eosinophile Asthma zugelassenen Dosierung (30mg 4-wöchentlich für die ersten drei Applikationen, dann 8-wöchentlich) verabreicht wurde, erreichte die Mehrzahl der Patienten eine Remission, konnte GC beenden oder unter 7,5mg/d Prednisolonsäquivalent reduzieren. Nach Beendigung der Medikation kam es regelhaft zu Rezidiven.

In einer weiteren multizentrischen retrospektiven Studie aus Frankreich werden 68 Patienten beschrieben, die einen refraktären oder rezidivierenden Verlauf mit refraktärem Asthma, anhaltender Aktivität im HNO-Bereich oder einen zu hohen GC-Bedarf aufwiesen (278). 31 dieser Patienten (46%) waren mit Mepolizumab vorbehandelt. Die Dosierung erfolgte zumeist wiederum entsprechend der Zulassung für das schwere eosinophile Asthma. 33 Patienten (49%) erreichten eine Remission mit einer Prednisolondosis von 4 mg/d oder weniger. Bei weiteren 24 (36%) konnte ein Therapieansprechen ohne Erreichen einer Remission festgestellt werden. 10 Patienten (15%) wiesen kein Ansprechen auf, wobei die Rate der Therapieversager in der Gruppe der Mepolizumab-Vorbehandelten signifikant höher war (278). Eine Head-to-Head Studie (RCT) zu Benralizumab vs. Mepolizumab ist abgeschlossen, liegt aber zum Zeitpunkt der Finalisierung dieser Leitlinie noch nicht publiziert vor (MANDARA-trial). Nach Daten des publizierten Abstrakts ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Remissionsraten.

Aufgrund dieser Daten kann bei refraktärer EGPA, insbesondere, sofern Asthma, HNO-Symptome oder ein aufgrund dieser Manifestationen zu hoher GC-Bedarf im Vordergrund stehen, eine Therapie mit Benralizumab erwogen werden.

Für einen weiteren monoklonalen Antikörper, Dupilumab, über rezeptorblockierende Wirkung gegen IL-4 und IL-13 gerichtet, liegen Daten aus einer retrospektiven Fallserie vor. Beschrieben wurden 51 Patienten, die ganz überwiegend wegen ausgeprägter Symptome des HNO-Traktes behandelt wurden. Die Patienten waren umfangreich vorthesapiert, u.a. waren 26/51 zuvor mit Mepolizumab behandelt. Dupilumab wurde überwiegend mit einer Initialdosis von 600 mg gefolgt von 300mg alle 14 Tage eingesetzt. 21 (41%) der Patienten erreichten eine vollständige Remission einschließlich einer systemischen GC-Dosis von 4 mg/d oder weniger. 12 (24%) erreichten ein Therapieansprechen, aber keine Remission. 14 (27%) waren Therapieversager. Nach einer medianen Behandlungsdauer von 13 Wochen entwickelten 34 (67%) der Patienten einen Anstieg der Eosinophilenzahl über 5/ μ l, wobei 14 (41%) asymptomatisch blieben, während bei weiteren 14 ein EGPA-Rezidiv diagnostiziert wurde. Für EGPA mit besonders refraktärem Asthma und HNO-Manifestationen kann ein Therapieversuch auf Basis einer Einzelfallentscheidung erfolgen, wobei die Rezidivraten zu bedenken sind (279). Dupilumab ist derzeit u.a. für schweres eosinophiles Asthma und die chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi zugelassen. Es ist bei der Anwendung von Dupilumab allerdings zu beachten, dass es unter Asthmatherapie mit Dupilumab in seltenen Fällen zur Erstmanifestation einer EGPA kam (280, 281).

Grundsätzlich ist zu betonen, dass eine vermeintlich refraktäre Situation immer auch zum kritischen Hinterfragen der Diagnose EGPA führen und insbesondere maligne und infektiöse Erkrankungen, Immundefekte, eine unzureichende Therapieadhärenz und die Fehlinterpretation von Krankheitsaktivität (statt dauerhafter Organschäden) zu bedenken sind.

11. Spezifische Empfehlungen: Supportive Therapie

Durch eine frühere Diagnosestellung und die kontinuierliche Verbesserung der Therapien zur Remissionsinduktion und Remissionserhaltung konnten die Mortalität und Morbidität der AAV drastisch reduziert werden (282).

Diese werden nun zunehmend durch chronische Organschäden, Nebenwirkungen der Medikamente (inkl. Infektionen) und Komorbiditäten bestimmt (283). Demnach kommt der supportiven Therapie zur Prophylaxe und Behandlung von Komplikationen sowie der Erkennung und Therapie von Komorbiditäten eine zunehmende Bedeutung zu. Diesem wichtigen Gesamtaspekt wird in der übergeordneten Empfehlung 3.4. Rechnung getragen. Im Weiteren folgen Daten und Begründungen für spezifische Einzelmaßnahmen.

11.1 Prophylaxe von Komplikationen:

Infektionen

Infektionen treten bei bis zu 53% der AAV-Patienten unter Therapie auf (142, 284) und sind im ersten Jahr nach Diagnosestellung die Haupttodesursache (177, 285). In einer Metaanalyse, die 7 RCT und 14 Beobachtungsstudien einschloss, wurde die Rate von schweren Infektionen unter Cyclophosphamid gefolgt von einer remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin mit 20,8% und unter Rituximab (zur Remissionsinduktion und Remissionserhaltung) mit 14,1% in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Monaten nach Therapieeinleitung angegeben (142). Zu den häufigsten Infektionen gehören respiratorische Infektionen, gefolgt von gastrointestinalen und urogenitalen Infektionen (142, 177).

11.1.	Empfehlung	Neu Stand (2023)
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit AAV, die hohe Dosen GC (> 15 mg/Tag Prednisolonäquivalent über mehr als 4 Wochen), RTX-Induktion oder CYC erhalten, soll Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis jirovecii Pneumonie und anderer schwerer Infektionen eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 3	(286, 287)	
	Konsensstärke: Konsens (85%, Zustimmung 22/26, Enthaltung 4/26, Gegenstimmen 0/26)	

AAV-Patienten weisen neben einem allgemein erhöhten Infektionsrisiko zudem ein diagnosebezogenes Risiko für Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien (PJP) von mehr als 45 Fällen pro 100.000 Patientenjahren auf, was auch im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen, ein hohes Risiko für PJP darstellt (288). Zusätzliche Risikofaktoren für PJP sind die Einnahme von Prednisolon in einer Dosis von über 15 mg/Tag über mehr als 4 Wochen, eine Therapie mit CYC oder RTX sowie eine Lymphopenie ($< 800/\mu\text{l}$)(288).

Die am besten belegte Maßnahme zur Prophylaxe einer PJP und anderer schwerer Infektionen ist der Einsatz von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMS/SMX) (287, 289, 290).

In einer Metaanalyse, die 13 RCTs und quasi-RCTs einschloss, konnte bei onkologischen Patienten durch die Einnahme einer PJP-Prophylaxe das Risiko von PJP-Infektionen um 85% und die PJP-assoziierte Mortalität um 83% reduziert werden(290). Auch in Kohortenstudien von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die 30 mg/d Prednisolon über mehr als 4 Wochen einnahmen, reduzierte die Einnahme einer PJP-Prophylaxe das Risiko für PJP-Infektionen (Inzidenz 12.14 (95% CI 3,94-28,33) pro 100 Personenjahre) um mehr als 90%. Bei GPA war der Effekt besonders deutlich, hier lag die Number needed to treat (NNT) einer PJP-Prophylaxe bei 3(286). Zudem konnte mit einer PJP-Prophylaxe während einer Rituximab-Therapie das Risiko auch anderer schwerer Infektionen (vor allem respiratorischer, urogenitaler und gastrointestinaler Infektionen) um 70% reduziert werden (287). Diese Beobachtung bestätigt auch eine Auswertung der RAVE-Studie, die zeigte, dass eine Prophylaxe mit TMP/SMX mit einem geringeren Risiko schwerer Infektionen sowohl bei den Patienten, die RTX und denen die CYC/AZA erhielten, einherging(291). Nebenwirkungen einer Therapie mit TMP/SMX sind selten (NNH (number needed to harm): 131 (55– ∞))(286).

Da Infektionen die Haupttodesursache von AAV-Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung sind und das Risiko von PJP-Infektionen bei AAV-Patienten erhöht ist, empfehlen wir die Einnahme TMS/SMX während einer remissionsinduzierenden Therapie mit CYC, RTX oder, wenn > 15 mg/d Glukokortikoide über > 4 Wochen eingenommen werden.

Als Maßstab für die Dauer der Einnahme kann die Dauer der biologischen Wirkung der Induktionstherapie (3 Monate bei Cyclophosphamid und 6 Monate bei RTX) gelten. Eine darüber hinaus gehende längere Einnahme kann bei dem Vorliegen von Risikofaktoren für schwere Infektionen (insbesondere Lymphopenien, Hypogammaglobulinämien) individuell diskutiert werden.

Die Einnahme erfolgt 3x wöchentlich in einer Dosis von 960 mg (800 mg Trimethoprim/160 mg Sulfamethaxol) oder täglich in einer Dosis von 480 mg (80 mg Trimethoprim /400 mg Sulfamethaxol). Die Dosis ist bei einer eGFR von unter 30 ml/min anzupassen, engmaschige Kontrollen der Retentionswerte sind empfehlenswert (Fachinformationen cotrimoxazolhaltiger Präparate). Alternativen zu TMS/SMX bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen sind Atovaquon/Proguanil, Dapson oder Pentamidin-Inhalationen (245, 292-294).

Vor einer intensiven Immunsuppression (besonders RTX / CYC) ist eine Untersuchung auf aktive bzw. latente Infektionen notwendig. Insbesondere kann es zu einer Reaktivierung einer latenten Hepatitis B oder zur Reaktivierung einer Tuberkulose kommen. Wir verweisen auf die entsprechenden Fachinformationen der betreffenden Medikamente (RTX, CYC, MMF) und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (295).

Impfungen

Es liegen kaum Daten zu Impfungen spezifisch für die AAV vor. Es ist sinnvoll, bei AAV-Patienten die generell empfohlenen Schutzimpfungen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen unter Berücksichtigung der jährlich aktualisierten Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institutes und den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) (296) sowie der DGRh (297, 298) durchzuführen. Dies schließt u. a. Impfungen gegen bekapselte Bakterien und Influenza ein. Lebendimpfstoffe sind unter immunsuppressiver Therapie in der Regel kontraindiziert. Studien zur Effektivität und Sicherheit von Impfungen bei AAV liegen zur Influenzaimpfung an 31 Patienten vor. In dieser Studie kam es innerhalb des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten nicht zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität. AAV-Patienten erreichen scheinbar ein vergleichbares Impfansprechen wie gesunde Kontrollen (299-301), jedoch zeigen andere Daten, dass die Wirksamkeit einer Impfung unter immunsuppressiver Therapie (insbesondere RTX) eingeschränkt sein kann (302). Die AAV-Rezidivrate nach Influenzavakzinierung ist nicht erhöht (303).

COVID-19

Der Umgang des AAV-Managements im Rahmen der COVID-19 Pandemie sowie COVID-19 Impfungen unterscheidet sich nicht von dem anderer rheumatischer Erkrankungen, daher möchten wir auf bestehende Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) (304) und DGRh (305) zu Management, Impfungen und passiver Immunisierung/antiviraler Therapie verweisen.

11.2.	Empfehlung	Neu Stand (2023)
	Bei Patienten mit AAV, die CYC erhalten, sollten Kontrollen der Leukozyten um den Zeitpunkt des erwarteten Nadir (in der Regel 8-14 Tage nach CYC-Infusion) erfolgen. Bei Patienten mit AAV, die RTX oder CYC erhalten, sollten Kontrollen der IgG-Serumkonzentration erfolgen.	
Konsensus -basiert		
	Konsensstärke: Konsens (92%, Zustimmung 24/26, Enthaltung 2/26, Gegenstimmen 0/26)	

Blutbildkontrollen/Immunglobulinspiegelkontrollen

Unter immunsuppressiver Therapie können Blutbildveränderungen aller drei Zellreihen, insbesondere Leukopenien, auftreten (306). Diese stellen einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität bei AAV dar (285). Zusätzlich kann es zu einem Abfall der Serumimmunglobulinkonzentrationen kommen (307-310). Unter immunsuppressiver Therapie ist daher eine Überwachung von Blutbild und Immunglobulinserumkonzentrationen empfehlenswert, insbesondere unter CYC oder RTX.

Es gibt keine Studien, die die Häufigkeit von Blutbildkontrollen und Kontrollen von Immunglobulinspiegeln untersucht haben. In der Praxis hat sich eine Kontrolle des Differential-Blutbildes 10-14 Tage nach CYC-Infusion und eine Kontrolle des Differential-Blutbildes und der Immunglobulinkonzentrationen vor RTX-Infusion und bei dem Auftreten von Infektionen etabliert. Zu beachten ist jedoch, dass unter einer Therapie mit RTX bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapieeinleitung eine Leukopenie auftreten kann (311-313), häufiger zu beobachten ist diese unter RTX jedoch im Verlauf und wird bei Lymphompatienten mit einer Häufigkeit von bis zu 3-27% angegeben (314). In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die Rituximab erhielten, lag die mediane Zeit bis zum Auftreten eines IgG < 5g/L bei 22,5 Monaten nach Einleitung der Therapie. Diese trat häufiger auf bei Patienten, die zuvor schon Cyclophosphamid erhalten haben, zu Monat 12 weiterhin GC einnahmen und innerhalb von 12 Monaten nach Einleitung der Therapie verminderte Spiegel aufwiesen (205). Daher ist es ratsam die Spiegel auch nach Beendigung der Therapie zu kontrollieren. In einer retrospektiven Analyse des J-CANVAS Registers, zeigten AAV-Patienten mit einem IgG Spiegel < 500 mg/dl eine erhöhte Rate von schweren Infektionen (HR 1,75 (95% CI 1,03-2,00)) (315). Bei Leukopenien nach CYC-Infusionen ist bei weiteren geplanten Infusionen eine CYC-Dosisreduktion gemäß der Fachinformation empfehlenswert.

Eine Immunglobulinkonzentration, ab der generell eine Substitution von Immunglobulinen erfolgen sollte, kann aus den verfügbaren Daten nicht direkt abgeleitet werden. Als Orientierung kann die Onkopedia-Leitlinie aus dem Jahr 2019 bzw. nach aktuellem Stand zum Umgang mit sekundären / therapieinduzierten Immundefekten herangezogen werden. Diese sieht eine Substitution bei pathologischer Infektanfälligkeit und einer IgG-Serumkonzentration von <4g/l oder fehlendem Impfansprechen vor (316).

Zudem können auch Komorbiditäten (z.B. Vorliegen von Bronchiektasien), die mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einhergehen in die Entscheidung zur Substitution eingehen. Nach der Onkopedia-Leitlinie (Stand 2019) wird eine Substitution von IgG mit 0,2 bis 0,4g/kg KG alle 3-4 Wochen vorgesehen (316).

Osteoporoseprophylaxe

Für die Einnahme von Vitamin D und ggf. Calcium sowie die Empfehlung zur Durchführung von Knochendichtemessungen, verweisen wir auf die bestehende Empfehlung zur Behandlung der GC-induzierten Osteoporose der DGRh (317).

Spezifische Prophylaxe unter CYC

Insbesondere während einer CYC-Therapie sind Maßnahmen zur Reduktion der Toxizität etabliert. Eine wiederholt diskutierte maximal tolerierbare CYC-Lebendkumulativedosis ist nicht eindeutig definierbar, da in Einzelfällen urotoxische Komplikationen auch schon nach geringen CYC-Dosen auftreten (318). Insgesamt zeigt sich jedoch, dass das Risiko von Leukämien, nicht melanozytärem Hautkrebs, einem myelodysplastischen Syndrom und urotoxischen Komplikationen wie Urothelkarzinomen von der gegebenen Kumulativedosis abhängig ist (u.a. Urothelkarzinom: < 20 g: 2,4 fach, 20-50 g: 6fach, > 50g: 14,5fach) (139, 319-321). Es ist daher empfehlenswert, die CYC-Lebenskumulativedosis unter Berücksichtigung eines von Kumulativedosis und weiteren Kofaktoren (wie Nikotinabusus) abhängig ansteigenden Risikos urotoxischer und maligner Komplikationen möglichst niedrig zu halten und Therapiealternativen zu diskutieren. Im Vergleich zu AAV-Patienten, die mit CYC behandelt wurden, zeigten Patienten unter RTX kein erhöhtes Risiko für Malignome (140).

Uroprotektion

Zur Reduktion des Risikos einer hämorrhagischen Zystitis, die das Risiko für Urothelzellkarzinome erhöht (133, 139, 322-324) ist es empfehlenswert, den Kontakt von Cyclophosphamid, bzw. seinen Metaboliten mit dem Urothel der Blase möglichst kurz zu halten. Dies kann durch die Gabe in der ersten Tageshälfte erreicht werden, sodass eine lange Verweildauer der toxischen Metabolite intravesikal über Nacht vermieden werden kann. Zudem kann durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr die Verweildauer der Metabolite und damit die Kontaktzeit mit dem Urothel verringert werden.

In Studien aus der Onkologie konnte durch die Gabe von 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA, oral oder intravenös), welches die Hauptmetaboliten von CYC (u. a. Acrolein) bindet und neutralisiert (325-327), der zytotoxische Effekt auf das Urothel vermindert werden. Unter Berücksichtigung der o.g. Risiken sind nach CYC-Therapie regelmäßige Untersuchungen des Urins sinnvoll. Beim Auftreten einer nicht glomerulären Hämaturie oder Dysurie ist eine weitere Abklärung (Urinkultur, Sonographie und ggf. Zystoskopie) notwendig.

Fertilitätserhalt

Unter der immunsuppressiven Therapie insbesondere unter einer Therapie mit CYC besteht das Risiko einer verminderten Fertilität sowie einer Fehlbildung des Embryos. Daher ist es sinnvoll, bei Kinderwunsch sowohl Patientinnen als auch Patienten in besonderem Maße über therapeutische Alternativen und Möglichkeiten aufzuklären. Hier ist auch eine interdisziplinäre Beratung (Gynäkologie, Urologie) zur Planung und Beratung der Schwangerschaft empfehlenswert.

Daten zur Häufigkeit von Infertilität und protektiver Behandlung liegen für die CYC-Therapie bei AAV nur in geringem Umfang vor (137). Ein erhöhtes Risiko und Therapieoptionen können aber aus Daten zu anderen Autoimmunerkrankungen und onkologischen Studien extrapoliert werden (328-330). Die Vermeidung von CYC, sofern Alternativen zur Verfügung stehen, kann

zum Erhalt der Fertilität beitragen. Wenn eine CYC-Therapie notwendig ist, ist es sinnvoll (sofern der Schweregrad der Grunderkrankung dies zeitlich zulässt) vor Therapiebeginn eine eingehende Beratung und Behandlung bei Patientinnen und Patienten an einem auf Fertilitätserhaltung spezialisierten Zentrum erfolgen. Männern mit nicht abgeschlossener Familienplanung kann vor einer CYC-Therapie eine Kryokonservierung von Spermien angeboten werden. Frauen in gebärfähigem Alter kann vor einer CYC-Therapie eine Kryokonservierung von Eizellen oder eine Therapie mit GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga angeboten werden (137, 331).

An dieser Stelle verweisen wir, auch für die Bewertung des Ausmaßes der Fertilitätseinschränkung und das Fehlbildungsrisikos des Embryos durch andere bei der AAV eingesetzte Medikamente auf bestehende Leitlinien der BSR und der EULAR sowie die Onkopedia-Leitlinie (Stand August 2019) zur Behandlung bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen (332).

Malignome

Während in älteren Studien über AAV-Patienten erhöhte Raten insbesondere von Urothelzellkarzinomen, Leukämien/ Lymphomen und kutanen Malignomen berichtet wurden (133, 322, 333), ist in neueren Daten der nicht-melanotische Hautkrebs bei AAV-Patienten führend (334, 335). In einer Studie, die 138 AAV-Patienten retrospektiv auswertete, zeigte sich, dass die Patienten, die vor 2003 diagnostiziert wurden, deutlich länger und somit auch mit einer höheren Kumulativdosis mit CYC behandelt wurden. Die Patientengruppe, die vor 2003 diagnostiziert wurde, hatte ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 2,43-fach erhöhtes Risiko ein Malignom zu entwickeln (95% KI 1,76-3,26), während die Gruppe der Patienten, die nach 2003 diagnostiziert wurden, kein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko zeigte (SIR 1,34 (95%KI 0,49-2,92) (334).

Diese Angaben decken sich mit Daten einer Kohorte von 195 AAV-Patienten, die zwischen 1997 und 2010 diagnostiziert wurden und bis 2015 nachbeobachtet wurden: Patienten, die weniger als 10 g CYC kumulativ oder kein CYC erhielten, hatten ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, nicht aber für andere Karzinome im Vergleich zur Normalbevölkerung (SIR 1.63, 95% CI 0.8-2.9) (335).

Wir verweisen auf die allgemeinen Vorsorgeempfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft bezüglich der entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen, inklusive dermatologischer Untersuchung gemäß Geschlecht, Alter und familiärem Risikoprofil.

11.2 Therapie von Komorbiditäten und Organschäden:

Chronische Organschäden und Komorbiditäten treten bei AAV häufig und bereits früh im Krankheitsverlauf auf (336). Diese können sowohl durch die AAV selbst als auch durch die immunsuppressive Therapie bedingt sein (337).

Im ersten Jahr nach Diagnosestellung und Einleitung einer Remissionsinduktion wird die Mortalität bei AAV durch Infektionen oder die aktive Vaskulitis bestimmt (115, 177, 192-194). In den darauffolgenden Jahren treten kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome und Infektionen

in den Vordergrund (145). Im Rahmen einer Langzeit-Nachbeobachtung der EUVAS (European Vasculitis Society) an 848 GPA-/MPA-Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8 Jahren waren die Haupttodesursachen Infektionen mit 26%, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen (14%) und Malignomen (13%) (338). Ein relevanter Einfluss auf die Mortalität bei AAV ist darüber hinaus für die chronische (insbesondere terminale) Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Lungenfibrose, die sich aus Organmanifestationen, bzw. -schäden der jeweiligen AAV ergeben, belegt (4, 5, 18, 97, 177, 339-341).

Kardiovaskuläres Risiko und thromboembolische Ereignisse

Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (177, 342) und thrombotischer bzw. thromboembolischer Komplikationen (343-345) ist bei AAV-Patienten erhöht. So leiden 20,4% der AAV-Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen (342). Diese sind nach mehr als einem Jahr der AAV-Erkrankung die häufigste Todesursache (26% der Todesursachen) (177). Die Rate von venösen Thrombosen wird mit ca. 8% der AAV-Patienten (343) beschrieben. Daher ist eine konsequente Kontrolle und interdisziplinäre Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (inkl. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronischer Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie) sinnvoll. Wir verweisen auf die Leitlinie der EULAR zum Management des kardiovaskulären Risikos bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen (119) und die Bewertung von thromboembolischer Komplikationen umfasst.

Niereninsuffizienz

Aufgrund der häufig schweren renalen Manifestationen der AAV und der Assoziation der Niereninsuffizienz mit der Mortalität (18, 177, 339, 340), kommt der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz und den Nierenersatzverfahren eine bedeutende Rolle zu.

Da eine arterielle Hypertonie und Proteinurie wichtige Progressionsfaktoren der Niereninsuffizienz sind (119, 346, 347), sind diese möglichst gut zu kontrollieren. Als primäre Medikamente sollten RAAS-Blocker eingesetzt werden. Ob man den antiproteinurischen und nephroprotektiven Effekt von SGLT2-Inhibitoren auf die AAV übertragen kann, ist bisher noch nicht untersucht worden. Bezüglich der supportiven Therapie der Niere wird auf die aktuellen Glomerulonephritisleitlinien der KDIGO verwiesen (348).

Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation scheint erfolgreich in Remission, unabhängig von der Höhe des ANCA-Titers, erfolgen zu können (349) (259, 289, 290). Die Rezidivraten einer erneuten Nierenbeteiligung sind niedrig (0.02/Patientenjahr, 0/144 Patienten in Jahren (350)). Bei AAV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz führt die Nierentransplantation zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität, verglichen mit nicht transplantierten AAV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (bedingt durch eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalität) (351, 352).

Chirurgische Interventionen

Sattelnase

Die Ausbildung einer Sattelnase ist stigmatisierend und mit funktionellen Einschränkungen (Klimafunktion, Reinigungsfunktion, Nasenatmung, Geruchswahrnehmung) verbunden. Verschiedene Rekonstruktionstechniken kommen infrage (z.B. geschlossene Techniken mit autologem Rippenknorpel, Ohrknorpel). Eine Empfehlung für eine bestimmte Operationstechnik ist nicht durch Studien begründbar. Da durch die AAV von einer verminderten Vaskularisation und einer erhöhten Rate für Revisionschirurgie ausgegangen werden muss, ist es sinnvoll, grundsätzlich ausreichendes und robustes Material (in der Regel Rippenknorpel) zu wählen (54, 353). Die Terminierung dieser elektiven Eingriffe ist kritisch. Eine komplette Remission zum Zeitpunkt der chirurgischen Maßnahmen ist anzustreben und die Immunsuppression interdisziplinär zu prüfen.

Subglottische Stenosen/ Trachealstenosen

Zur Behandlung von subglottischen Stenosen und Trachealstenosen kommen verschiedene Behandlungsmethoden wie zum Beispiel Dilatation mit oder ohne Zugabe von lokal injizierten Kortikosteroiden oder lokaler Anwendung von Mitomycin C, in Ausnahmefällen Kryotherapie oder Laserchirurgie infrage, um das Voranschreiten der Stenose zu minimieren. Um die Anlage einer permanenten Tracheotomie zu verhindern, sollten bei Versagen der genannten Methoden erweiternde Operationstechniken bis zur cricotrachealen Querresektion erwogen werden. Eine Empfehlung für eine bestimmte Operationstechnik kann auch hier aufgrund fehlender Evidenz nicht gegeben werden. Postoperativ sollte eine engmaschige HNO-ärztliche, flexibel-endoskopische Kontrolle erfolgen (19, 354).

Hörverbessernde Operationen

Zur Verbesserung der Hörfunktion stehen bei Schallleitungsschwerhörigkeit verschiedene Therapieoptionen wie Paukendrainagen, Tympanoplastiken oder implantierbare Mittelohr-Hörgeräte zur Verfügung. Bei Surditas kann eine Cochlea-Implantat-Versorgung eine Therapieoption darstellen.

11.3 PATIENTENSCHULUNG:

Der Nutzen von Patientenschulungsprogrammen ist bei den AAV, wie auch bei anderen chronischen Erkrankungen belegt. Diese führen nicht nur zu einem verbesserten Wissen über die Erkrankung, sondern wirken sich auch auf die Lebensqualität der Patienten, insbesondere in den Bereichen Selbstwirksamkeit und der Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes, aus (355, 356). Zudem konnten Patienten, die an Schulungen teilgenommen hatten, schützendes Verhalten (Ernährung, Pflege der Nasenschleimhaut) häufiger in den Alltag integrieren (357). Weitere positive Effekte (Einhaltung von Kontrollterminen, Wahrnehmung von Krankheitsschüben und Therapienebenwirkungen) können erwartet werden, auch wenn diese bisher nicht sicher belegt sind. Positive Effekte auf das Outcome hinsichtlich Rezidivreduktion oder Verlängerung des Überlebens sind nicht belegt. Die Diagnose einer AAV geht mit einer starken Unsicherheit der Betroffenen und

eingeschränkten Lebensqualität einher (358-361). Diese Unterschiede bleiben oft auch nach der Remission der Krankheit bestehen und machen deutlich, wie schwierig es ist, sowohl die körperlichen als auch die psychosozialen Aspekte des Lebens mit AAV zu bewältigen. Bisher wurde der Mehrwert von psychosozialen Interventionen bei AAV in Studien nicht untersucht. Dennoch besteht aufgrund der beschriebenen starken Unsicherheit und Angst der Patienten zum Teil ein großer Leidensdruck und eine deutliche Einschränkung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (362). Zur Bewältigung von Diagnose und Krankheit ist es daher empfehlenswert, den betroffenen Patienten bzw. ihren Angehörigen eine psychologische/psychosoziale Betreuung anzubieten. Auf regionale Selbsthilfegruppen bzw. Selbsthilfeorganisationen soll zur Krankheits- und Alltagsbewältigung durch die Behandelnden aktiv hingewiesen und nach Möglichkeit Kontakte angebahnt werden, auch wenn der Nutzen im Bereich der AAV bislang noch nicht durch Studien belegt ist.

12. Wichtige Forschungsfragen

1. Gibt es Biomarker, die klinische Phänotypen, Verlaufsformen (z. B. rezidivierend, refraktär) und individuelles Therapieansprechen identifizieren und eine Therapiedauer voraussagen können?
2. Muss eine GC-Induktionstherapie bei GPA/MPA initiale mit einer MP-Pulstherapie begonnen werden oder ist eine orale Therapie mit initial 50-75 mg/Tag ausreichend?
3. Wie lang muss eine remissionserhaltende Therapie mit RTX bei GPA/MPA durchgeführt werden?
4. Wie ist das optimale Therapieschema mit RTX in der Erhaltungstherapie? Gibt es Biomarker, die eine repetitive Therapie steuern können?
5. Wie lange muss eine GC-Therapie bei GPA/MPA durchgeführt werden?
6. Hat Avacopan einen Nutzen, z. B. zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA, über ein Jahr hinaus?
7. Gibt es Alternativen zu RTX in der Induktions- und Erhaltungstherapie, die gleichermaßen effektiv oder effektiver sind?
8. Welche GC Dosen sind für die Induktionstherapie der EGPA erforderlich?
9. Ist eine differenzierte Therapie mit Stratifizierung nach vaskulitischem und eosinophil dominantem Phänotyp vorteilhaft?
10. Hat Rituximab einen Stellenwert in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei EGPA?
11. Können Anti-IL5-Strategien auch zur Behandlung organbedrohender EGPA-Manifestationen eingesetzt werden?
12. Sind Kombinationsbehandlungen mit RTX und einem Anti-IL-5 Prinzip vorteilhaft?
13. Hat Benralizumab einen Vorteil gegenüber Mepolizumab in der Remissionsinduktion und -erhaltung?
14. Wie lange muss eine Erhaltungstherapie bei EGPA erfolgen?

13. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

13.1 Leitlinienkoordinatoren/Ansprechpartner

Leitlinienkoordinatoren:

Prof. Dr. med. Julia Ulrike Holle

Prof. Dr. med. Frank Moosig

Leitliniensekretariat:

Anna Julia Voormann (Generalsekretärin), Barbara Gundelach (Referentin des Vorstands)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.

Geschäftsstelle Wilhelmine-Gernberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

E-Mail: anna.voormann@dgrh.de

13.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 15: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Dr. med. Aries, Peer	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Berlit, Peter	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Bley, Thorsten	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Decker, Lars	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med de Groot, Kirsten	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Frye, Björn	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Haubitz, Marion	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Hellmich, Bernhard	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Dr. med. Holl-Ulrich, Konstanze	Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Bundesverband Deutscher Pathologien	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Kernder, Anna Luise	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Kneitz, Christian	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Kötter, Ina	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Kubacki, Torsten	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 14.01.2022 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Lamprecht, Peter	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Laudien, Martin	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde und Kopf- Hals-Chirurgie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
PD Dr. med. Milger- Kneidinger, Katrin	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Müller- Ladner, Ulf	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Reinhold- Keller, Eva	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Neß, Thomas	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Nölle, Bernhard	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Ruffer, Nikolas	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Schirmer, Jan Henrik	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Schreiber, Adrian	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Venhoff, Nils	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. von Vietinghoff, Sibylle	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Prof. Dr. med. Wiech, Thorsten	Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. med. Zänker, Michael	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Engel, Silke	Patientenvertreterin, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Jordans, Isabelle	Patientinvertreterin, Bundesverband Niere	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Scheuermann, Karin	Patientenvertreterin, Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Datum 22.10.2021 bis 06.08.2024
Dr. Muche-Borowski, Cathleen	Zertifizierte AWMF- Leitlinienberaterin	Datum 02.06.2023 bis 06.08.2024

An der Leitlinienerstellung hat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) nicht teilgenommen. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnte aber aufgrund personeller und zeitlicher Engpässe keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

13.3 Patienten/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten(vertretern) erstellt.

Frau Silke Engel, Frau Isabelle Jordans und Frau Karin Scheuermann waren stimmberechtigt und vom **22.10.2021** bis **06.08.2024** an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

13.4 Methodische Begleitung

Bei der Erstellung/Aktualisierung wurde die Leitlinie durch Dr. Susanne Blödt und Dr. Cathleen Muche-Borowski, zertifizierte AWMF-Leitlinienberaterinnen, methodisch begleitet.

14. Informationen zu dieser Leitlinie

14.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

14.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

14.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Die Evidenzbewertung erfolgte nach den Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.

14.4 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses und einer strukturierten Konsenskonferenz am 15.09.2023 unter unabhängiger Moderation.

Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

14.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

IN TABELLE 16 IST DIE VERWENDETE EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG DARGESTELLT.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol (fakultativ)
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Tabelle 16. Empfehlungsgrade.

Feststellung der Konsensstärke

DIE KONSENSSTÄRKE WURDE GEMÄß TABELLE 15 KLASSIFIZIERT.

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Tabelle 17: Klassifikation der Konsensusstärke

15. Redaktionelle Unabhängigkeit

15.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung des Konsensustreffens und die Beteiligung der AWMF wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie finanziert. Die Kommissionsmitglieder haben ehrenamtlich gearbeitet.

15.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Einschätzung der Interessenkonflikte wurden die Selbstauskünfte der Mitglieder der Leitliniengruppe herangezogen. Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und für die Koordinatoren durch Prof. Dr. med. Elisabeth Märker Herrmann sowie Herrn Prof. Dr. med. Peter Herzer ermittelt; die übrigen Mitglieder der LL-Kommission wurden von Prof. Dr. med. Julia Holle und Prof. Dr. med. Frank Moosig auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie nach den AWMF-Algorithmus zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben, Version 2.4, Stand 17.01.2018, bewertet.

Unter Heranziehung des Algorithmus wurden die Interessenkonflikte wie folgt eingruppiert:
Hoher Interessenkonflikt: Persönliche Geldzuwendungen (Vorträge, Tätigkeiten in Advisory boards etc. finanziert von der Industrie) von mehr als 5.000 €/Jahr mit Bezug zu den Empfehlungen der Leitlinie.; Eigentumsinteresse, hoher Aktienbesitz, d.h. persönlicher Aktienbesitz von mehr als 200.000 € an Unternehmen, deren Produkte für die Empfehlungen relevant sind, Arbeitsverhältnis in der Industrie.

Moderater Interessenkonflikt: Persönliche Geldzuwendungen (Vorträge, Tätigkeiten in Advisory Boards etc. finanziert von der Industrie) von über 1.000 € aber unter als 5.000 €/Jahr mit Bezug zu den Empfehlungen der Leitlinie; persönlicher Aktienbesitz von mehr als 10.000 € und weniger als 200.000 € an Unternehmen, deren Produkte für die Empfehlungen relevant sind; Managementverantwortung für Industrie-finanzierte Studien oder institutionelle Zuwendungen (Forschungsförderung, Unterstützung von Veranstaltungen etc.) mit Bezug zur Leitlinie. Mandatstragende, die unter finanziellen Interessenkonflikten keine Erklärung über die Höhe erhaltender Honorare abgegeben haben, wurden grundsätzlich als mindestens mit moderatem Interessenkonflikt eingestuft.

Geringer Interessenkonflikt: Persönliche Geldzuwendungen (einzelne Vorträge, Tätigkeiten für Advisory Boards etc. finanziert von der Industrie) von unter 1.000 €/Jahr mit Bezug zu den Empfehlungen der Leitlinie.

Kein Interessenkonflikt: Als nicht problematisch wurden bewertet: Autorenschaften, Koautorenschaften, auch mit Bezug zur Thematik; Mitgliedschaft in Organisationen, wie Fachgesellschaften oder Selbsthilfegruppen, auch mit Bezug zur Thematik.

Die Interessenkonflikte der einzelnen Mitglieder der Leitlinienkommission sind im Leitlinienreports aufgelistet.

Im Rahmen der Abstimmung von Empfehlungen auf der Konsensuskonferenz wurde in Abstimmung mit der AWMF folgendes Vorgehen im Vorfeld festgelegt: 1. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. 2. Grundsätzlich stimmten alle anwesenden Mitglieder der Leitlinienkonferenz über eine Empfehlung ab. 3. Wurde keine 100%-ige Zustimmung erreicht, so wurde im Rahmen einer zweiten Abstimmung unter Enthaltung der Mitglieder, die in Bezug auf die Empfehlung moderate Interessenkonflikte haben, abgestimmt. Mitglieder mit keinem oder geringen Interessenkonflikten durften uneingeschränkt abstimmen. Enthaltungen, die aufgrund von Interessenkonflikten entstanden, müssen entsprechend angegeben werden. Weitere Details sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

16. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde extern durch öffentliche online Konsultation vom 27.03.2024 bis 30.04.2024 begutachtet. Von vier Fachgesellschaften/Vereinen gab es lediglich redaktionelle Kommentare (Rheuma-Liga Bundesverband e. V., Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.), die entsprechend berücksichtigt wurden. Inhaltliche Änderungswünsche gab es von den genannten Vereinen/Fachgesellschaften nicht.

Alle anderen beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Konsultationsfassung ohne redaktionelle oder inhaltliche Änderungswünsche zu.

Kommentare wurden tabellarisch aufgearbeitet (siehe Tabelle 5 des Leitlinienreports) und Änderungswünsche bei Relevanz in die Leitlinie eingefügt.

Die Leitlinie wurde vom Vorstand der federführenden Fachgesellschaft (DGRh) vom 20.06. bis zum 16.07.2024 verabschiedet. Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften vom 17.07.2024 bis zum 05.08.2024 verabschiedet.

17. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie in der Version 1.0 ist ab **01.04.2024** bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis **31.03.2029** gültig.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden. Das Leitliniensekretariat ist zugleich der Ansprechpartner für das Aktualisierungsverfahren.

Kontakt zum Leitliniensekretariat

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.

Geschäftsstelle

Frau Barbara Gundelach, Referentin des Vorstands

Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C

10179 Berlin

18. Verwendete Abkürzungen

AH	Alveoläre Hämorrhagie
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasm antibody (Anti-Neutrophilen Zytoplasmatischer Antikörper)
ACR	American College of Rheumatology
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
AZA	Azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C-ANCA	Cytoplasmic-ANCA (ANCA mit zytoplasmatischer Fluoreszenz)
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
CT	Computertomographie
CYC	Cyclophosphamid
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENTAS	ENT Activity Score
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
EUVAS	European Vasculitis Society
ESRD	Endstage Renal Disease
FFP	Fresh Frozen Plasma
FFS	Five Factor Score
GBM	Glomerular Basement Membrane
GC	Glucocorticoide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
GTI	Glucocorticoid Toxicity Index
HR	Hazard Ratio
IFT	Immunfluoreszenztest
Ig	Immunglobulin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KÖF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LEF	Leflunomid
LL	Leitlinie
MCCS	Mayo Clinical Chronicity Score
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMT	Manual muscle test
MP	Methylprednisolon
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NNH	Nasennebenhöhlen
nnh	Number needed to harm
NTT	Number needed to treat

P-ANCA	Perinuclear-ANCA (ANCA mit perinukleärer Fluoreszenz)
PJP	Pneumocystis jirovecii
PR3	Proteinase 3
PAN	Polyarteriitis nodosa
PLEX	Plasma exchange (Plasmaaustausch)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RPGN	Rapid progressive glomerulonephritis
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
RTX	Rituximab
SIR	Standardized Incidence Rate
TAP	Transporter associated with antigen presentation
VATS	Video-assistierte thorakoskopische Lobektomie
WG	Wegenersche Granulomatose

19. Literaturverzeichnis

1. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Vatten L, Jorstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(12):2069.
2. Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(7):1258-63.
3. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257-66.
4. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-7.
5. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nolle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):71-9.
6. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
7. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):393-9.
8. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):400-6.
9. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):386-92.
10. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):683-92.
11. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023.
12. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):605-17.
13. Flossmann O, Bacon P, de Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):283-92.
14. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. 2001;44(4):912-20.

15. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32.
16. Haris A, Polner K, Aranyi J, Braunitzer H, Kaszas I, Rosivall L, et al. Simple, readily available clinical indices predict early and late mortality among patients with ANCA-associated vasculitis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):76.
17. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17-28.
18. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27.
19. Decker L, Turp L, Borzikowsky C, Laudien M. Intra- and inter-rater reliability of the modified ENT assessment score (ENTAS 2) in granulomatosis with polyangiitis: a prospective randomised trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):59-66.
20. Kronbichler A, Kerschbaum J, Grundlinger G, Leierer J, Mayer G, Rudnicki M. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):930-6.
21. Herrmann K, Schinke S, Csernok E, Moosig F, Holle JU. Diagnostic Value of Procalcitonin in ANCA-Associated Vasculitis (AAV) to Differentiate Between Disease Activity, Infection and Drug Hypersensitivity. *Open Rheumatol J*. 2015;9:71-6.
22. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1351-9.
23. Kalsch AI, Csernok E, Munch D, Birck R, Yard BA, Gross W, et al. Use of highly sensitive C-reactive protein for followup of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2319-25.
24. Garcia-Vives E, Rodriguez-Palomares JF, Harty L, Solans-Laquerre R, Jayne D. Heart disease in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients: a screening approach proposal. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4538-47.
25. Guneyli S, Ceylan N, Bayraktaroglu S, Gucenmez S, Aksu K, Kocacelebi K, et al. Imaging findings of pulmonary granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): lesions invading the pulmonary fissure, pleura or diaphragm mimicking malignancy. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(21-22):809-15.
26. Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(5):710-6.
27. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458-67.
28. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999;111(4):507-13.
29. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(3):312-8.
30. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European

- Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):647-53.
31. Csernok E, Damoiseaux J, Rasmussen N, Hellmich B, van Paassen P, Vermeersch P, et al. Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):736-41.
 32. Zhang W, Zheng Z, Jia R, Li X, Zuo X, Wu L, et al. Evaluation of 12 different assays for detecting ANCA in Chinese patients with GPA and MPA: a multicenter study in China. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3477-83.
 33. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102716.
 34. Walker BS, Peterson LK, Koenig C, White SK, Schmidt RL, Tebo AE. Performance of MPO-ANCA and PR3-ANCA immunoassays for the stratification of specific ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103100.
 35. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, et al. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
 36. Broeders S, Goletti S, Tomasi JP, Bonroy C, Humbel RL, Lutteri L, et al. Revised 2017 international consensus on ANCA testing in small vessel vasculitis: support from an external quality assessment. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):e113.
 37. Bornstein G, Ben-Zvi I, Furie N, Grossman C. Clinical significance of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies without evidence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(5):940-5.
 38. Bossuyt X, Rasmussen N, van Paassen P, Hellmich B, Baslund B, Vermeersch P, et al. A multicentre study to improve clinical interpretation of proteinase-3 and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1533-41.
 39. Houben E, Bax WA, van Dam B, Sliker WAT, Verhave G, Frerichs FCP, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5096.
 40. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1934-9.
 41. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8.
 42. Chang HC, Chou PC, Lai CY, Tsai HH. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Organ-Specific Manifestations in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):445-52 e6.
 43. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1-9.
 44. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-35.

45. Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):701-6.
46. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nolle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953-63.
47. Monti S, Felicetti M, Delvino P, Padoan R, Berti A, Paolazzi G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody specificity determines a different clinical subset in granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 129(2):107-13.
48. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1672-7.
49. Schultz H, Heintz H, van Zandbergen G, Ullrich S, Reinhold-Keller E, Gross WL. ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI-ANCA) can compromise the antibiotic function of BPI in a Wegener's granulomatosis patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(6):763-6.
50. Van Gool IC, Kers J, Bakker JA, Rotmans JI, Teng YKO, Bauer MP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis: a case report and systematic review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):2949-60.
51. Darteviel A, Chaigne B, Moachon L, Grenier F, Dupin N, Guillevin L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):921-6.
52. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, Jenne DE, Trimarchi M, Gregorini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2954-65.
53. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(6):555-64.
54. Pendolino AL, Unadkat S, Zhang H, Pendolino M, Bianchi G, Randhawa PS, et al. The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120936731.
55. Masiak A, Zdrojewski Z, Peksa R, Smolenska Z, Czuszyńska Z, Sieminska A, et al. The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatologia.* 2017;55(5):230-6.
56. Beltran Rodriguez-Cabo O, Reyes E, Rojas-Serrano J, Flores-Suarez LF. Increased histopathological yield for granulomatosis with polyangiitis based on nasal endoscopy of suspected active lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):425-9.
57. Carpenter DJ, Hamdi OA, Finberg AM, Daniero JJ. Laryngotracheal stenosis: Mechanistic review. *Head Neck.* 2022;44(8):1948-60.
58. Marchioni A, Tonelli R, Andreani A, Cappiello GF, Fermi M, Trentacosti F, et al. Molecular Mechanisms and Physiological Changes behind Benign Tracheal and Subglottic Stenosis in Adults. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5).
59. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(5):503-9.
60. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J.* 1997;10(12):2738-43.

61. Behr J, Gunther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, et al. S2K Guideline for Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2021;100(3):238-71.
62. Hetzel J, Wells AU, Costabel U, Colby TV, Walsh SLF, Verschakelen J, et al. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6).
63. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, Colby TV, Ryu JH, Liberman M, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;157(4):1030-42.
64. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(4):315-33.
65. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int*. 2002;62(5):1732-42.
66. Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Limburg Renal R. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1371-5.
67. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*. 2017;91(4):787-9.
68. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36.
69. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88.
70. Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, Cakalagaoglu F, Saglam A, Aybi O, et al. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):675-6.
71. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Caverio T, Fernandez-Juarez G. Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population. *Clin Kidney J*. 2021;14(1):220-5.
72. Brilland B, Boud'hors C, Copin MC, Jourdain P, Henry N, Wacrenier S, et al. Assessment of Renal Risk Score and Histopathological Classification for Prediction of End-Stage Kidney Disease and Factors Associated With Change in eGFR After ANCA-Glomerulonephritis Diagnosis. *Front Immunol*. 2022;13:834878.
73. Kant S, Costigliolo F, Brix SR, Fenaroli P, Rosenberg A, Geetha D. Application of the ANCA Renal Risk Score in the United States: A Single-Center Experience. *Kidney Med*. 2021;3(4):686-8.
74. Lim JH, Han MH, Kim YJ, Jeon Y, Jung HY, Choi JY, et al. Histopathologic and clinicopathologic classifications of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: a validation study in a Korean cohort. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(1):77-88.
75. Saito M, Saito A, Abe F, Imaizumi C, Kaga H, Sawamura M, et al. Evaluation of a newly proposed renal risk score for Japanese patients with ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(8):760-9.
76. Mejia-Vilet JM, Martin-Nares E, Cano-Verduzco ML, Perez-Arias AA, Sedano-Montoya MA, Hinojosa-Azaola A. Validation of a renal risk score in a cohort of ANCA-associated vasculitis patients with severe kidney damage. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1935-43.

77. Tan PG, O'Brien J, Pusey CD, McAdoo SP. Validation of the ANCA renal risk score in a London cohort: potential impact of treatment on prediction outcome. *Kidney Int.* 2021;99(2):488-9.
78. Li AS, Saleh C, Denley H, Patel M, Brix SR. ANCA renal risk score predicts outcome in the Manchester cohort. *Kidney Int.* 2019;96(1):246-7.
79. Wester Trejo MAC, van Daalen EE, Berden AE, Wolterbeek R, van Es LA, Bos WJW, et al. A renal risk score for ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2019;96(1):245.
80. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Goceroglu A, Ferrario F, Joh K, Noel LH, et al. Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1103-11.
81. Vergunst CE, van Gurp E, Hagen EC, van Houwelingen HC, Hauer HA, Noel LH, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):532-8.
82. An XN, Wei ZN, Yao XY, Xu J, Qian WT, Pan XX, et al. Evaluating renal outcome of ANCA-associated renal vasculitis: comparative study of two histopathological scoring systems. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 129(2):39-45.
83. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, Casal Moura M, Matteson EL, Crowson CS, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(9):1508-17.
84. Chen YX, Xu J, Pan XX, Shen PY, Li X, Ren H, et al. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2017;44(3):304-13.
85. Ge Y, Yang G, Yu X, Sun B, Zhang B, Yuan Y, et al. Outcome Predictors of Biopsy-Proven Myeloperoxidase-Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2020;11:607261.
86. Huang S, Shen Q, Yang R, Lai H, Zhang J. An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1853-61.
87. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noel LH, Ferrario F, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(2):313-21.
88. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):23-32.
89. Li ZY, Gou SJ, Chen M, Zhao MH. Predictors for outcomes in patients with severe ANCA-associated glomerulonephritis who were dialysis-dependent at presentation: a study of 89 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(5):515-21.
90. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2264-74.
91. Tanna A, Guarino L, Tam FW, Rodriquez-Cubillo B, Levy JB, Cairns TD, et al. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1185-92.

92. Xia M, Yu R, Zheng Z, Li H, Feng J, Xie X, et al. Meta-Analytical Accuracy of ANCA Renal Risk Score for Prediction of Renal Outcome in Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:736754.
93. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(3):628-37.
94. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):605-12.
95. Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viallard JF, Ragnaud JM, et al. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. A 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst*. 2006;11(1):20-9.
96. Bischof A, Jaeger VK, Hadden RDM, Luqmani RA, Probstel AK, Merkel PA, et al. Peripheral neuropathy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Insights from the DCVAS study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(6).
97. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):270-81.
98. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1565-73.
99. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371-80.
100. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82.
101. Aljuhani M, Makati D, Hoff A, Thompson J, Pellegrino B, Shawwa K, et al. Antibody subtypes and titers predict clinical outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):965-72.
102. Cho LK, Carette S, Pagnoux C. ANCA status and renal parameters at month 12 post-diagnosis can help predict subsequent relapses in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1011-5.
103. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1700-10.
104. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(5):899.
105. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, Tieu J, Smith RM, Jayne DR, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(5):217-23.
106. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1491-501.

107. Morgan MD, Szeto M, Walsh M, Jayne D, Westman K, Rasmussen N, et al. Negative anti-neutrophil cytoplasm antibody at switch to maintenance therapy is associated with a reduced risk of relapse. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):129.
108. Oristrell J, Loureiro-Amigo J, Solans R, Valenzuela MP, Monsalvez V, Segarra A, et al. Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns. *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):209-18.
109. Puechal X, Iudici M, Calich AL, Vivot A, Terrier B, Regent A, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):401-9.
110. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1150-6.
111. Thompson GE, Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Snyder MR, et al. Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3 in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2020;11:2053.
112. van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW, Ray A, Bakker JA, van Kooten C, et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1408-17.
113. Yamaguchi M, Ando M, Kato S, Katsuno T, Kato N, Kosugi T, et al. Increase of Antimyeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) in Patients with Renal ANCA-associated Vasculitis: Association with Risk to Relapse. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1853-60.
114. He P, Hu JP, Tian XJ, He LJ, Sun SR, Huang C. Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1067-79.
115. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
116. Lv L, Chang DY, Li ZY, Chen M, Hu Z, Zhao MH. Persistent hematuria in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis during clinical remission: chronic glomerular lesion or low-grade active renal vasculitis? *BMC Nephrol*. 2017;18(1):354.
117. Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):251-7.
118. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron PY, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol*. 2019;49(6):479-86.
119. Benichou N, Charles P, Terrier B, Jones RB, Hiemstra T, Mouthon L, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2023.
120. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, Pugh D, Bellamy COC, Lahiri R, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1966-74.
121. Chou WH, McGregor B, Schmidt A, Carvalho FLF, Hirsch MS, Chang SL, et al. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. *Urol Oncol*. 2021;39(10):678-85.

122. Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1157-64.
123. Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, et al. Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts. *J Rheumatol*. 2017;44(2):216-22.
124. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, Khalidi NA, Koenig CL, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1905-12.
125. Puechal X, Iudici M, Pagnoux C, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open*. 2022;8(1).
126. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, Caminal L, Castillo MJ, Martinez-Valle F, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6083.
127. Ponte C, Agueda AF, Luqmani RA. Clinical features and structured clinical evaluation of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):31-51.
128. Stone JH MP, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(2):221-32.
129. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27.
130. de Groot K HL, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in Antineutrophil cytoplasmic-antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-80.
131. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD003232.
132. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, et al. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol*. 2017;76(Suppl 3):77-104.
133. Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer*. 2002;100(1):82-5.
134. Knight A, Hjortorn K, Sundstrom C, Hoglund M, Backlin C, Smedby KE, et al. Leukemia and myelodysplastic syndrome in granulomatosis with polyangiitis: subtypes, clinical characteristics, and outcome. *J Rheumatol*. 2015;42(4):690-4.
135. Faurschou M, Mellemkjaer L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1345-50.
136. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, et al. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126016.
137. Clowse ME, Copland SC, Hsieh TC, Chow SC, Hoffman GS, Merkel PA, et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(12):1777-81.

138. Tuin J, Sanders JS, van Beek AP, Hoek A, Stegeman CA. Brief Report: Menopause and Primary Ovarian Insufficiency in Women Treated for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):986-92.
139. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1307-11.
140. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1064-9.
141. Thomas K, Argyriou E, Kapsala N, Panagiotopoulos A, Chalkia A, Hadziyannis E, et al. Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):90.
142. Vassilopoulos A, Vassilopoulos S, Kalligeros M, Shehadeh F, Mylonakis E. Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1110548.
143. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar MP, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102927.
144. Schumacher F, Mrdenovic N, Scheicht D, Pons-Kuhnemann J, Scheibelhut C, Strunk J. Humoral immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with inflammatory rheumatic diseases under treatment with Rituximab: a case-control study (COVID-19VacRTX). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3912-8.
145. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A, et al. Predictors of Immunogenic Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases Treated with Rituximab. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6).
146. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166-9.
147. Puechal X, Iudici M, Perrodeau E, Bonnotte B, Lifermann F, Le Gallou T, et al. Rituximab vs Cyclophosphamide Induction Therapy for Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243799.
148. Nasrallah M, Pouliot Y, Hartmann B, Dunn P, Thomson E, Wiser J, et al. Reanalysis of the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis trial identifies granulocyte subsets as a novel early marker of successful treatment. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:262.
149. Grayson PC, Carmona-Rivera C, Xu L, Lim N, Gao Z, Asare AL, et al. Neutrophil-Related Gene Expression and Low-Density Granulocytes Associated With Disease Activity and Response to Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1922-32.
150. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-85.
151. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-8.
152. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-31.
153. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, Group AS. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609.

154. Jones RBT, J.W.; Hauser, T.; Luqmani, R.; Morgan, M.D; Peh, C.A.; Savage, C.O.; Segelmark, M.; Tesar, V.; vsn Paassen, P.; Walsh D.; Westman, K.; Jayne D.R.; European Vasculitis Study Group. Rituxmab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
155. Gulati K, Edwards H, Prendecki M, Cairns TD, Condon M, Galliford J, et al. Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2021;100(6):1316-24.
156. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, Kelly D, Scott J, Hamour S, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):373.
157. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, 3rd, Wallace ZS, Dunbar C, Laliberte K, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):394-402.
158. Zonozi R, Wallace ZS, Laliberte K, Huizenga NR, Rosenthal JM, Rhee EP, et al. Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Late-Onset Neutropenia From Rituximab for Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):347-54.
159. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoggund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):955-60.
160. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(10):1835-44.
161. Benard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puechal X, et al. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(7):484-94.
162. Antonelou M, Abro A, Heath R, Iacovou A, Ashley C, Caplan J, et al. Comparison of outcomes using the rituximab originator MabThera with the biosimilar Truxima in patients with ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol.* 2022;51(2):135-41.
163. Mittal S, Naidu G, Jha S, Rathi M, Nada R, Minz RW, et al. Experience with similar biologic rituximab in 77 patients of granulomatosis with polyangiitis-a real-life experience. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):645-51.
164. Kwon HC, Kim MK, Song JJ, Park YB, Lee SW. Rituximab Biosimilar Prevents Poor Outcomes of Microscopic Polyangiitis and Granulomatosis with Polyangiitis as Effectively as Rituximab Originator. *Yonsei Med J.* 2020;61(8):712-9.
165. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.
166. Han F, Liu G, Zhang X, Li X, He Q, He X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33(2):185-92.
167. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1307-12.
168. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain

- cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(9):1453-9.
169. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: associated vasculitis-a meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(1).
 170. Berti A, Alsawas M, Jawaid T, Prokop LJ, Lee JM, Jeong GH, et al. Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021.
 171. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2461-9.
 172. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Hoglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3472-7.
 173. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2178-87.
 174. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1243-9.
 175. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023.
 176. Xiao Y, Guyatt G, Zeng L, Rw Jayne D, P AM, Ac Siemieniuk R, et al. Comparative efficacy and safety of alternative glucocorticoids regimens in patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(2):e050507.
 177. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-94.
 178. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):58.
 179. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19173.
 180. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, Merkel PA, Bruchfeld A, Yue H, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):860-70.
 181. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67.
 182. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064604.
 183. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Hoglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013;84(2):397-402.

184. Casal Moura M, Crowson CS, Specks U, Warrington KJ, Zand L, Sethi S, et al. PLEX in AAV-GN: insights from the meta-analysis results and impact on remission induction treatment recommendations. *Clin Kidney J.* 2023;16(3):432-6.
185. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1467-76.
186. Uechi E, Okada M, Fushimi K. Effect of plasma exchange on in-hospital mortality in patients with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196009.
187. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
188. Jayne D RN, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomised trial of maintenance for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
189. Pagnoux C MA, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. . Azathioprine or Methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-803.
190. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):690-701.
191. Bellos I, Boletis I, Lionaki S. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1074-83.
192. Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Neel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):179-87.
193. Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 117(2):137-43.
194. Charles P, Dechartres A, Terrier B, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Reducing the initial number of rituximab maintenance-therapy infusions for ANCA-associated vasculitides: randomized-trial post-hoc analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2970-5.
195. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381-8.
196. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1087-91.
197. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, et al. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):337-41.
198. Monti S, Delvino P, Riboli M, Rebuffi C, Xoxi B, De Silvestri A, et al. The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3553-64.

199. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):952-63.
200. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662-8.
201. Casal Moura M, Specks U, Tehranian S, Sethi S, Zubidat D, Nardelli L, et al. Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(1):47-59.
202. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, et al. Association Between Reappearance of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1626-33.
203. Walsh M, Faurschou M, Berden A, Flossmann O, Bajema I, Hoglund P, et al. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(9):1571-6.
204. de Joode AAE, Sanders JSF, Puechal X, Guillemin LP, Hiemstra TF, Flossmann O, et al. Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1894-901.
205. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2021;12:671503.
206. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1166-73.
207. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):471-81.
208. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgeriet F, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1913-9.
209. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005;143(9):621-31.
210. Al-Soudi A, Vegting Y, Klarenbeek PL, Hilhorst ML. Do Relapses Follow ANCA Rises? A Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Serial ANCA Level Evaluation. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:844112.
211. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1629-36.
212. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3770-8.
213. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):327-33.

214. Joshi L, Lightman SL, Salama AD, Shirodkar AL, Pusey CD, Taylor SR. Rituximab in refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis: PR3 titers may predict relapse, but repeat treatment can be effective. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2498-503.
215. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):180-7.
216. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, Rossi D, Napoli F, Naretto C, et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S67-71.
217. Sorin B, Iudici M, Guerry MJ, Samson M, Bielefeld P, Maillet T, et al. Induction failure in granulomatosis with polyangiitis: a nationwide case-control study of risk factors and outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3662-71.
218. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Riviere S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2125-30.
219. Charles P, Neel A, Tieulie N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):532-9.
220. Henes JC, Fritz J, Koch S, Klein R, Horger M, Risler T, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis--additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1711-5.
221. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156-68.
222. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):262-8.
223. Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(4):328-35.
224. Omdal R, Wildhagen K, Hansen T, Gunnarsson R, Kristoffersen G. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(3):229-32.
225. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, Lovric S, Unger L, Holle J, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol*. 2012;39(11):2153-6.
226. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2017-23.
227. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1540-7.
228. Jayne DRC, H.; Adu, D.; Misbah, S.; O'Donogue, D.; Scott, D.; Lockwood, C.M. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000;93(7):433-9.
229. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):959-67.

230. Gopaluni S, Smith R, Goymer D, Cahill H, Broadhurst E, Wallin E, et al. Alemtuzumab for refractory primary systemic vasculitis-a randomised controlled dose ranging clinical trial of efficacy and safety (ALEVIATE). *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):81.
231. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int*. 2004;65(4):1440-8.
232. Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, Haubitz M, Grunke M, et al. 15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):440-7.
233. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, Tervaert JW, Hall C, Heinzl P, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1125-30.
234. Schmitt WH, Birck R, Heinzl PA, Gobel U, Choi M, Warnatz K, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1083-92.
235. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2725-32.
236. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):445-53.
237. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):798-802.
238. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology*. 2002;206(5):496-501.
239. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquieres G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1343-6.
240. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1303-7.
241. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Detree F, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.
242. Morgan MD, Drayson MT, Savage CO, Harper L. Addition of infliximab to standard therapy for ANCA-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c89-97.
243. Amudala NA, Boukhilal S, Sheridan B, Langford CA, Geara A, Merkel PA, et al. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3814-7.
244. Ostendorf L, Burns M, Wagner DL, Enghard P, Amann K, Mei H, et al. Daratumumab for the treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. *RMD Open*. 2023;9(1).
245. Enghard P, Zickler D, Sonnemann J, Schneider W, Lurje G, Elezkurtaj S, et al. Imlifidase as novel treatment strategy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced pulmonary-renal syndrome. *Kidney Int*. 2021;100(6):1344-5.
246. Alvarez L, Kambham N, Su R. Renal improvement and remission in a patient with refractory ANCA-associated vasculitis treated with avacopan. *J Nephrol*. 2023;36(8):2365-70.
247. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, Gomez-Puerta JA, Plasin MA, Aldasoro E, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune

- diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10(11):679-84.
248. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1322-7.
 249. Bremer JP, Ullrich S, Laudien M, Gross WL, Lamprecht P. Methotrexate plus leflunomide for the treatment of relapsing Wegener's granulomatosis. A retrospective uncontrolled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1 Suppl 57):67-71.
 250. Mustapha N, Barra L, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Efficacy of leflunomide in the treatment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129(2):114-8.
 251. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 2019;10(1):5120.
 252. Rubenstein E, Maldini C, Vaglio A, Bello F, Bremer JP, Moosig F, et al. Cluster Analysis to Explore Clinical Subphenotypes of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Rheumatol*. 2023;50(11):1446-53.
 253. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(4):686-93.
 254. Solans-Laqué R, Rodriguez-Carballeira M, Rios-Blanco JJ, Fraile G, Saez-Comet L, Martinez-Zapico A, et al. 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)*. 2020;72(7):1001-10.
 255. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94.
 256. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblais P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1290-7.
 257. C R, P C, C P, A M, JP A, D L, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *United States* 2008 2008-2. 586-94 p.
 258. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, G  n  reau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(11):1638-45.
 259. Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazieres B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1117-27.
 260. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):396-401.
 261. Bettiol A, Urban ML, Bello F, Fiori D, Mattioli I, Lopalco G, et al. Sequential rituximab and mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a European multicentre observational study. *Ann Rheum Dis*. 2022.

262. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000905.
263. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(2):295-306.
264. Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi Huong D, Bussel A, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(2):208-15.
265. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(11):2175-86.
266. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis and rheumatism*. 2 ed. United States 2008. p. 586-94.
267. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(20):1921-32.
268. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2170-7.
269. Doubelt I, Cuthbertson D, Carette S, Chung SA, Forbess LJ, Khalidi NA, et al. Clinical Manifestations and Long-Term Outcomes of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in North America. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(6):404-12.
270. Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C, Canadian Vasculitis N. Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):171-5.
271. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185880.
272. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, Silvestri E, Prisco D, Goldoni M, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):952-4.
273. Terrier B, Jayne DRW, Hellmich B, Bentley JH, Steinfeld J, Yancey SW, et al. Clinical Benefit of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis for Patients With and Without a Vasculitic Phenotype. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(7):354-63.
274. Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol*. 2015;262(3):752-9.
275. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):80-7.
276. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S35-40.

277. Koga Y, Yoshimi S, Harada T, Suzuki S, Ohtsuka T, Dobashi K, et al. Long-term Safety and Efficacy of Benralizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Complicated with Severe Neuropathy. *Intern Med.* 2023;62(10):1553-6.
278. Cottu A, Groh M, Desaintjean C, Marchand-Adam S, Guillevin L, Puechal X, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(12):1580-6.
279. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taille C, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(12):1587-93.
280. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-50.
281. von Deimling M, Koehler TC, Frye BC, Maerker-Hermann E, Venhoff N. Two cases with new onset of ANCA-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis under treatment with dupilumab: coincidence or causality? *Ann Rheum Dis.* 2022.
282. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1566-74.
283. Wallace ZS, Fu X, Harkness T, Stone JH, Zhang Y, Choi H. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2308-15.
284. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, Deziel C, Troyanov Y, Lavergne V, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(3):416-23.
285. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036-43.
286. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):644-9.
287. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1440-7.
288. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med.* 2014;127(12):1242 e11-7.
289. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):795-9.
290. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD005590.
291. Odler B, Riedl R, Gauckler P, Shin JI, Leierer J, Merkel PA, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):681-7.
292. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human

- immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995;332(11):693-9.
293. Jinno S, Akashi K, Onishi A, Nose Y, Yamashita M, Saegusa J. Comparative effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole versus atovaquone for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases receiving prolonged high-dose glucocorticoids. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1403-9.
 294. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH, Jr., et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1998;339(26):1889-95.
 295. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2021;59(7):691-776.
 296. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
 297. Goldacker S, Gause AM, Warnatz K, Kommission Pharmakotherapie der D. [Vaccination in adult patients with chronic inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol*. 2013;72(7):690-4, 6-700, 2-4.
 298. Warnatz K, Goldacker S, Gause AM, die Kommission Pharmakotherapie der D. [Vaccination recommendations of the Commission for Pharmacotherapy of the German Society of Rheumatology]. *Z Rheumatol*. 2013;72(7):687-9.
 299. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):873-8.
 300. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, Lange K, Hurtado PR. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(5):343-51.
 301. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 5(Pt 2):819-28.
 302. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74.
 303. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):654-8.
 304. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1628-39.
 305. Specker C, Aries P, Braun J, Burmester G, Fischer-Betz R, Hasseli R, et al. Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, including recommendations for COVID-19 vaccination. *Z Rheumatol*. 2021;80(Suppl 2):33-48.
 306. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, Sander B, Fadeel B, Hafstrom I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209-14.

307. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1153-60.
308. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2041-7.
309. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1818-24.
310. Chocova Z, Hruskova Z, Mareckova H, Svobodova B, Duskova D, Bednarova V, et al. Rituximab use in patients with ANCA-associated vasculitis: clinical efficacy and impact on immunological parameters. *Clin Rheumatol*. 2015;34(1):107-15.
311. Weissmann-Brenner A, Brenner B, Belyaeva I, Lahav M, Rabizadeh E. Rituximab associated neutropenia: description of three cases and an insight into the underlying pathogenesis. *Med Sci Monit*. 2011;17(11):CS133-7.
312. Adler BL, Crew AB, Woodley DT. Early-onset neutropenia after rituximab therapy for bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(3):334-6.
313. Arroyo-Avila M, Fred-Jimenez RM, Vila LM. Early-onset neutropenia induced by rituximab in a patient with lupus nephritis and hemolytic anemia. *Case Rep Rheumatol*. 2015;2015:616787.
314. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):308-18.
315. Omura S, Kida T, Noma H, Sunaga A, Kusuoka H, Kadoya M, et al. Association between hypogammaglobulinaemia and severe infections during induction therapy in ANCA-associated vasculitis: from J-CANVAS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):3924-31.
316. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, Burkhard-Meier U, Fasshauer M, Habermehl P, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol*. 2020;50(10):1432-46.
317. Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Kruger K. German Society of Rheumatology recommendations for management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Z Rheumatol*. 2021;80(Suppl 2):49-63.
318. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study G. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1435-45.
319. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):873-80.
320. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21.
321. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(7):524-30.
322. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stucker I, Scott DG, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1415-21.
323. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(1):100-5.

324. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-84.
325. Hellmich B, Kausch I, Doehn C, Jocham D, Holl-Ulrich K, Gross WL. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1183-5.
326. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
327. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1021-32.
328. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(3):311-9.
329. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(4):224-9.
330. Haubitz M, Ehlerding C, Kamino K, Koch KM, Brunkhorst R. Reduced gonadal toxicity after i.v. cyclophosphamide administration in patients with nonmalignant diseases. *Clin Nephrol.* 1998;49(1):19-23.
331. Henes JC, Henes M, von Wolff M, Schmalzing M, Kotter I, Lawrenz B. Fertility preservation in women with vasculitis: experiences from the FertiPROTEKT network. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):S53-6.
332. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):795-810.
333. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(12):1532-5.
334. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, Reinders ME, Hagen EC, Wolterbeek R, et al. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3270-8.
335. Heijl C, Westman K, Hoglund P, Mohammad AJ. Malignancies in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: A Population-based Cohort Study. *J Rheumatol.* 2020;47(8):1229-37.
336. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):177-84.
337. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2168-78.
338. Sanchez Alamo B, Moi L, Bajema I, Faurschou M, Flossmann O, Hauser T, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1655-65.
339. Bourgarit A, Toumelin PL, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Guern VL, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323-30.
340. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(5):492-8.

341. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Taya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J*. 2010;36(1):116-21.
342. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3493-500.
343. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):564-7.
344. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):530-4.
345. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr., et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):620-6.
346. Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, Lindic J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 5:v5-7.
347. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Puechal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1186-97.
348. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
349. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011;91(12):1370-5.
350. Park ES, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Renal outcome of kidney-transplantation in Korean recipients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111(2):115-20.
351. Cook C, Jorge A, Fu X, Niles J, Jeyabalan A, Zonozi R, et al. Association of renal transplantation with reduced risk of myocardial infarction and ischemic stroke in ANCA-associated vasculitis: An observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(6):1180-5.
352. Wallace ZS, Wallwork R, Zhang Y, Lu N, Cortazar F, Niles JL, et al. Improved survival with renal transplantation for end-stage renal disease due to granulomatosis with polyangiitis: data from the United States Renal Data System. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1333-8.
353. Sachse F, Stoll W. Nasal surgery in patients with systemic disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2010;9:Doc02.
354. Almuhan A, Almahboob A, Alhussien A, Aljurayyed R, Alammam A. Current Therapeutic Approaches to Subglottic Stenosis in Patients With GPA: A Systematic Review. *Ear Nose Throat J*. 2021:1455613211036246.
355. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1639-45.

356. Mooney J, Spalding N, Poland F, Grayson P, Leduc R, McAlear CA, et al. The informational needs of patients with ANCA-associated vasculitis-development of an informational needs questionnaire. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1414-21.
357. Garbe N, Schafer C, Pilz A, Schmidt F, Raberger K, Wienke A, et al. The impact of a structured one-day seminar on disease-specific knowledge, lifestyle habits and disease impairment in ANCA-associated vasculitis. Results of a randomized, controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(1):69-76.
358. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):826-37.
359. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):207-11.
360. Carpenter DM, Meador AE, Elstad EA, Hogan SL, DeVellis RF. The impact of vasculitis on patients' social participation and friendships. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S15-21.
361. Tomasson G, Boers M, Walsh M, LaValley M, Cuthbertson D, Carette S, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):273-9.
362. Mercuzot C, Letertre S, Daien CI, Zerkowski L, Guilpain P, Terrier B, et al. Comorbidities and health-related quality of life in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) - associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102708.

Versionsnummer:	1.1
Erstveröffentlichung:	2024/08/12
Überarbeitung von:	2029/04/01
Nächste Überprüfung geplant:	2029/04/01

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online