

Asklepios Klinik Altona
Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie und
Nephrologie

Therapie der Systemischen Rheumatoiden Vaskulitis:
Unterschiede zwischen oraler und intravenöser
Cyclophosphamid- Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Alm, Lena

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Kötter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kümmerle-Deschner

Tag der Disputation: 19.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der SRV	1
1.2	Epidemiologie der SRV	1
1.3	Laborkonstellationen in SRV-Patienten	2
1.4	Diagnosekriterien der SRV	3
1.5	Klinisches Bild der SRV	3
1.6	Standardtherapie der RA	6
1.7	Standardtherapie der Vaskulitis, am Beispiel der GPA.....	9
1.8	SRV Therapie	15
1.9	Prognose der SRV- Patienten	20
1.10	Ziele der Dissertation.....	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Definition der Studienpopulation	23
2.2	Zeitraum der retrospektiven Analyse	23
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.4	Untersuchte Parameter.....	23
2.5	Statistische Analyseverfahren.....	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Stammdaten des Patientenkollektivs	28
3.1.1	Geschlechterverteilung	28
3.1.2	Alter bei Diagnosestellung RA.....	28
3.1.3	Alter bei Diagnosestellung SRV.....	29
3.1.4	Zeitdauer von Diagnosestellung RA bis Erstmanifestation SRV.....	33
3.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	34
3.2.1	Nikotinabusus	34

3.2.2	Laborparameter (Rheumafaktor, CCP)	35
3.2.3	Manifestationsspektrum	35
4.2.4	Vormedikation	37
3.3	Therapie	38
3.3.1	Therapieart	38
3.3.2	Verteilung der Vortherapien in Abhängigkeit von der Therapieart	39
3.3.3	Verteilungen der Manifestationen in Abhängigkeit von der Therapieart.....	39
3.3.4	Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart.....	40
3.3.5	Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieart.....	42
3.3.6	Dauer bis zur Remission in Abhängigkeit von der Therapiart und des Geschlechts	42
3.3.8	Kumulative Dosis des CYC bei intravenöser und oraler Gabe bis zur Remission	45
3.3.9	Kaplan-Meier-Kurve der Remission in Monaten, unterteilt in Therapiearten	46
3.3.10	Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Therapiearten.....	48
3.3.11	Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Remission	49
3.3.12	Cox-Regression der Dauer Remission in Monaten, unterteilt in Therapiearten und abhängig von Alter, Geschlecht, Nikotinabusus	51
4	Diskussion	53
4.1	Analyse der Methodik	53
4.2	Analyse der Stammdaten des Patientenkollektivs	54
4.2.1	Geschlechterverteilung	54
4.2.2	Erkrankungsalter RA	54
4.2.3	Erkrankungsalter SRV	54
4.2.4	Zeitraum zwischen Erstmanifestation RA und Auftreten der SRV	55
4.2.5	Manifestationsspektrum	55

4.3 Analyse der Charakterisierung des Patientenkollektivs	56
4.3.1 Nikotinabusus	56
4.3.2 Laborparameter	56
4.4 Analyse der Therapie	58
4.4.1 Verteilung der Therapiegruppen des vorliegenden Kollektivs	58
4.4.2 Komplikationen	58
4.4.3 Rezidive	59
4.4.4 Dauer bis zur Remission	60
4.4.6 Kaplan-Meier-Kurve der Remission, abhängig von den Therapiearten	61
4.4.7 Cox-Regression der Remission, abhängig von den Therapiearten	62
4.4.8 Limitationen	62
Schlussfolgerungen	63
5 Zusammenfassung	64
6 Literaturverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

AEA: Antiendothelialer -Antikörper

AK: Antikörper

AK Altona: Asklepios Klinik Altona

ANA: Antinukleärer Antikörper

ANCA: Antineutrophile Zytoplasma Antikörper

Anti-GBM-AK: Anti-Glomeruläre Basalmembran-Antikörper

BMI: Body Mass Index

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CCP: Zyklischer citrullinierter Peptid-Antikörper

cE-Selektin: Zirkulierende endotheliale Leukozytenadhäsionsmoleküle

CIC: Zirkulierende Immunkomplexe

cICAM: Zirkulierende interzelluläre Adhäsionsmoleküle

cVCAM: Zirkulierende Gefäßzelladhäsionsmoleküle

CYC: Cyclophosphamid

DMARD: krankheitsmodifizierende Antirheumatika

EAM: Extraartikuläre Manifestation

GN: Glomerulonephritis

HCQ: Hydroxychloroquin

Ig: Immunoglobuline

IQT: Interquartilbereich

MW: Mittelwert

MTX: Methotrexat

NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

PNP: Polyneuropathie

RA: Rheumatoide Arthritis

RF: Rheumafaktor

SRV: Systemische Rheumatoide Vaskulitis

STD: Standardabweichung

TNFi: TNF-Inhibitoren

vWF: Von-Willebrand-Faktor

Tabellenverzeichnis

1. Verteilung der Vortherapien in Abhängigkeit von der Therapieart	39
2. Verteilung der Manifestationen in Abhängigkeit von der Therapieart	40
3. Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart	41
4. Übersicht der Signifikanz der Kaplan-Meier-Kurve der Revision in Monaten, abhängig von den Therapiearten	48
5. Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Therapiearten (n=61)	49
6. Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Remission (n=61)	50
7. Ergebnisse der Cox-Regression der Dauer der Remission in Abhängigkeit von Kovariaten	51

Abbildungsverzeichnis

1. Gangrän der Hand (Kumar et al. 2016)	4
2. Haut-Ulkus einer SRV-Patientin, das erfolgreich mittels Prednisolon und Azathioprin therapiert wurde (Kuriyama 2015: 2091)	16
3. Geschlechterverteilung des Kollektivs (n=61)	28
4. Diagramm Alter bei Diagnosestellung RA in den verschiedenen Altersklassen (n=61)	29
5. Boxplots- Diagramm der Altersverteilung bei Diagnosestellung SRV , abhängig vom Geschlecht (n=61)	31
6. Boxplots- Diagramm der Altersverteilung aller Patienten bei Diagnosestellung SRV (n=61)	32
7. Diagramm Alter bei Diagnosestellung SRV in den verschiedenen Altersklassen (n=61)	33
8. Nikotinabusus bei Männern (n=27)	34
9. Nikotinabusus bei Frauen (n=34)	34
10. Laborparameter (CCP, RF) des SRV-Kollektivs vor Therapiestart (n=61)	35
11. Einteilung der Vormedikation (n=61)	38
12. Therapie der SRV, Verteilung der individuellen Gruppen (n=61)	38
13. Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart (n=61)	41
14. Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieart	42
15. Boxplots der Dauer der Remission in Abhängigkeit des Geschlechts in Monaten	43
16. Boxplots der Dauer der Remission aller Patienten in Monaten	44
17. Boxplots der Dauer der Remission in Abhängigkeit der Therapieart in Monaten	45
18. Kumulative Dosis des CYC in Gramm bis zur Remission, abhängig von oraler oder intravenöser CYC-Gabe (n=61)	46
19. Kaplan-Meier-Kurve der Remission, abhängig von den Therapiearten in Monaten	47
20. Cox-Regression der Remission in Monaten in Abhängigkeit von Kovariaten	51

1 Einleitung

1.1 Definition der SRV

Als Komplikation der Rheumatoiden Arthritis (RA) ist die Systemische Rheumatoide Vaskulitis (SRV) eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung. Dabei kann es zu einer Entzündungsreaktion aller Blutgefäße kommen, insbesondere zeigt sich eine Manifestation an den kleinen Gefäßen, wie digitalen Arterien und Vasa nervorum. Die Erkrankung befällt alle Gefäßwandschichten.

Das Krankheitsbild ist sehr unspezifisch und zeigt ein buntes Bild der Symptome (Voskuyl et al. 1998: 114-17). Demnach ist eine adäquate Diagnose der SRV schwierig und sie wird häufig verspätet gestellt. Als extraartikuläre Manifestation (EAM) der RA betrifft die SRV insbesondere RA-Patienten mit einem langjährigen, schwerwiegenden und therapierefraktären Verlauf (Scott et al. 1984: 377-84).

Die SRV ist eine seltene Erkrankung und aufgrund der heterogenen Manifestationen, lässt sich die Inzidenz nicht immer korrekt erfassen. Sie liegt zwischen 6 bis 44/Million und zeigt eine rückläufige Tendenz in den letzten 15 Jahren. Die Prävalenz der SRV beträgt 2-5% bei allen RA-Patienten (Salvarani et al. 1992: 242-6; Kaye et al. 1996: 253-7).

1.2 Epidemiologie der SRV

Das Krankheitsbild der SRV tritt in den letzten Jahrzehnten zunehmend seltener auf. Ein Grund dafür mag die Verbesserung der Therapie sein, die aggressiver und differenzierter geworden ist (Watts 2014: 261-2). Die Inzidenz wird von Watts in einer prospektiven Studie von 1988 bis 2002 mit einem Durchschnitt von 7,9/Million beschrieben, wobei sie in den letzten drei Jahren der Studie (1999 bis 2002) nur noch 3,6/Million betrug (Watts et al. 2004: 920-3). Nach Ntatsaki et al. liegt sie derzeit bei 3,4/Million (Ntatsaki et al. 2014: 145-52). Das Durchschnittsalter bei SRV-Erkrankung liegt geschlechtsunabhängig zwischen 50 und 62 Jahren und der Zeitraum zwischen der

RA- und der SRV-Manifestation circa bei einem Jahrzehnt (7,5 bis 17,7 Jahre) (Bacon et al. 1987: 157-63; Geirsson et al. 1987: 727-33; Turesson 2013: 360-6). Die Prävalenz der SRV weist in der Literatur eine große Spannweite auf. In retro- und prospektiven Studien liegen die Angaben zwischen 2 bis 5,4% (Salvarani et al. 1992: 242-6; Kaye et al. 1996: 253-7), wohingegen Obduktionsberichte das Auftreten der SRV bei RA-Patienten mit einer hohen Prävalenz von 25 bis 31% beschreiben (Salvarani et al. 1992: 242-6; Snowden et al. 1995: 437-48). RA-Patienten mit einer extraartikulären Manifestation haben ein höheres Risiko an ihrer Krankheit zu sterben als Patienten ohne extraartikuläre Manifestation. Auffällig ist, dass die Letalität kurz nach der SRV-Manifestation am Größten ist (Turesson 2013: 360-6).

1.3 Laborkonstellationen in SRV-Patienten

Die SRV-Patienten zeigen in der Regel hohe unspezifische serologische Entzündungsaktivität. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sind in 80% der Fälle erhöht. Es kommt häufig zu einer Thrombo- und Leukozytose, sowie Hypalbuminämie und chronischer Anämie (Luqmani et al. 1994: 566-76). Serologisch zeigen sich bei den SRV-Patienten ein hoher IgM-RF-, zyklischer citrullinierter Peptid- (CCP)- und antinukleärer Antikörper (ANA-AK) (Quismorio et al. 1983: 333-40; Voskuyl et al. 1996: 190-2). Die SRV ist bei der seronegativen RA eine Rarität (Ikeda et al. 1998: 268-70). Der IgG-RF-Titer korreliert im Gegenteil zu IgM-RF sehr gut mit der Krankheitsaktivität und kann sich nach der Remission normalisieren (Bacon 1987: 157-63). Der CCP-AK-Titer kann zur Unterscheidung der SRV von anderen Vaskulitisformen hilfreich sein (Laskari et al. 2010: 469). Des Weiteren besitzt der CCP-AK eine höhere Spezifität zur rheumatoiden Arthritis als der Rheumafaktor (Van Gaalen et al. 2004: 709). Bei der RA-assoziierten Letalität hat sich aber der Rheumafaktortiter weiterhin als Vorhersagewert bewiesen (Sihvonen et al. 2005: 2089). Auch Antiendotheliale Antikörper (AEA), Von-Willebrand-Faktor (vWF), Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1 und -3 (cICAM-1 and -3) sind mit dem Auftreten der SRV assoziiert (Tervaert et al. 2002: 849; Bosch 1995: 2038-45).

1.4 Diagnosekriterien der SRV

Das klinische Bild der SRV ist heterogen und sehr unspezifisch. Wenn allgemeine Beschwerden wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Leistungsabfall plötzlich bei RA-Patienten auftreten, sollte eine SRV in Erwägung gezogen werden. Die Symptome einer SRV treten oft auf, wenn die RA-Aktivität niedrig ist, somit korreliert die SRV nicht mit der RA-Aktivität. Infektionen, neoplastische Neubildungen, sowie thrombembolische Ereignisse sollten differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Ein oder mehrere der folgenden Kriterien müssen nach Bacon und Scott bei RA assoziierten SRV erfüllt sein:

- Mononeuritis multiplex oder PNP
- Periphere Gangrän
- Histologisch gesicherte, akut nekrotisierende Arteriitis mit typisch systemischen Krankheitszeichen
- Tiefe kutane Ulcera oder extra-artikuläre Aktivität (Pleuritis, Perikarditis, Skleritis), zusammen mit typischen digitalen Infarkten oder histologisch gesicherter Vaskulitis (Scott et al. 1981: 288-97; Luqmani et al. 1994: 566-76).

1.5 Klinisches Bild der SRV

Die SRV kann sich wie folgt präsentieren:

Hautvaskulitis:

Am häufigsten tritt die SRV in Form der Hautvaskulitis auf, die Literatur beschreibt eine Prävalenz von 90%. Sie zeigt sich in vielerlei Ausprägung: Palpable Purpura (38-45%), Petechien, tiefe Ulcera (33-62%), Gangrän (17-38%), makulopapuläres Exanthem, hämorrhagische Blasenbildung, subkutane Knötchen, Livedo reticularis, Atrophie blanche und selten Pyoderma gangraenosum sowie Erythema elevatum et diutinum (Geirsson et al. 1987: 727-33; Higaki et al. 1993: 406-11; Scott et al. 1981: 288-97). Histologisch gilt die Leukozytoklasie als ein diagnostisches Kriterium. Auch perivaskuläre Infiltrationen von Leukozyten können für die Diagnose einer Vaskulitis

hinweisend sein. Die Hautvaskulitis zeigt sich besonders an der unteren Extremität, an Finger- und Zehenkuppen sowie am Nagelfalz (Hachulla et al. 1994:1197-202; Watts et al. 2016: 916-31).



Abb. 1: Gangrän der Hand (Kumar et al. 2016)

Neuropathie:

Die Neuropathie bei SRV zeigt sich oft in Form von Infarkten in peripheren Nerven, die durch Vaskulitis in den Vasa nervorum verursacht werden. In der Regel treten zu 40% sensorische und zu 30-50% sensomotorische Neuropathien auf, die sich eher an den distalen, unteren Extremitäten zeigen (Voskuyl et al. 1998: 114-7). Mononeuritis multiplex oder symmetrische Neuropathien treten eher seltener auf (Puechal et al. 1995: 1618-29; Scott et al. 1981: 288-97).

Zerebrale Vaskulitis:

Auch die Manifestation der zerebralen Vaskulitis zeigt sich bei SRV-Patienten (Geirsson et al. 1987: 727-33). Die Ausprägung kann auch hier sehr unterschiedlich sein, so kommt es je nach Lokalisation zur Demenz, Hemiparese, Hirnnervenparese, zerebellare Ataxie, Dysphasie oder Blindheit (Sigal 1987: 157-80).

Kardiovaskuläre Erkrankung:

Die Perikarditis ist die häufigste kardiovaskuläre Manifestation der SRV mit einer Prävalenz von 35- 50% (Geirsson et al. 1987: 727-33). Auch Aorteninsuffizienz, Aortitis und Arrhythmien können durch SRV ausgelöst sein, ein Myokardinfarkt aufgrund einer Coronariitis tritt eher selten auf (van Albada-Kuipers et al. 1986: 587-8). Postmortal zeigt sich aber bei RA-Patienten, dass eine Entzündung der Koronarien in einer hohen Zahl von 20% bestand (Lebowitz et al. 1963: 102-23).

Lungenerkrankung:

Eine Lungenbeteiligung zeigt sich bei SRV-Patienten in 34% der Fälle. Pleuritis (27%) und die fibrosierende Alveolitis (13%) sind am häufigsten. Auch kann eine schwere pulmonale Hypertonie durch SRV ausgelöst sein (Balagopal et al. 1995: 331-3; Sharma et al. 1990: 220-2) sowie eine diffus alveoläre Hämorrhagie, die aufgrund einer pulmonalen Kapillaritis entstehen kann (Schwarz et al. 1998: 1609-15).

Augenerkrankung:

Die häufigste Form einer SRV-Manifestation am Auge ist die nekrotisierende Skleritis (1,6-12%) und die ulzerierende Keratitis (Fong et al. 1991: 472-9; Foster et al. 1984: 1253; Messmer 1995: 408). Ebenso können Episkleritiden (2%) und selten Scleromalacia perforans (1%) beobachtet werden (Geirsson et al. 1987: 727-33; Turesson 2013: 360-6).

Nierenerkrankung:

Eine Nierenbeteiligung bei SRV zeigt sich in Form einer nekrotisierenden Glomerulonephritis, sie tritt zu 1,6- 6% bei SRV-Patienten auf. Auch lassen sich bei SRV-Patienten eine rapid progressive Glomerulonephritis (GN) nachweisen, sowie die fokal segmentale, mesangial proliferative und membranöse GN (Breedveeld et al. 1985: 353-9; Harper et al. 1997: 125; Kuznetsky et al. 1986: 257-64).

Gastrointestinale und hepatische Erkrankung:

Die gastrointestinale und hepatische Form der SRV-Manifestation zeigt sich sehr selten. Es kann zu gastrointestinalen Infarkten, intraabdominellen Blutungen, Aneurysmarupturen, Dünndarmstrikturen, sowie intrahepatischen Hämorrhagien kommen (Achkar et al. 1995: 565-9; Babian et al. 1998: 119-20; Kuehne et al. 1992: 215-6; Mizuno et al. 1996: 2624-5).

1.6 Standardtherapie der RA

Die Therapie der rheumatoiden Arthritis strebt eine Behandlung der entzündeten Gelenkhaut (Synovitis) an. Wichtig ist es früh und aggressiv zu behandeln. Dies dient vor allem dazu Folgeschäden und das Risiko einer dauerhaften Bewegungseinschränkung zu reduzieren (Anderson et al. 2000: 22; Finckh et al. 2006: 864; Lard et al. 2001: 446).

Therapieerfolge zeigen sich bei der Verwendung von gut wirksamen Immunsuppressiva, den krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Alleine sowie in Kombination mit anderen Medikamenten führen sie zu hohen Remissionsraten (Schoels et al. 2010: 638).

Patienten mit mäßig bis schwerer aktiver RA haben ein höheres Risiko Langzeitschäden zu entwickeln als Patienten mit milder Aktivität der Erkrankung (Fuchs et al. 1989: 585). RA-Patienten erfüllen die American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR) Kriterien. Die alte ACR/EULAR - Klassifikation besagt, dass bei RA-Patienten ein positiver Rheumafaktor und/oder Antikörper gegen antizyklische citrullinierte Peptide (CCP), BSG- und/oder CRP-Erhöhung, mindestens 5 Gelenkentzündungen und der Nachweis von Folgen der Entzündung (Erosionen, gelenknahe Osteopenie, etc.) auf einfachen Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße vorhanden sein müssen, um die Krankheit zu bestätigen. Die vorliegende Arbeit basiert auf der alten ACR/EULAR-Klassifikation. Nach den neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien sollten Patienten auf ein Vorliegen einer RA getestet werden, sobald mindestens ein Gelenk eine klinische Synovitis aufweist und diese nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann.

Zudem kann man eine Punkteskala, zusammengesetzt aus vier Kategorien (Gelenkbeteiligung, Serologie, Akute-Phase-Proteine, Dauer der Symptome) nutzen, um zu erkennen, ob eine RA vorliegt. Eine RA liegt laut dieser Bewertung bei mehr als sechs von zehn Punkten vor (Aletaha et al. 2010: 1580-88).

Es gibt Grundsätze, die in der Therapie der rheumatoiden Arthritis entscheidend sind. Zu diesen gehören die Behandlung aller mit einer RA diagnostizierten Patienten mit einer Basistherapie (DMARD), der Einsatz von entzündungshemmenden Medikamenten, einschließlich nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAR), Glukokortikoide, die Symptome lindern bis DMARDs wirksam werden sowie die stetige Kontrolle der Remission der Erkrankung.

Die Therapie der RA basiert auf einer Behandlung mit krankheitsmodifizierten Antirheumatika (DMARDs) (Saag et al. 2008: 762; Smolen et al. 2010: 964). Den meisten Patienten mit aktiver RA wird ein früher Einsatz von DMARDs, in der Regel Methotrexat (MTX) empfohlen. Bei Patienten mit milderer Aktivität der Erkrankung wird Hydroxychloroquin (HCQ) oder Sulfasalazin verwendet.

DMARDs werden klassifiziert als:

- Konventionell synthetische DMARDs (csDMARDs):
 - o MTX
 - o Sulfasalazin
 - o Leflunomid
 - o Ciclosporin A
- Biologika (biologisch originäre und biosimiläre DMARDs- boDMARDs und bsDMARDs), z.B.:
 - o TNFi
 - o IL-12/23-Hemmer
 - o IL-17-Hemmer
- Zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs):
 - o Tofacitinib
 - o Baricitinib

Die Wahl der Therapie von Patienten mit mäßiger bis schwerer Aktivität der RA beschreiben ACR und EULAR wie folgt (Aletaha et al. 2010: 1580-88; Saag et al. 2008: 762; Singh et al. 2012: 625; Smolen et al. 2010: 964):

- Für die initiale Kontrolle der Erkrankung werden csDMARDs und nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs), a.e. Methotrexat und Glukokortikoide eingesetzt.
- Alternativ kann eine Therapie mit anderen csDMARD, wie z.B. Leflunomid, Sulfasalazin, auch in Kombination mit GC begonnen werden.
- Sollte dies nicht suffizient sein, können boDMARDs oder bsDMARDs wie Abatacept, Tocilizumab, Rituximab oder Tumor-Nekrose-Faktor alpha – Hemmer (TNFi), z.B. Etanercept oder Adalimumab eingesetzt werden.
- Bei ausbleibendem Therapieerfolg oder Kontraindikation kann eine Umstellung auf ein tsDMARDs erfolgen.

Methotrexat:

MTX ist ein Folsäure-Antagonist. Es hemmt kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und dient als Mittel der Wahl der csDMARD bei Patienten mit mäßiger bis schwerer RA-Aktivität. In randomisierten Studien hat MTX im Vergleich zu anderen DMARDs gezeigt, dass es zu einem schnelleren Wirkeintritt, vergleichbarer oder höherer Wirksamkeit und langfristig zu einer besseren Verträglichkeit der Patienten führt (Maetzel et al. 2000: 975). Auch das Überleben (kardiovaskulär und Gesamtletalität) verbessert sich unter MTX im Vergleich zu anderen DMARDs (Choi et al. 2002: 1173). In mehreren Patientengruppen ist es jedoch kontraindiziert. Dazu gehören Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden oder schwanger sind, sowie Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum und/ oder Lebererkrankungen und des Weiteren Patienten mit schwerer Nierenerkrankung (GFR <30 ml/min). MTX wird in der Regel einmal wöchentlich oral verabreicht. Für die meisten Patienten empfiehlt man zum Therapiestart eine Dosis zwischen 7,5mg und 15mg. Die Dosis wird je nach Grad der Krankheitsaktivität, Alter des Patienten, Größe, Begleiterkrankungen und Nierenfunktion angepasst.

Bei anhaltend hoher Krankheitsaktivität kann die MTX-Dosis bis zu 5mg/Woche erhöht werden. Generell wird eine minimale Zieldosis von 15mg/Woche oder maximale Zieldosis von 25mg/Woche angestrebt. Bei Patienten, bei denen die Dosis von 15 bis 25mg/Woche nicht ausreicht oder MTX zu Nebenwirkungen führt, wie z.B. Magen-Darm-Symptomen, kann eine subkutane MTX-Gabe, eine Umstellung auf ein anderes DMARD oder die Gabe eines Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren erwägt werden.

MTX wird bei von den meisten Patienten gut vertragen. Die mit einer MTX-Behandlung assoziierten Nebenwirkungen sind in der Regel nicht lebensgefährlich. Viele Patienten erleben während ihrer Therapie mindestens eine oder mehrere der häufigen Nebenwirkungen wie z.B. Gastritis. Darüberhinaus sind Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Malignome und MTX-induzierte Lungenschädigung beschrieben. Bei bis zu 35% der Patienten führen diese Nebenwirkungen nach zwei bis fünf Jahren zu einem Absetzen des Medikaments (Maetzel et al. 2000: 975).

Eine MTX-Behandlung erfordert sorgfältige Überwachung des Patienten, wie z.B. regelmäßige Kontrollen des Blutbildes als auch Parameter für die Funktion der Leber und der Lunge sowie der Knochenmarksproduktion.

Zusätzlich zur MTX-Therapie sollten Patienten niedrig dosiert Folsäure einnehmen.

1.7 Standardtherapie der Vaskulitis, am Beispiel der GPA

Die Granulomatose mit Polyangiitis, auch GPA genannt, gehört zu der Gruppe der Vaskulitiden. Dieses Krankheitsbild wird nach der neuen Chapel-Hill-Konsensus-Nomenklatur zu den ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden/Kleingefäße zugeordnet. Die Therapie der GPA hat wie die Standardtherapie anderer Vaskulitiden zwei Komponenten: Remissionsinduktion mit einer initialen immunsuppressiven Therapie und Erhalt der immunsuppressiven Therapie. Dabei wird am häufigsten Methotrexat, Azathioprin oder Rituximab eingesetzt.

Das Ziel einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit GPA ist die vollständige Remission der Erkrankung und somit das Fehlen jeglicher Krankheitsaktivität.

Bei den meisten GPA- Patienten kommt es mittels einer Kombination von Glukokortikoiden mit Rituximab oder entweder oral oder intravenös gegebenem Cyclophosphamid zu einer Remission der Erkrankung. In der Regel tritt dies innerhalb

von drei bis sechs Monaten nach Beginn der Therapie auf (Beck et al. 2013: 402). Eine Glukokortikoid-Mono-Therapie wird nicht empfohlen (Nachman et al. 1996: 33; Hoffman et al. 1992: 488-98).

Remissionsinduktion:

Die initiale Therapie hängt wie auch bei der RA beschrieben, von der Schwere der Erkrankung ab. Im Wesentlichen gibt es zwei Gruppen:

- Patienten mit geringer Krankheitsaktivität:

Diese Patienten weisen eine geringe Krankheitsaktivität auf ohne Nachweis für einen lebensgefährlichen Organbefall, wie z.B. zerebrale Vaskulitis, Glomerulonephritis oder gastrointestinale Blutungen.

- Patienten mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität:

Alle anderen Patienten werden in diese Gruppe eingeschlossen. Somit weisen diese Patienten lebensgefährliche Manifestationen der GPA auf, wie beispielsweise rasch progredientes Nierenversagen oder pulmonale Hämorrhagie.

Die Therapie bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität besteht häufig aus einer Kombination von Glukokortikoiden mit Methotrexat oder Glukokortikoiden allein (Langford et al. 2000: 1836; Sneller et al. 1995: 608). Patienten, die bereits mit Methotrexat behandelt wurden und keine Remission zeigten, sollten mit Cyclophosphamid oder Rituximab behandelt werden. Bei Patienten mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität wird eine Kombination von Glukokortikoiden mit Cyclophosphamid (oral oder intravenös) oder Rituximab empfohlen. Plasmapherese wird bei Patienten mit einem Serum-Krea über 5,7mg/dl, einer pulmonalen Hämorrhagie und/oder positiver anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper (anti-GBM-AK) angewandt. Unbehandelt führt eine GPA in circa 90% der Fälle innerhalb von zwei Jahren zum Tod; häufig durch respiratorisches oder renales Organversagen (Hoffman et al. 1993: 11).

Rituximab:

Das Therapieregime für Rituximab beträgt $375\text{mg}/\text{m}^2$ pro Woche für vier Wochen. Alternativ kann man auch 1g Rituximab geben und diese Gabe nach zwei Wochen wiederholen. Rituximab gilt als gute Alternative zu Cyclophosphamid für die Therapie bei neu diagnostizierter Vaskulitis, als auch bei einem Rezidiv einer Vasculitis, die zuvor mit Cyclophosphamid oder anderen immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurde. Bei der Induktion der Remission zeigen Rituximab und Cyclophosphamid ähnliche Ergebnisse nach sechs Monaten. Jedoch ist Cyclophosphamid bei der Remissionsinduktion der Rezidivpatienten nach sechs Monaten Rituximab unterlegen. In der Häufigkeit der Nebenwirkungen unterscheiden sich die beiden Medikamente nicht (Jones et al. 2010: 211, Stone et al. 2010: 221-32).

Eine der häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab ist die Infusionsreaktion, oft innerhalb der ersten 30-120 Minuten nach Erstgabe. Symptome wie Kopfschmerzen, Atemnot, Übelkeit und Erbrechen, etc. können auftreten. Auch ein schwerer Blutdruckabfall ist beschrieben. Die Symptome entstehen durch die Freisetzung von Zytokinen aus Mastzellen und/oder Basophilen. Bei den meisten Patienten ist die Reaktion gering und verschwindet sobald Rituximab abgesetzt wird (Popa et al. 2007: 626).

Über einen längeren Zeitraum verabreicht, kann Rituximab zu Komplikationen wie Hypogammaglobulinämie führen (Cohen et al. 2006: 2793). Des Weiteren ist die Rituximab-Therapie vermutlich mit dem Auftreten der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) assoziiert (Carson et al. 2009: 4834). Patienten unter Rituximab-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-Reaktivierung (Buch et al. 2011:1). Auch das Auftreten von Malignomen wie Lymphomen ist beschrieben (Pyrpasopoulou et al. 2011: 403).

Das Infektionsrisiko unter Rituximab ist im Vergleich zu anderen Medikamenten wie Glukokortikoide oder Cyclophosphamid eher gering.

Cyclophosphamid:

Es existieren zwei Cyclophosphamidschemata: die täglich orale oder die intravenöse intermittierende Pulstherapie.

Orales Cyclophosphamid wird in einer Dosis von 1,5 bis 2mg täglich verabreicht bis eine stabile Remission erreicht ist. Diese tritt in der Regel nach drei bis sechs Monaten ein. Bei intravenöser Gabe wird die Dosis auf 15 mg/kg alle zwei Wochen für insgesamt 6 Wochen festgelegt und dann alle drei Wochen die gleiche Dosis intravenös verabreicht oder oral 5mg/kg für drei Tage bis zur Remission gegeben. Nach Erreichen einer Remission wird die Therapie für drei weitere Monate fortgeführt.

Es zeigt sich in mehreren Studien, dass beide Therapieformen den Rückgang einer aktiven Erkrankung mit einer ähnlichen Rate induzieren. Bei der täglich oralen Therapie kommt es seltener zu Rezidiven, es treten jedoch häufiger Leukopenie und Infektionen auf (Adu et al. 1997: 401, de Groot et al. 2009: 670-680).

Orales Cyclophosphamid wird in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht. Es induziert eine Remission bei 85-90% der Patienten und 75% erleben eine komplette Remission (Hoffman 1993: 11; Nachman et al. 1996: 33).

Rezidive treten zu 15% nach 18 Monaten auf und zu 50% nach 27 Monaten (Jayne et al. 2003: 36; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group 2005: 351). Es zeigt sich außerdem, dass 86% der Patienten trotz adäquater Therapie nach acht Jahren eine hohe Morbidität aufweisen (Hoffman 1993: 11; Hoffman et al. 1992: 488-98)

Die intravenöse Therapie mit Cyclophosphamid in Kombination mit Glukokortikoiden ist geeignet, um die kumulative Dosis von Cyclophosphamid zu senken. Die Remissionsinduktion mit intravenösen Cyclophosphamid entspricht den Ergebnissen der oralen Cyclophosphamid-Therapie (Adu et al. 1997: 401; de Groot et al. 2009: 670-680).

Laut der Literatur wird nach neun Monaten bei 88% der Patienten eine Remission erreicht. Am häufigsten tritt eine Remission zwischen zwei und sechs Monaten auf. Nach neun Monaten zeigt sich bei 14,5% der Patienten ein Rezidiv. Im Vergleich zum täglichen oralen Cyclophosphamid ist intravenöses Cyclophosphamid mit einer signifikant niedrigeren kumulativen Cyclophosphamid-Dosis assoziiert und einer niedrigeren Häufigkeit von Leukopenie. Es gibt keinen Unterschied in der Zahl der Todesfälle, aber bei Patienten mit intravenösen Cyclophosphamid sind signifikant häufiger Rezidive beschrieben (de Groot et al. 2009: 670-680; Harper et al. 2012: 955-60).

Cyclophosphamid führt zu einer Senkung der neutrophilen Granulozyten. Diese sollten

unter einer Cyclophosphamidtherapie regelmäßig kontrolliert werden und sofern eine Leukopenie auftritt, sollte die Dosis angepasst werden. Zu den häufigen Nebenwirkungen von Cyclophosphamid gehören eine Knochenmarkshemmung mit einhergehender Leukopenie, Infektionen und Haarausfall. Aufgrund einer hohen Letalitätsrate ist besonders die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie unter Cyclophosphamid-Therapie gefürchtet. Bei einer hohen kumulativen Dosis (>30g) besteht ein Risiko für Malignome, wie Leukämie und Blasen Tumore. Auch kann es zu einer hämorrhagischen Zystitis kommen. Zudem kann es bei Frauen und Männern zu Infertilität führen (de Groot et al. 2009: 670-680).

Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis oder auch von Blasen Tumoren setzt man heutzutage Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) ein. Dies ist ein Zytoprotektor, der zur Neutralisierung toxischer Stoffwechselprodukte eingesetzt wird, die im Rahmen der Cyclophosphamid-Therapie entstehen. Mit einer Sulfhydrylgruppe bindet und neutralisiert Mesna den toxischen Metaboliten Acrolein, der eine hämorrhagische Zystitis und weitere Erkrankungen verursachen kann. Acrolein entsteht durch Biotransformation von Cyclophosphamid in der Leber, bei der Cyclophosphamid vom Cytochrom-P450-System zu 4-Hydroxycyclophosphamid-Aldophosphamid hydroxiliert wird. Letzteres spaltet dann Acrolein ab und wird zu wirksamen Phosphoramid-Mustard, das die Zell-DNS durch Quervernetzung schädigt (Rang et al. 2007).

Plasmapherese:

Die Indikation zur Plasmapherese wird bei Patienten mit GPA gestellt, sofern zusätzlich anti-GBM-AK vorhanden sind, eine pulmonale Hämorrhagie auftritt oder eine Dialysepflicht besteht. Eine Plasmapherese wird über zwei Wochen durchgeführt und man erreicht in der Regel sieben Therapieeinheiten (60ml/kg pro Therapieeinheit). Albumin wird als Ersatzflüssigkeit anderen Mitteln bevorzugt (Glassock 1992:270).

Erhaltungstherapie:

Mit Cyclophosphamid als Induktionstherapie beginnt die Erhaltungstherapie nach dessen Absetzen und der Voraussetzung, dass die neutrophilen Granulozyten auf ein sicheres Niveau gestiegen sind. Wenn Rituximab für die Induktionstherapie verwendet

wird, beginnt die Erhaltungstherapie in der Regel nach vier und sechs Monaten, unabhängig von dem Medikament, dass zur Erhaltungstherapie eingesetzt wird.

Die am häufigsten für eine Erhaltungstherapie eingesetzten Medikamente bei Patienten mit GPA sind Azathioprin, Methotrexat und Rituximab. Die Wahl des Medikaments ist von dem Krankheitsverlauf des Patienten abhängig, d.h. ob der Patient eine neu aufgetretene Krankheit aufweist oder bereits mehrere Rückfälle hat. Andere Faktoren, die die Wahl des Medikaments beeinflussen, sind bekannte Nebenwirkungen oder andere Komorbiditäten.

Rezidiv:

GPA-Patienten mit einem Rezidiv werden zur Remissionsinduktion mit Rituximab oder Cyclophosphamid behandelt. Solche Patienten haben im Verlauf ein höheres Risiko ein erneutes Rezidiv zu bekommen und eine Erhaltungstherapie ist indiziert. Die Wahl des Mittels für die Erhaltungstherapie hängt davon ab, ob das Rezidiv während oder nach der Erhaltungstherapie aufgetreten ist. Patienten, die ein Rezidiv während der Erhaltungstherapie erleiden, sollten mit Rituximab behandelt werden. Bei Patienten, die ein Rezidiv erfahren, nachdem die Erhaltungstherapie abgeschlossen ist, sollte nach der Remissionsinduktion das gleiche Mittel wie zuvor für die Erhaltungstherapie verwendet werden. Im Allgemeinen wird die Erhaltungstherapie für 12 bis 24 Monate eingesetzt.

Das Ausschleichen der Glukokortikoide sollte beginnen, sobald die Induktionstherapie Wirkung zeigt. Das Ziel ist es nach vier bis acht Monaten Glukokortikoide auszuschleichen, um das Risiko für Infektionen zu verringern. Somit erhalten die Patienten oft bereits zum Zeitpunkt des Beginns der Erhaltungstherapie niedrig dosiertes orales Prednisolon oder dessen Äquivalent. Das Ausschleichen der Glukokortikoide sollte während der Phase der Erhaltungstherapie fortgesetzt und solange fortgeführt werden wie die Patienten asymptomatisch bleiben.

Unter einer Glukortikoidtherapie treten diverse Nebenwirkungen auf. Diese sind in der Regel dosisabhängig und treten häufiger auf, je länger die Therapie ist. Typische Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind pergamentartige Hautveränderungen, cushingoides Aussehen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen. Bei höheren Dosen können auch psychische Veränderungen wie affektive Störungen, kognitive Veränderungen und Psychosen auftreten.

Insbesondere haben Patienten unter Glukokortikoidtherapie ein erhöhtes Infektionsrisiko, v.a. für Infektionen der unteren Atemwege und Candidosis. Besonders gefürchtet ist eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, die bei Prednisolon-Tagesdosen von über 20mg auftreten kann (Buttgereit et al. 2011: 1). Weiterhin ist ein erhöhtes Risiko für eine diabetogene Stoffwechsellage beschrieben, sowie ein vermehrtes Auftreten vom grauen Star. Es gibt Anzeichen, dass Patienten unter Glukokortikoidtherapie häufiger an kardiovaskulären Ereignissen erkranken, als auch dazu neigen, Nierenerkrankungen und einen Hypertonus zu erleiden (Huscher et al. 2009: 1119). Es kann zu einer Bildung von gastrointestinalen Ulzera kommen, insbesondere bei einer Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs). Ein höheres Risiko für Osteoporose, erhöhtes Frakturrisiko, Myopathie, etc. zählt weiterhin zu den Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (McDougall et al. 1994: 1207).

1.8 SRV Therapie

Die Therapie der SRV richtet sich nach der Schwere der Organmanifestationen. Isolierte Hautläsionen haben in der Regel eine gute Prognose und benötigen oft keine immunsuppressive Therapie. Davon ausgenommen sind Vaskulitis-induzierte Ulzera, die durchaus eine Cyclophosphamid-Therapie erfordern können. Demgegenüber haben Patienten mit einer Beteiligung von inneren Organen, Muskeln oder peripheren Nerven eine schlechtere Prognose und müssen immunsuppressiv therapiert werden. In der Regel werden anfänglich hohe Dosen von Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid oder alternativ Rituximab eingesetzt (Hellmann et al. 2008: 929; Stone et al. 2010: 221-32).

SRV wird durch einige Erreger nachgeahmt, wie z.B. virale (HIV, Herpesviren und Hepatitisviren) oder bakterielle (Tuberkulose) Erreger. Diese müssen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie ausgeschlossen werden.

Therapie anhand der Organmanifestationen

Hautvaskulitis:

Eine isolierte Hautmanifestation kann symptomatisch behandelt werden, da das Risiko für die Ausbildung einer systemischen Komponente gering ist (Oien et al. 2001: 816, Price-Forbes 2002:). Zu den topischen Behandlungsmöglichkeiten zählen feuchte Umschläge, Hydrogel-Verbände, etc.. Topische Glukokortikoide können ebenfalls verwendet werden. Ihre Wirksamkeit bei Hautgeschwüren ist aber ungewiss. Patienten, die eine systemische Komponente und zusätzlich Hautulzerationen haben, benötigen immunsuppressive Behandlung und lokale Hautpflege.

Die SRV hat viele Ähnlichkeiten mit anderen Vaskulitis-Formen. Einzigartig bleibt jedoch, dass durch eine Intensivierung der RA- Primärtherapie eine Verbesserung der SRV-Symptomatik bewirkt wird (Kamali et al. 2005; 673). Patienten, die nicht auf eine topische und immunsuppressive Therapie antworten, können von einer Hauttransplantation profitieren (Tuveri et al. 2000: 1739). Eine topische Anwendung von Wachstumsfaktoren wird derzeit noch geprüft (Harper et al. 2012: 955-60; Harper et al. 1997: 125). Nichtsdestotrotz gilt die topische Therapie der SRV heutzutage eher als veraltet und man therapiert a.e. mit Glukokortikoiden und einer Eskalation der RA-Therapie.



Abb. 2: Hautulkus einer SRV-Patientin, das erfolgreich mittels Prednisolon und Azathioprin therapiert wurde (Kuriyama 2015: 2091)

Rheumatoide Mesaortitis:

Aortitis ist eine seltene Manifestation der SRV und kann zu einer Aortenklappeninsuffizienz, Aneurysma oder Ruptur der Wand führen (Gravallese et al. 1989: 95). Wie bei den Großgefäßvaskulitiden (Arteriitis cranialis/Risenzellarteriitis und Takayasu-assoziierte Mesaortitis) besteht die Primärbehandlung der rheumatoiden Mesaortitis aus einer Therapie mit Glukokortikoiden in Kombination mit Methotrexat oder Azathioprin (Garcia-Martinez et al. 2011).

Systemische Vaskulitis:

Eine Systemische Rheumatoide Vaskulitis wie Augenvaskulitis oder vaskulitische Neuropathien erfordern eine aggressive Therapie, in der Regel mit hochdosierten Glukokortikoiden plus Rituximab oder Cyclophosphamid.

Remissionsinduktion:

Im Allgemeinen beruht das Behandlungsschema bei milden Verläufen der SRV auf der Kombination von Glukokortikoiden und MTX oder alternativ Azathioprin. Bei schweren Verläufen können in der Regel Glukokortikoide zusammen mit Rituximab eingesetzt werden (Messmer et al. 1995: 408; Foster et al. 1984: 1253). Alternativ zu Rituximab kann Cyclophosphamid verwendet werden. Das Ziel einer jeden SRV-Behandlung ist der fehlende Nachweis jeglicher Gefäßentzündung.

- Glukokortikoide:

Patienten mit einer schweren SRV sollten ein bis drei Tage eine Hochdosistherapie, z.B. mit Methylprednisolon (täglich zwischen 100mg und 1g i.v.) erhalten. Im Verlauf kann die Dosis zu 1mg/ kg/ Tag bis maximal 80mg/ Tag Prednisolon reduziert werden. Häufig muss aufgrund von vorbestehender Komorbidität die Glukokortikoid-Dosis modifiziert werden. Das Ziel ist es das Prednisolon nach circa zwei Monaten der Behandlung bis 20mg/ Tag ausgeschlichen zu haben und im Verlauf auf 5mg/ Tag oder weniger für weitere sechs Monate nach Therapiestart zu senken. Die meisten Patienten benötigen neben hochdosierten Glukokortikoiden Cyclophosphamid oder Rituximab zur Remissionsinduktion der SRV.

- Methotrexat und Azathioprin:

Bei milden Verläufen der SRV ist MTX in Kombination mit Glukokortikoiden die Therapie der Wahl. Begonnen wird mit einer Dosis von 10 mg/ Woche. Eine Steigerung auf 20 bis 25 mg/ Woche ist je nach Wirksamkeit und Auftreten von Nebenwirkungen möglich (Bartels, Bridges 2010: 414-19). Azathioprin gilt als Alternative zu Methotrexat. Es wird initial mit einer Dosis von 2mg/ kg/ Tag verwendet, diese kann, sofern eine klinische Besserung ausbleibt auf 2,5mg/ kg/ Tag gesteigert werden. Die Gesamtmaximaldosis von 250mg täglich sollte nicht überschritten werden. Vor dem Beginn einer Azathioprin-Therapie, sollte die Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase geprüft werden. Dies ist erforderlich, um Azathioprin zu metabolisieren.

Heurkens et al. zeigten, dass es bei neun SRV-Patienten unter Azathioprin und Glukokortikoiden zu einer Symptomlinderung kam (Heurkens et al. 1991: 2249). In einer weiteren Studie wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen zufällig zugewiesenem Azathioprin und Placebo herausgestellt (Nicholls et al. 1973: 589). Häufige Nebenwirkungen unter Azathioprin sind Infektionen, Leukopenie sowie Knochenmarkshemmung.

- Rituximab:

Eine Kombination von Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$ wöchentlich in vier Dosen oder 1000mg im Abstand von 15 Tagen, dann 1000mg alle 6 Monate i.v.), ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper und hoch dosierte Glukokortikoide wird als Therapie der Wahl bei fast allen Patienten mit schwerer SRV empfohlen. Begründend dafür ist, dass Rituximab zuverlässiger zu einer Remission führt als Cyclophosphamid. Cyclophosphamid gilt als Reservemittel. Rituximab wurde erstmalig in der Behandlung von B-Zell-Lymphomen eingesetzt und wird auch für die Behandlung von RA verwendet. Bisläng gibt es keinen direkten Vergleich von Rituximab und Cyclophosphamid in randomisierten Studien, aber Studien mit kleinen Patientenkohorten zeigen, dass Rituximab als eine sichere und wirksame Therapie für Remissionsinduktion, Erhaltungstherapie und Therapie bei Rezidiven gilt (Puechal et al. 2012: 331-9).

Es wurde gezeigt, dass 71% der Patienten unter Rituximab nach sechs Monaten eine

komplette Remission der SRV erreichen. Nach einem Jahr nach Therapiebeginn befanden sich 82% der Patienten in einer Remission. Im Vergleich zu Cyclophosphamid ist Rituximab mit einer geringeren Letalität assoziiert (Puechal et al. 2012: 331-9).

- Cyclophosphamid:

Patienten, die nicht auf Rituximab ansprechen, werden mit einer Kombination von hoch dosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid bis zu 2mg/ kg/Tag bei normaler Nierenfunktion behandelt. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung stattfinden. In der Regel gilt, dass SRV-Patienten unter Rituximab spätestens drei Wochen nach Beginn der Behandlung Anzeichen einer Remission aufweisen sollten. Patienten, die keine Besserung zeigen und die Vaskulitis unverändert besteht, sollten auf Cyclophosphamid umgestellt werden.

Cyclophosphamid kann in zwei verschiedenen Formen verabreicht werden: täglich oral oder intermittierend intravenös. Beide Formen wurden bei der Behandlung der Vaskulitis untersucht. Keine Form erlaubt einen starken, evidenzbasierten Vorteil gegenüber der Anderen. Dennoch ist die Vorgehensweise zur Behandlung der systemischen Vaskulitis mit Cyclophosphamid so vielfältig wie bei der Granulomatose mit Polyangiitis oder Polyarteriitis nodosa. Es gibt keine Studien bei SRV, die direkt die tägliche orale Cyclophosphamid-Gabe mit der intermittierend intravenösen Cyclophosphamid-Gabe vergleicht. Wenn Cyclophosphamid mit hochdosierten Glukokortikoiden eingesetzt werden, ist es ratsam eine Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol einzusetzen.

-TNF-Inhibitoren (TNFi):

Als weitere Alternativpräparate bei SRV-Patienten können TNFi eingesetzt werden. Bislang gibt es keine randomisierten Studien zu TNFi in der SRV-Therapie. Es existieren nur Fallberichte oder –serien zur TNFi- Behandlung bei SRV-Patienten. TNFi wirken gut bei der Behandlung der RA und können auch für die Therapie der SRV interessant sein. Bei einer Studie wurden neun SRV-Patienten, die zuvor mit Cyclophosphamid therapiert wurden mit TNFi behandelt, sieben mit Infliximab und zwei mit Etanercept. Vier Infliximab-Patienten erreichten eine Vollremission und einer der Etanercept-Patienten. Ein Patient starb und zwei Patienten schieden aufgrund einer Infektion aus (Bartolucci et al. 2002: 1126-32). Eine Gruppe von drei SRV-Patienten

erzielten gute Ergebnisse nach einer Infliximab-Therapie (Unger et al. 2003: 587-8). Trotz guter Erfahrungen mit TNFi in der SRV-Therapie, sind TNFi auch mit der Entstehung der SRV assoziiert (Galaria et al. 2000: 2041, Negoescu et al. 2014: 1944-7).

- Chlorambucil:

Chlorambucil ist eine alkylierende Substanz und wirkt ähnlich potent wie Cyclophosphamid (Savolainen 1999: 898). Aufgrund des breiten Spektrums der Nebenwirkungen, wie Knochenmarkstoxizität und hämatopoetische Malignome, wird Chlorambucil eher zurückhaltend verwendet. Bei SRV-Patienten, die für Cyclophosphamid nicht geeignet sind, kann Chlorambucil in Erwägung gezogen werden. Heutzutage existieren bereits bessere Alternativen in der SRV-Behandlung.

Erhaltungstherapie:

Es wird Patienten empfohlen, die durch Rituximab eine Vollremission erreicht haben, für eine Erhaltungstherapie das gleiche Medikament zu verwenden. Rituximab ist für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland zugelassen. Bei Patienten mit einer schweren SRV sollte mindestens solange gewartet werden, bis die B-Zell-Konzentration in einen messbaren Bereich zurückgekehrt ist, dies geschieht häufig nach sechs bis zwölf Monaten. Wird Cyclophosphamid zur Remissionsinduktion verwendet (in der Regel nach drei bis sechs Monaten), so wird zur Erhaltungstherapie auf ein weniger toxisches Mittel umgestellt, wie z.B. Azathioprin (oral 1,5 bis 2mg/kg/Tag).

1.9 Prognose der SRV- Patienten

Die Prognose von SRV-Patienten ist abhängig von der Form der Manifestation ihrer Erkrankung. Gastrointestinale Beteiligung mit Blutung und Perforation, viszerale Infarkte, Gangrän, Myokardbeteiligung, zerebrale Vaskulitis, sensomotorische Polyneuropathien (PNP) und vermutlich auch Mononeuritis multiplex haben eine schlechtere Prognose als Hautulzera oder einfache sensorische PNP (Geirsson et al. 1987: 727-33). Die Letalität bei SRV-Patienten ist 1,34-fach höher als der Durchschnitt und somit gering höher als die Letalität bei RA-Patienten. So beschreibt auch Ntatsaki

et al. eine hohe 1-Jahres Letalität bei SRV-Patienten von bis zu 20% (Ntatsaki et al. 2014: 145-52). Ursache dafür mag die Krankheit-assoziierte Morbidität der SRV-Patienten und/oder die aggressive immunsuppressive Therapie sein, die bei einer SRV oft nötig ist. Eine Studie zeigt, dass die Haupttodesursache bei 61% der SRV-Patienten eine Infektion unter immunsuppressiver Therapie ist (Voskuyl et al. 1996: 190-2; Voskuyl et al. 1998: 114-7). Die Überlebensrate der SRV-Patienten beschrieb eine Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 7,2 Jahren mit 57% (Puechal et al. 1995: 1618-20; Puechal et al 2012: 331-9).

1.10 Ziele der Dissertation

Bislang existiert keine Studie, die bei dem Krankheitsbild der SRV den Unterschied zwischen oraler und intravenöser Cyclophosphamid-Therapie verglichen hat.

Das Ziel dieser Dissertation ist es diese beiden Therapieansätze Cyclophosphamid täglich per os und Cyclophosphamid intermittierend intravenös der SRV-Behandlung näher zu beleuchten und Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne SRV-Therapie zu betrachten.

Besondere Berücksichtigung fanden folgende Fragen:

1. Wie charakterisiert sich das SRV Kollektiv? Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?
2. Gibt es Unterschiede der beiden Therapieansätze bezüglich Komplikationen oder Rezidive, auch im Vergleich zur Gruppe ohne intensivierete immunsupprimierende/ -modulierende Therapie?
3. Welche der beiden Therapiearten führt bei SRV-Patienten früher zu einer Remission? Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?
4. Gibt es Faktoren, die den Zeitraum bis zur Remission beeinflussen? Welche Therapieart führt unabhängig von Einflussfaktoren früher zu einer Remission?

2 Material und Methoden

2.1 Definition der Studienpopulation

Das für die retrospektive Analyse gesammelte Patientenkollektiv besteht aus 61 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der SRV der jüngste Patient 26 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt war. Dabei handelt es sich um 27 Männer und 34 Frauen. Basis dieser Studie sind die Daten der Patienten, die in dem unten genannten Zeitraum in der Asklepios Klinik Altona therapiert wurden. Die klinischen Daten wurden vor der Datensammlung anonymisiert, in eine SPSS-Tabelle eingepflegt und mit Hilfe dieser ausgewertet.

2.2 Zeitraum der retrospektiven Analyse

Die Daten wurden erhoben von Patienten, die sich in einem Zeitraum von circa vier Jahren zwischen dem 01.01.2009 und 31.06.2013 in der Asklepios Klinik Altona vorstellten. Unsere Studie schließt demnach das inzidente (Erstdiagnose SRV in diesem Zeitraum) und prävalente (Diagnose einer SRV vor diesem Zeitraum) Auftreten der Patienten ein.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.06.2013 in der genannten Klinik mit der Diagnose SRV betreut und behandelt wurden oder bei denen in diesem Zeitraum eine SRV diagnostiziert wurde. Aufgrund von mangelnder Dokumentation und fehlendem Erscheinen am Re-Evaluationstermin in 21 von 82 Fällen wurden 61 Patienten für das retrospektive Analysedesign ausgewählt.

2.4 Untersuchte Parameter

Für unsere Studie wurden die elektronischen Patientenakten nach folgenden Kriterien analysiert:

- Alter
- Geschlecht

- Alter bei Diagnosestellung RA in Jahren
- Alter bei Diagnosestellung SRV in Jahren
- Zeitraum zwischen Diagnosestellung RA und SRV in Jahren
- Laborparameter zu zwei Zeitpunkten (am Tag der Diagnosestellung und am Tag der Re-Evaluation):
 - RF-IgG
 - CCP-AK
 - ANA-AK
 - Nikotinabusus
- Vortherapie:

Das Kollektiv teilt sich in vier verschiedene Gruppen der Vortherapie:

1. Keine Basistherapie (Referenzkategorie)
2. MTX
3. MTX und Adjuvans
4. Alle anderen Therapien

In der 3. Gruppe befinden sich folgende Therapieschemata:

- MTX+ Resochin
- MTX+ Leflunomid
- MTX+ Leflunomid, Sulfasalazin
- MTX+ Gold
- MTX+ Sulfasalazin
- MTX+ HCQ
- MTX+ Cyclosporin A

In der 4. Gruppe „Alle anderen Therapien“ fallen folgende Medikamente:

- Azathioprin
- Resochin
- Leflunomid
- Sulfasalazin
- Cyclosporin
- Cyclosporin A, Leflunomid
- HCQ, Sulfasalazin

- Therapie:

- CYC-freie Therapie (Patienten verweigerten eine Therapie, die über Basistherapeutika und Glukokortikoide hinausging)
- Orale CYC-Therapie (2 mg/kg/Tag bis zur Remission, dann 1,5 mg/kg/Tag für 3 weitere Monate)
- Intravenöse CYC-Therapie (Dreimal einen intravenösen CYC- Bolus (15 mg/kg) alle 2 Wochen, dann alle 3 Wochen 15 mg/kg bis zur Remission und dann Weiterführung dieser Therapie für 3 weitere Monate)

Der Grund der ausgewählten Therapieart (orales oder intravenöses CYC) beim einzelnen Patienten ließ sich durch das retrospektive Studiendesign nicht erörtern.

- Nachweis eines Rezidivs (erneute klinische Symptome und erhöhte Laborparameter)

- Nachweis von Komplikationen:

Unter leichte Komplikationen wird zusammengefasst:

- Übelkeit
- Unwohlsein

Schwere Komplikationen sind u.a.:

- Leukopenie
- Hämorrhagische Zystitis
- Verschlechterung der Arthritis
- Progressive PNP
- Gastrointestinale Störungen
- Malignome

- Kumulative Cyclophosphamiddosis

- Kumulative Glukokortikoidsteroiddosis

- Anzahl der Monate bis zur Remission: Die Dauer bis zur Remission ist in unserem Studienkollektiv (n=61) von dem Zeitpunkt des Therapiestarts bis zum Re-Evaluationstermin gemessen, bei dem eine Remission (Normalisierung der klinischen Symptome der SRV und Normalisierung der laborchemischen Entzündungsparameter) der SRV bestätigt wurde.

2.5 Statistische Analyseverfahren

In dem deskriptiven Analyseverfahren wurden die Patientencharakteristika mit verschiedenen Variablen beschrieben. Sie unterscheiden sich wie folgt:

- kategoriale Variablen, wie z.B. das Geschlecht oder der Nikotinabusus oder pathologische Laborparameter werden mittels absoluter oder relativer Häufigkeiten beschrieben.
- stetige oder auch kontinuierliche Variablen, wie z.B. das Alter bei der SRV-Diagnosestellung, werden mittels Maßen der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median) und mittels Streuungsmaßen (Standardabweichung und Spannweite) dargestellt.

Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden bei binären und kategorialen Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests, bzw. bei mehr als zwei unabhängigen, ordinal geordneten unabhängigen Gruppen mittels des Cochran-Armitage-Trend-Test bestimmt.

Bei stetigen normalverteilten Variablen, wie z.B. das Alter der Patienten bei Diagnosestellung SRV, wurden Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen mittels des Student-T-Tests bestimmt. Dabei wurde zunächst mittels des Levene-Tests auf Varianzgleichheit zwischen den unabhängigen Gruppen getestet. Bei stetigen, nicht normalverteilten Variablen untersuchten wir Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests.

Die multivariaten Analysen erfolgten mittels einer binär logistischen Regression, bei der die abhängige Variable die Remission war und mittels einer linearen Regression, wobei die Dauer zwischen dem Anfang der SRV-Therapie bis zum Einsetzen der Remission die abhängige Variable war. Die multivariate Analyse wurde verwendet, um unabhängige Prädiktoren zu ermitteln, die Einflussfaktoren auf die Remission der SRV oder den Zeitraum zwischen dem Startpunkt der SRV-Therapie bis zum Einsetzen der Teil-/Vollremission sein könnten.

Ordinale unabhängige Variablen, wie z.B. die Therapie wurden in Dummy-Variablen (Intravenöse Cyclophosphamidtherapie, orale Cyclophosphamidtherapie, CYC-freie Therapie als Referenzkategorie) umkodiert.

Außerdem haben wir in unserer Analyse ein Maß der Variabilität, das R^2 hinzugezogen. Das R^2 ist das Maß für den erklärten Teil der Variabilität einer abhängigen Variable, hier z.B. die Dauer zwischen dem Anfang der SRV-Therapie bis zum Einsetzen der Revision. Je höher das R^2 genannt, desto besser der lineare Zusammenhang zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen.

Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve wurde verwendet, um die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, dass bei einem Patienten unter einer bestimmten Therapie eine Remission, in diesem Fall eine Remission in einem gewissen Zeitraum eintritt. Dabei ist das Anfangsdatum das Datum des Beginns der Therapie und das Enddatum das Datum des Erreichens einer Remission.

Für die statistische Auswertung wurde IBM®SPSS®Statistics in der Version 21 verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Stammdaten des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlechterverteilung

Unser Kollektiv besteht aus 34 Frauen und 27 Männern. Das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 1:1,3. Insgesamt ist der Anteil der Frauen mit 55,7% höher als der Männer mit 44,3 % ($p=0,233$).

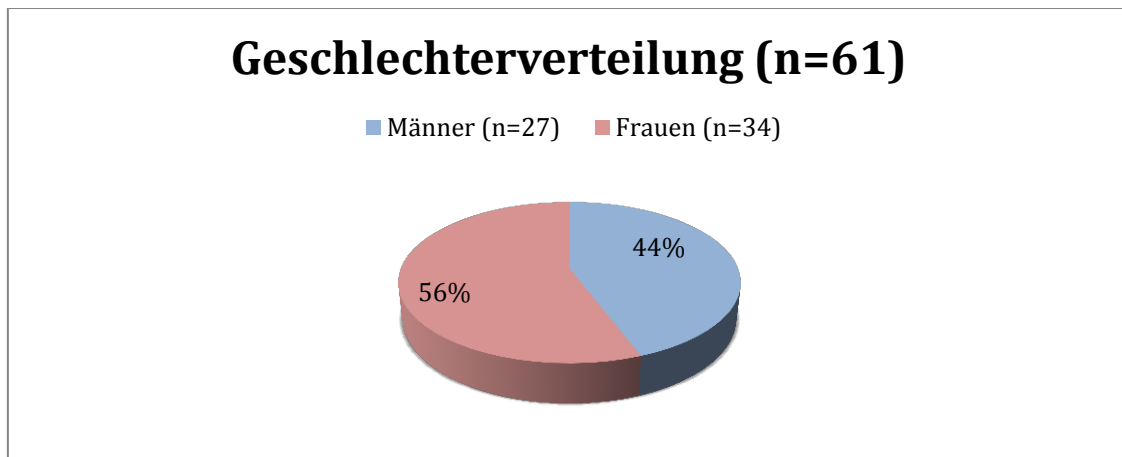


Abb. 3: Geschlechterverteilung des Kollektivs (n=61)

3.1.2 Alter bei Diagnosestellung RA

Der Altersdurchschnitt bei der Diagnosestellung der RA liegt bei 48,2 Jahren (Spannweite: 14-80 Jahre):

- weiblich (Mittelwert \pm STD) 46,4 Jahre \pm 13,5 Jahre
- männlich (Mittelwert \pm STD) 51,2 Jahre \pm 12,4 Jahre
- gesamt (Mittelwert \pm STD) 48,2 Jahre \pm 13,8 Jahre

Am häufigsten (32,8%) zeigt sich die RA in der Altersgruppe zwischen 50-59 Jahre (n=20). 21,3% der Patienten sind älter als 60 Jahre und 19,7% jünger als 40 Jahre bei

Diagnosestellung der RA. Die jüngste Patientin ist 14 Jahre alt und der älteste Patient ist 80 Jahre alt.

Die Differenz der Diagnosestellung der RA zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht beträgt 4,8 Jahre, dieser Unterschied ist nicht signifikant (95% Konfidenzintervall: -2,9 bis 11,7 Jahre) ($p=0,232$).

Ein signifikanter Unterschied kann auch nicht zwischen dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht in den einzelnen Altersgruppen nachgewiesen werden ($p=0,256$).

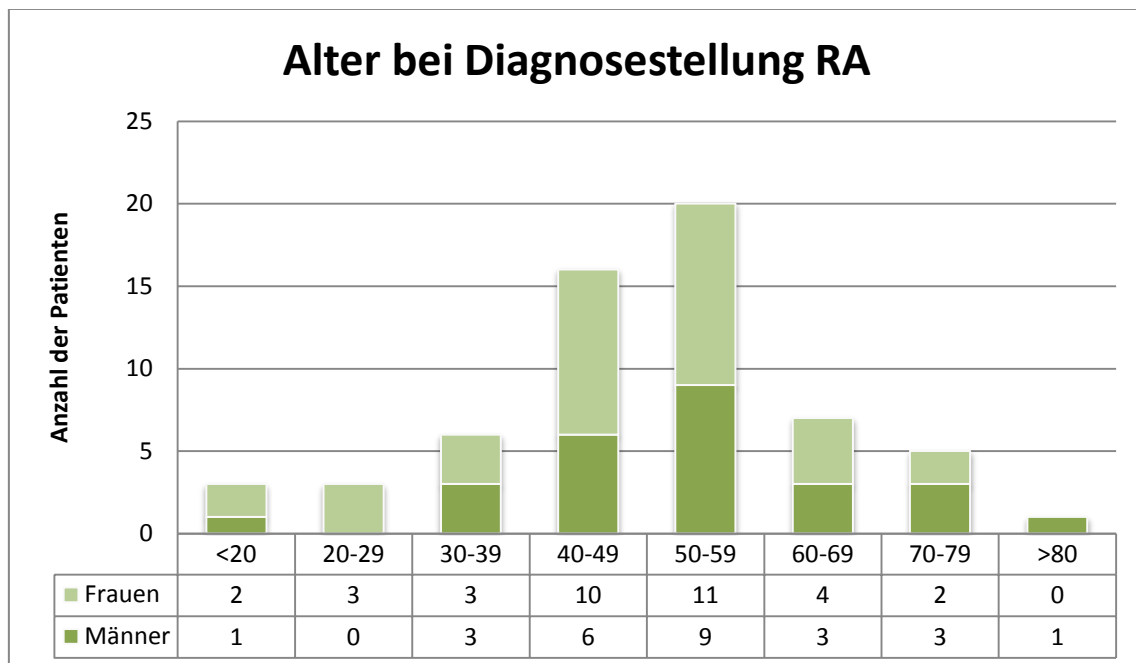


Abb. 4 Diagramm Alter bei Diagnosestellung RA in den verschiedenen Altersklassen (n=61)

3.1.3 Alter bei Diagnosestellung SRV

Der Altersdurchschnitt bei der Diagnosestellung der SRV liegt bei 60,2 Jahren (Spannweite: 26-81 Jahre):

- weiblich (Mittelwert \pm STD) 59,2 Jahre \pm 10,4 Jahre (Spannweite: 26-78 Jahre)
- männlich (Mittelwert \pm STD) 61,5 Jahre \pm 9,2 Jahre (Spannweite: 45-81 Jahre)
- gesamt (Mittelwert \pm STD) 60,2 Jahre \pm 9,9 Jahre (Spannweite: 26-81 Jahre)

Die jüngste Patientin ist 26 und der älteste Patient 81 Jahre alt. Bei 75,4% der Patienten (n=46) zeigt sich eine SRV zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr. 4,9% (n=3) der Patienten sind jeweils jünger als 40 Jahre und älter als 80 Jahre.

Sowohl das männliche, als auch das weibliche Geschlecht liegen in ihrer Ausprägung normalverteilt vor.

Männer erkranken durchschnittlich 1,3 Jahre später an einer SRV als Frauen. Diese Differenz ist nicht signifikant (95% Konfidenzintervall: -2,726 bis 7,506 Jahre) (p=0,354).

Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in den einzelnen Altersgruppen liegt nicht vor (p=0,679).

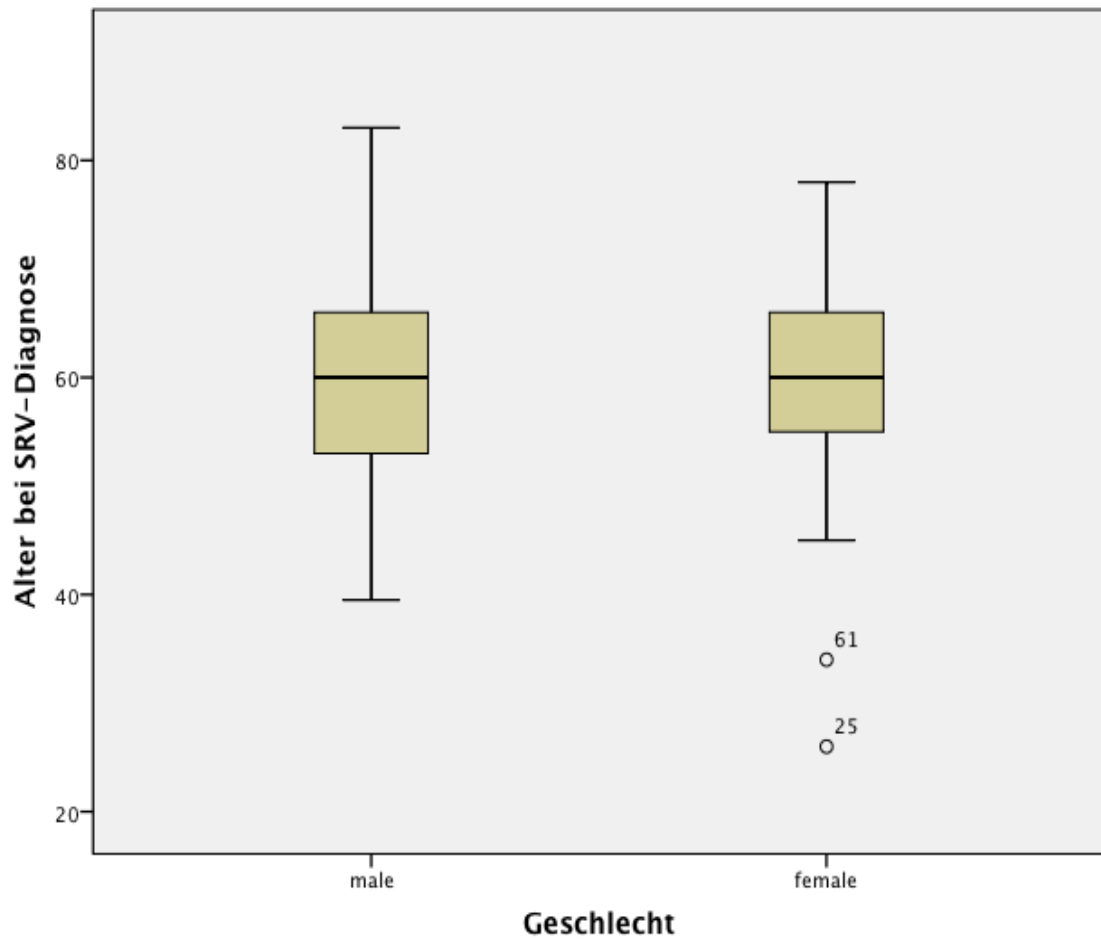


Abb. 5: Boxplot- Diagramm der Altersverteilung bei Diagnosestellung SRV , abhängig vom Geschlecht (n=61)

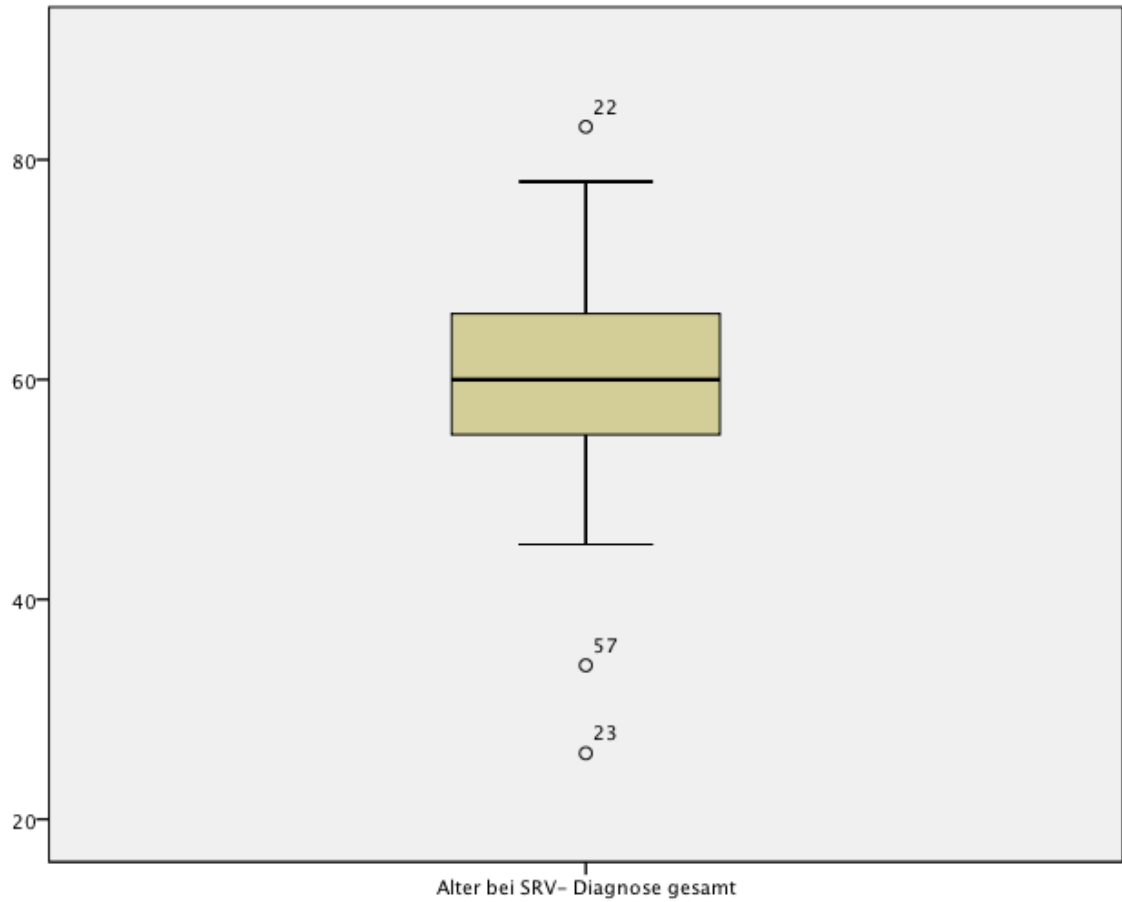


Abb. 6: Boxplots- Diagramm der Altersverteilung aller Patienten bei Diagnosestellung SRV (n=61)

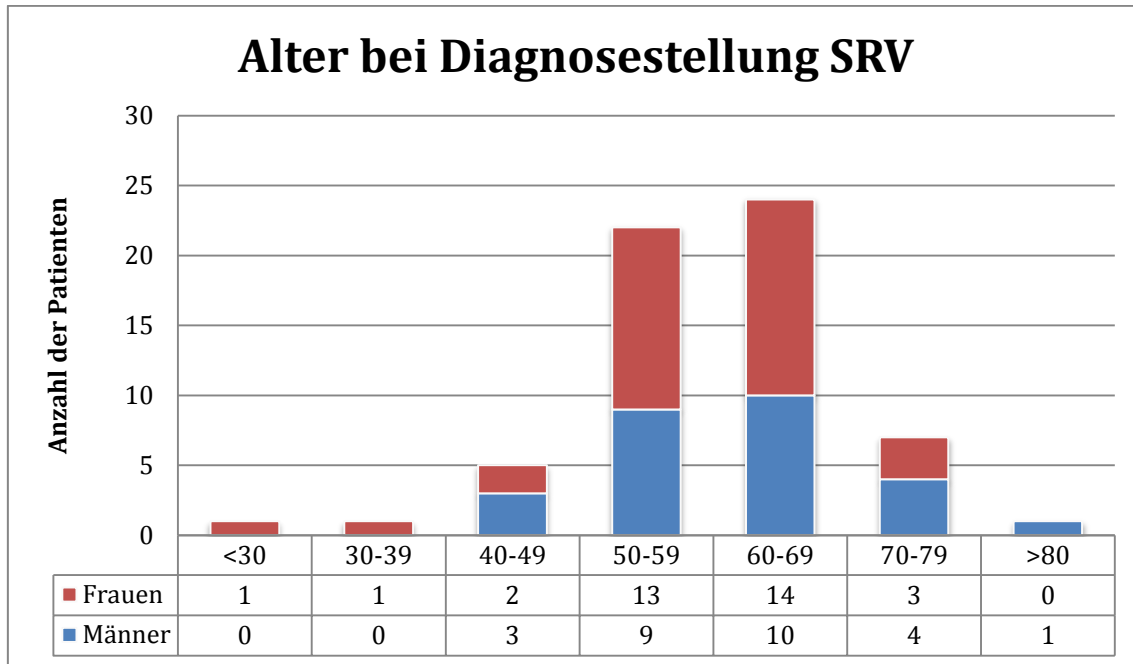


Abb. 7: Diagramm Alter bei Diagnosestellung SRV in den verschiedenen Altersklassen (n=61)

3.1.4 Zeitdauer von Diagnosestellung RA bis Erstmanifestation SRV

Der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung RA bis zur Diagnosestellung SRV liegt im Durchschnitt bei 12,03 Jahre (Spannweite: 1,5- 40 Jahre):

- weiblich (Mittelwert±STD) 12,8 Jahre ± 10,9 Jahre
- männlich (Mittelwert±STD) 10,7 Jahre ± 9,5 Jahre
- gesamt (Mittelwert±STD) 12,03 Jahre ± 10,4 Jahre

Der kürzeste Zeitraum zwischen der Erstdiagnose RA und der Erstdiagnose SRV beträgt 1,5 Jahre und der längste Zeitraum 40 Jahre.

Frauen erkranken im Durchschnitt nach RA-Diagnose 12,8 Jahre später an einer SRV, Männer nach 10,7 Jahren. Dieser Unterschied der Zeitdauer zwischen RA- und SRV-Diagnose im Vergleich des weiblichen und männlichen Geschlechts von 2,1 Jahren ist nicht statistisch signifikant ($p=0,066$), weist jedoch einen tendenziellen Charakter auf.

3.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.2.1 Nikotinabusus

In unserer Studienpopulation rauchen 42,6% (n=26) der Patienten, 32,4% (n=11) der Frauen und 55,6% (n=15) der Männer. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,133). 47,1% der Frauen (n=16) rauchen nicht und bei 20,6% der Frauen (n=7) ist der Rauchstatus nicht bekannt. Bei den Männern sind 37,0% (n=10) Nichtraucher und bei 7,4% (n=2) gibt es keine Informationen über den Rauchstatus.

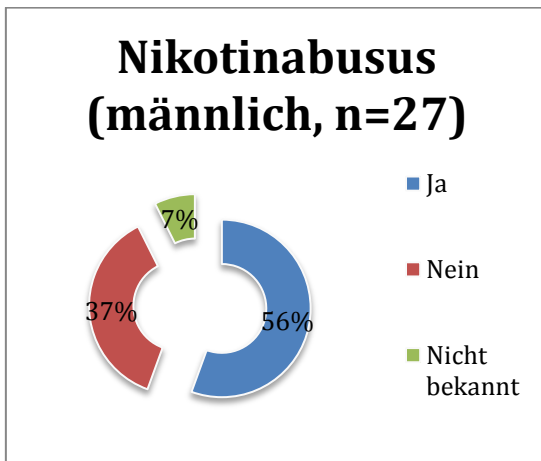


Abb. 8: Nikotinabusus bei Männern (n=27)

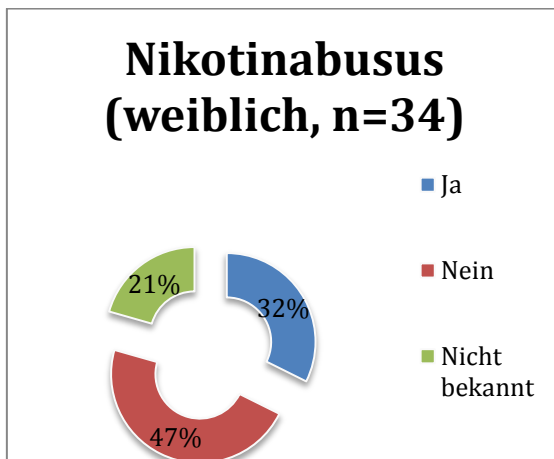


Abb. 9: Nikotinabusus bei Frauen (n=34)

3.2.2 Laborparameter (Rheumafaktor, CCP)

Zur Sicherung der Diagnose einer SRV sind die Laborparameter unabdingbar. Laborparameter wie u.a. Rheumafaktor und CCP-Antikörper weisen sich in unserem Studienkollektiv erhöht nach. Ein positiver Rheumafaktor zeigt sich in 96,7% (n=59) unserer SRV-Patienten, wohingegen 49,2% (n=30) der SRV-Patienten CCP-positiv sind. Die Rheumafaktor-negative SRV tritt in unserem Kollektiv nur selten auf mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,3% (n=2). Bei 50,8% (n=31) der Patienten kann der CCP-Titer leider nicht eruiert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht liegt nicht vor (CCP: p=0,161; RF: p=0,200).

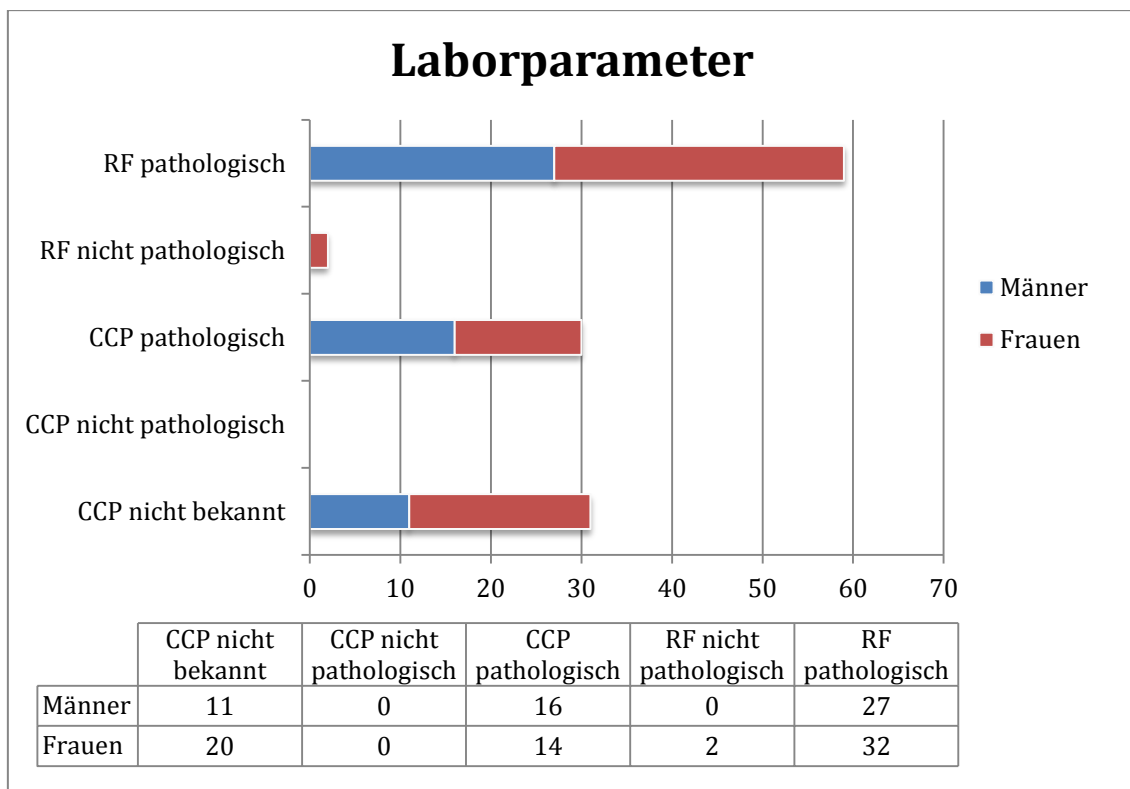


Abb. 10: Laborparameter (CCP, RF) des SRV-Kollektivs vor Therapiestart (n=61)

3.2.3 Manifestationsspektrum

Die SRV besitzt ein großes Spektrum an Manifestationen und zeigt sich auch in unserem Kollektiv durch verschiedene Ausprägungen.

- PNP:
Eine Polyneuropathie besteht in 73,8% (n=45) der Patientenfälle unserer Population. Bei 1,6% der PNP-Patienten (n=1) ist sie rein motorisch, bei 8,2% (n=5) rein sensibel und bei 57,4% (n=35) sensomotorisch gemischt. Des Weiteren lässt sich bei 65,6% (n=40) der PNP-Patienten eine akute PNP nachweisen und bei 34,4% (n=21) ein chronisches Stadium der PNP. Ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern liegt in keinem der Fälle vor (p=0,622).
- Hautmanifestation:
Eine Hautmanifestation tritt zu 72,1% (n=44) in unserer Studienpopulation auf, dabei zu 77,6% in der Gruppe der Frauen und zu 67,2% in der Gruppe der Männer. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen liegt nicht vor (p=0,408). 63,6% (n=28) dieser Hautmanifestationen zeichnen sich durch akrale Nekrosen und Fingerkuppennekrosen aus, 34,1% (n=15) durch Nagelfalzläsionen, 22,7% (n=10) durch Ulzera, 20,4% (n=9) durch periphere und zentrale Gangrän, 13,6% (n=6) durch palpable Purpura und 9,1% (n=4) durch Petechien.
- Kardiovaskuläre Manifestationen:
Bei 23% (n=14) der SRV-Patienten diagnostizierte man eine kardiovaskuläre Beteiligung. Eine Myokarditis zeigt sich in 42,9% (n=6) der kardiovaskulären Manifestationen, eine Perikarditis in 92,9% (n=13), eine Perikardtamponade in 71,4% (n=10) und Koronariitis in 21,4% (n=3) der Fälle. Patienten können mehr als eine Ausprägung haben. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (p=0,214).
- Serositis:
Eine Entzündung der serösen Häute des Körpers zeigen sich geschlechtsunabhängig in 21,3% (n=13) der Fälle (p=0,346). Davon weist sich

eine Pleuritis in 15,4% (n=2), eine Perikarditis in 92,3% (n=12) und ein Pleura- oder Perikarderguss in 76,9% (n=10) der Serositis-Patienten nach.

- ZNS-Manifestation:

In 9,8% (n=6) der Patientenfälle kann eine ZNS-Beteiligung im Rahmen der SRV festgestellt werden (3 Patienten hatten eine zerebellare Ataxie, 2 weitere Dysphasie und Patient zeigte eine Hemiparese). Bei den Frauen sind 4,9% und bei den Männern 9,8% betroffen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p=0,633).

- Lungenmanifestation:

8,2% der SRV-Patienten (n=5) zeichnen sich durch eine Beteiligung der Lunge aus. In der Gruppe der Frauen manifestiert sich zu 4,9% eine Lungenbeteiligung und in der Gruppe der Männer zu 9,8%, dieses Ergebnis gibt keine statistische Signifikanz her (p=0,453).

In 100% (n=5) der Fälle diagnostiziert man eine Lungenfibrose und 20% der Patienten (n=1) weisen eine hämorrhagische Alveolitis nach.

- Augenmanifestation:

4,9% (n=3) unseres Kollektivs zeigt geschlechtsunabhängig (p=0,132) eine Manifestation des Auges im Rahmen einer ulzerierenden Konjunktivitis.

4.2.4 Vormedikation

41% (n=25) unserer Patienten wurden nicht mit einer Basistherapie behandelt. 19,7% (n=12) wurden nur mit MTX therapiert, wohingegen 18% (n=11) MTX und eine typische adjuvante Therapie und 21,3% (n=13) andere Therapeutika erhielten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern liegt nicht vor (p=0,762).

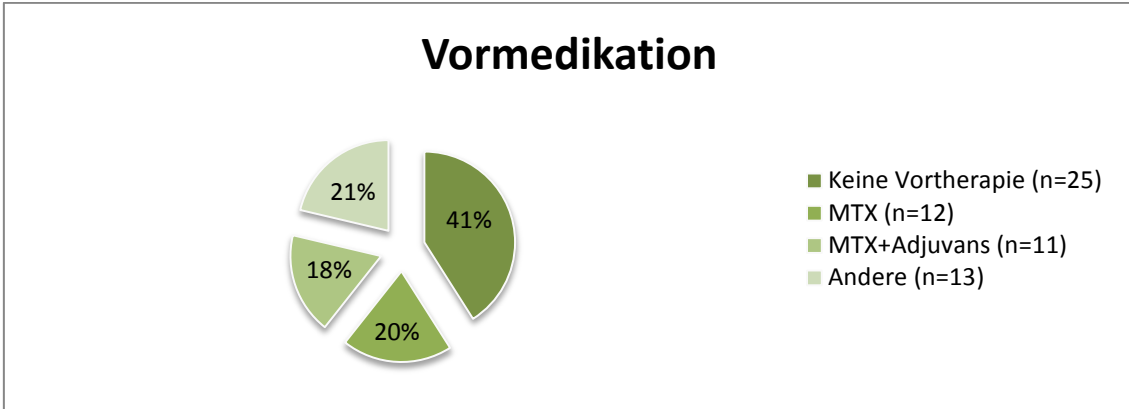


Abb. 11 Einteilung der Vormedikation (n=61)

3.3 Therapie

3.3.1 Therapieart

23,0% (n=14) der Patienten erhielten das Cyclophosphamid oral (57,1% Frauen (n=8) und 42,9% Männer (n=6)), 62,3% (n=38) intravenös (52,6% Frauen n=20 und 47,4% Männer (n=18)) und 14,8% (n=9) unterzogen sich keiner CYC- Therapie (66,7% Frauen (n=6) und 33,3% Männer (n=3)).

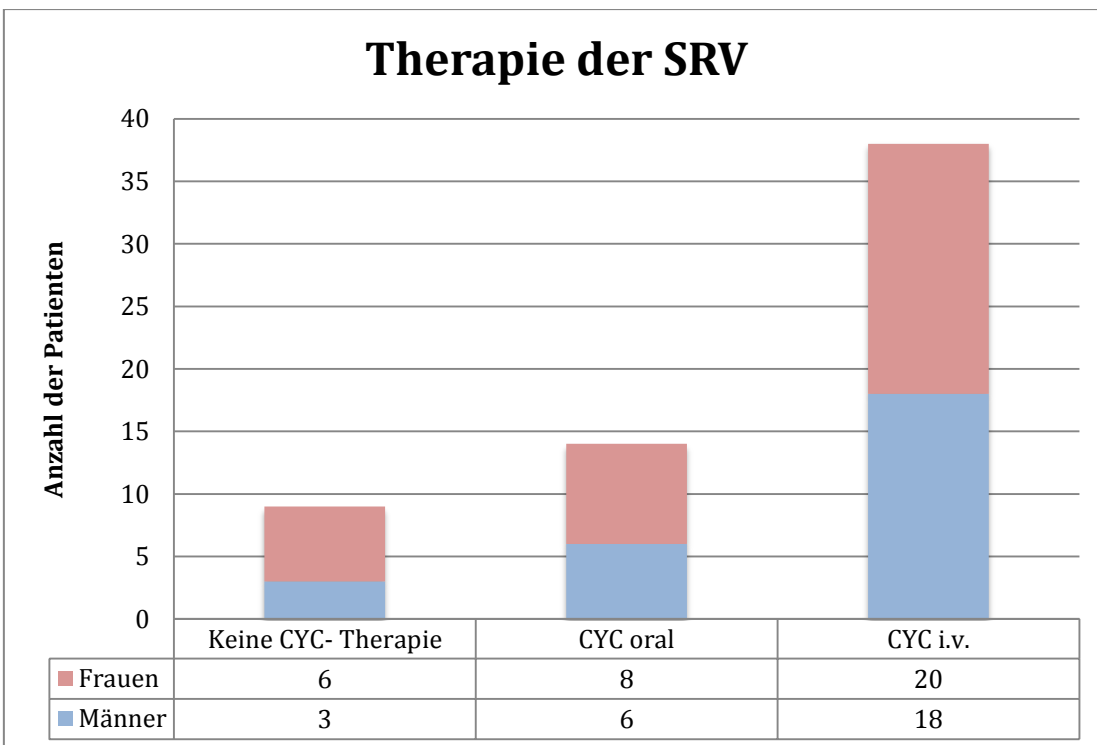


Abb. 12: Therapie der SRV, Verteilung der individuellen Gruppen (n=61)

3.3.2 Verteilung der Vortherapien in Abhängigkeit von der Therapieart

In der Gruppe der „CYC-freien Therapie“ erhielten 12,5% der Patienten als Vortherapie nur MTX und 12,5% bekamen MTX in Kombination mit einem weiteren Basismedikament. 50% der Patienten erhielten keine Vortherapie und 25% wurden mit anderen Basismedikationen therapiert. 18,2% der Patienten mit oralem CYC hatten in ihrer Vortherapie nur MTX, 9,1% bekamen MTX und ein Adjuvans und 36,4% erhielten keine Vortherapie. 36,4% der Patienten in der Gruppe der oralen CYC-Therapie hatten andere Basismedikationen als unten beschrieben. 20,7% der Patienten, denen intravenöses CYC verabreicht wurde, hatten als Vortherapie MTX, 24,1% erhielten MTX in Kombination mit einem weiteren Basistherapeutikum und 41,4% hatten zuvor keine Vortherapie. 13,8% der Patienten erhielten eine andere Therapie in dieser Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant ($p=0,727$).

Vortherapie	Insgesamt	CYC-freie Therapie	CYC oral	CYC intravenös	p-Wert
MTX-Monotherapie	19,7%	12,5%	18,2%	20,7%	0,727
MTX+adjuvante Therapie	18%	12,5%	9,1%	24,1%	
Andere	21,3%	25%	36,4%	13,8%	
Keine Vortherapie	41%	50%	36,4%	41,4%	

Tab. 1 Verteilung der Vortherapien in Abhängigkeit von der Therapieart

3.3.3 Verteilungen der Manifestationen in Abhängigkeit von der Therapieart

In 73,8% unseres Kollektivs waren Patienten an einer PNP erkrankt, ein statistisch signifikanter Unterschied in den einzelnen Therapiegruppen ergab sich nicht ($p=0,151$). Hautmanifestationen traten bei 72,1% der Patienten auf, SRV-abhängige Erkrankungen des ZNS in 9,8% und Manifestationen am Auge in 4,9%. Ein statistisch signifikanter

Unterschied konnte nicht zwischen den einzelnen Therapieformen gezeigt werden. Kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund einer SRV zeigten sich in 23% der Fälle, wohingegen Serositis in 21,3% und Lungenmanifestationen in 8,2% auftraten. Auch hier ist der Unterschied zwischen den einzelnen Therapieformen nicht statistisch signifikant.

Manifestationen der SRV	Insgesamt	CYC-freie Therapie	CYC oral	CYC intravenös	p-Wert
PNP	73,8%	72,5%	60%	72,1%	0,151
Haut (Petechien, Hautulzerationen, Nagelfalzläsionen)	72,1%	75%	72,7%	65,2%	0,430
ZNS	9,8%	15%	18,2%	8,3%	0,440
Auge	4,9%	0	9,1%	3,4%	0,591
Kardiovaskuläre Manifestationen	23%	25%	18,2%	24,1%	0,912
Serositis	21,3%	25%	9,1%	24,1%	0,550
Lunge	8,2%	0	0	13,8%	0,127

Tab. 2 Verteilung der Manifestationen in Abhängigkeit von der Therapieart

3.3.4 Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart

In der Gruppe „CYC-freie Therapie“ treten zu 66,7% (n=6) keine Komplikationen auf und zu 33,3% (n=3) schwere Komplikationen. Bei Patienten, die mit intravenösen CYC behandelt wurden, stellt man fest, dass zu 63,2% (n=24) keine Komplikationen, zu 5,3% (n=2) leichte Komplikationen und zu 31,6% (n=12) schwere Komplikationen verzeichnet sind. Patienten mit oraler CYC-Therapie zeigen in 50,0% (n=7) keine Komplikationen, in 7,1% (n=1) leichte und in 42,9% (n=6) schwere Komplikationen. Der Unterschied der einzelnen Komplikationen siehe Tab. 3 ist statistisch signifikant (p=0,036).

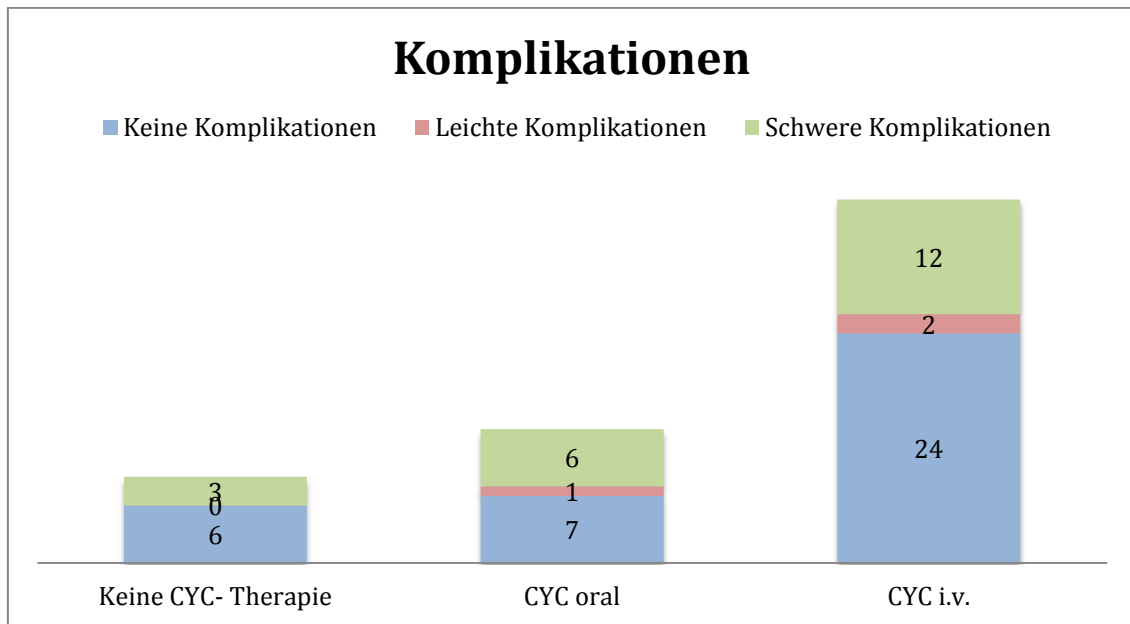


Abb. 13: Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart (n=61)

	Leichte Komplikationen	Schwere Komplikationen (n/% in der einzelnen Therapiegruppe)	p-Wert
Keine CYC- Therapie	-	Verschlechterung der Arthritis (1/11,1%) Gastrointestinale Störungen (1/11,1%) Progressive PNP (1/11,1%)	p=0,036
CYC oral	Übelkeit und Unwohlsein (1/7,1%)	Leukopenie (2/21,4%) Malignome (2/14,2%) Hämorrhagische Zystitis (1/7,1%)	
CYC i.v.	Übelkeit und Unwohlsein (2/5,2%)	Gastrointestinale Störungen (4/10,5%) Hämorrhagische Zystitis (3/7,9%) Leukopenie (3/7,9%) Malignome (1/2,6%) Progressive PNP (1/2,6%)	

Tab. 3 Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapieart

3.3.5 Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieart

In einem Nachuntersuchungszeitraum von 17,2/ 34,8 Monate (Median/IQS) wurde ein Rezidiv bei 6,5% (4/61) der Patienten unseres Kollektivs festgestellt, dies geschah bei allen Patienten nach Abschluss der Therapie. Davon zu 7,9% (3/38) in der Gruppe der intravenösen Cyclophosphamid-Gabe und 11,1% (1/9) bei Patienten ohne CYC-Therapie. In der Gruppe der oralen Cyclophosphamid-Therapie sind keine Rezidive verzeichnet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,047$).

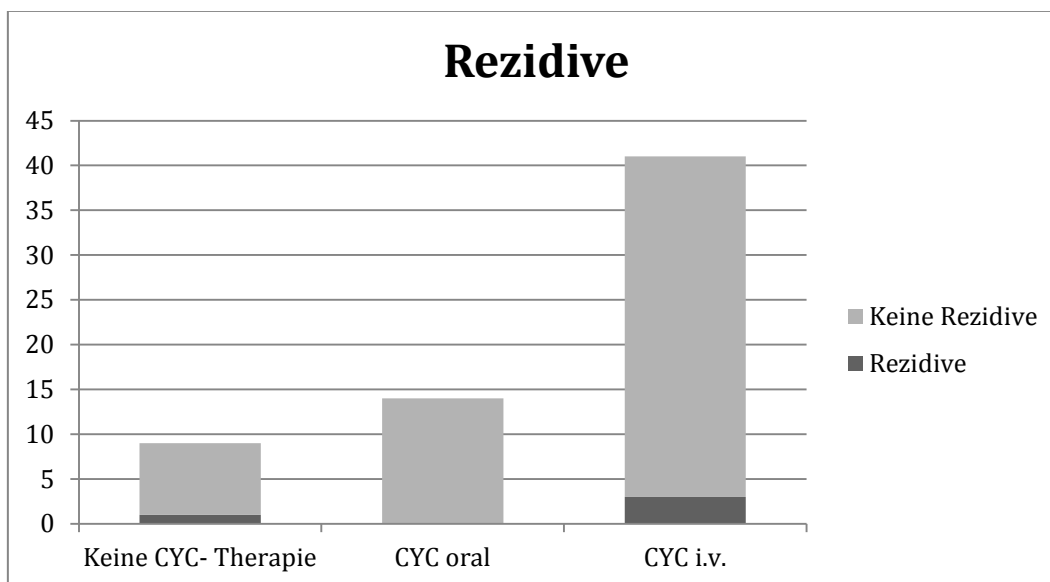


Abb.14: Rezidive in Abhängigkeit von der Therapieart

3.3.6 Dauer bis zur Remission

Die Dauer bis zur Remission beträgt in unserem Studienkollektiv ($n=53$) durchschnittlich 3,30 Monate (Median) (0,79-77,93).

Die Dauer bis zur SRV-Remission seit Einleiten der Therapie beträgt bei Frauen im Schnitt 3,27 Monate (Median), (Spannweite 0,92-77,93) und bei Männern 2,73 Monate (Median) (Spannweite 0,79-67,58). Ein signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht ist nicht zu verzeichnen ($p=0,184$):

- weiblich (Median/Interquartilbereich): 3,27/ 4,95 (0,92-77,93)
- männlich (Median/Interquartilbereich): 2,73/ 2,81 (0,79-67,58)
- gesamt (Median/Interquartilbereich): 3,30 Monate / 2,97 (0,79-77,93)

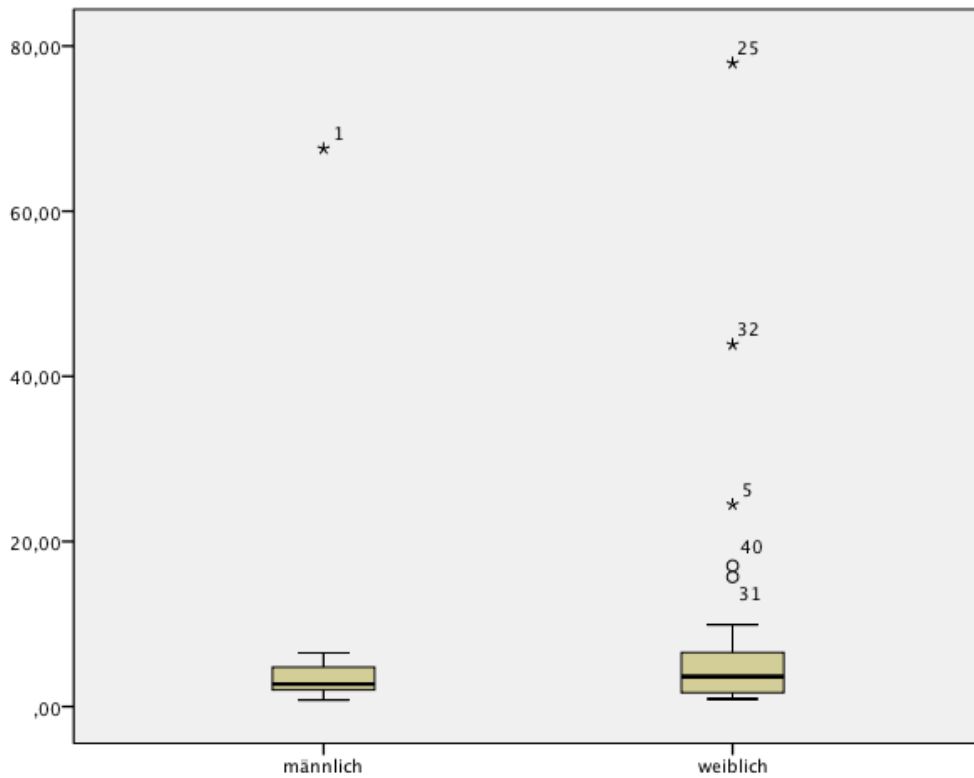


Abb. 15: Boxplot der Dauer bis zur Remission in Abhängigkeit vom Geschlecht in Monaten

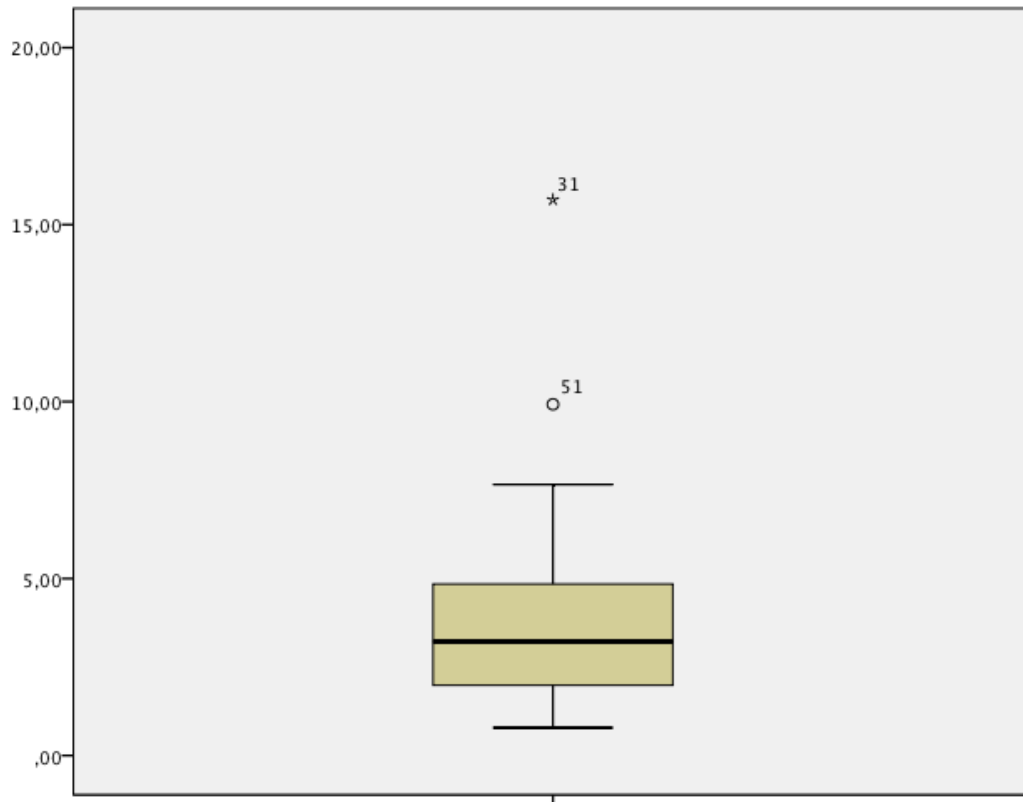


Abb. 16: Boxplot der Dauer bis zur Remission aller Patienten in Monaten

Der Vergleich der verschiedenen Therapien (oral, i.v., keine CYC Therapie) zeigt einen Unterschied in der Zeit bis zum Erreichen einer Remission. So erzielt ein Patient mit oraler Cyclophosphamid-Therapie innerhalb von 4,93 Monaten (Median) eine Remission. Eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie erreicht bei Patienten eine Remission innerhalb von 2,73 Monaten (Median), während keine CYC- Therapie eine Remission in 11,91 Monaten (Median) ermöglichen kann:

- orale Therapie (Median/ Interquartilbereich): 4,93 Monate / 3,52 Monate (1,02-15,70)
- intravenöse Therapie (Median/ Interquartilbereich): 2,73 Monate/ 2,40 Monate (0,79-77,93)
- CYC- freie Therapie (Median/Interquartilbereich): 11,91 Monate/ 36,57 Monate (1,02-67,58)

Dieser Unterschied zwischen allen Therapiearten ist statistisch signifikant ($p=0,011$), ebenso ist dieser statistisch signifikant zwischen der oralen und intravenösen CYC-Therapie ($p=0,016$).

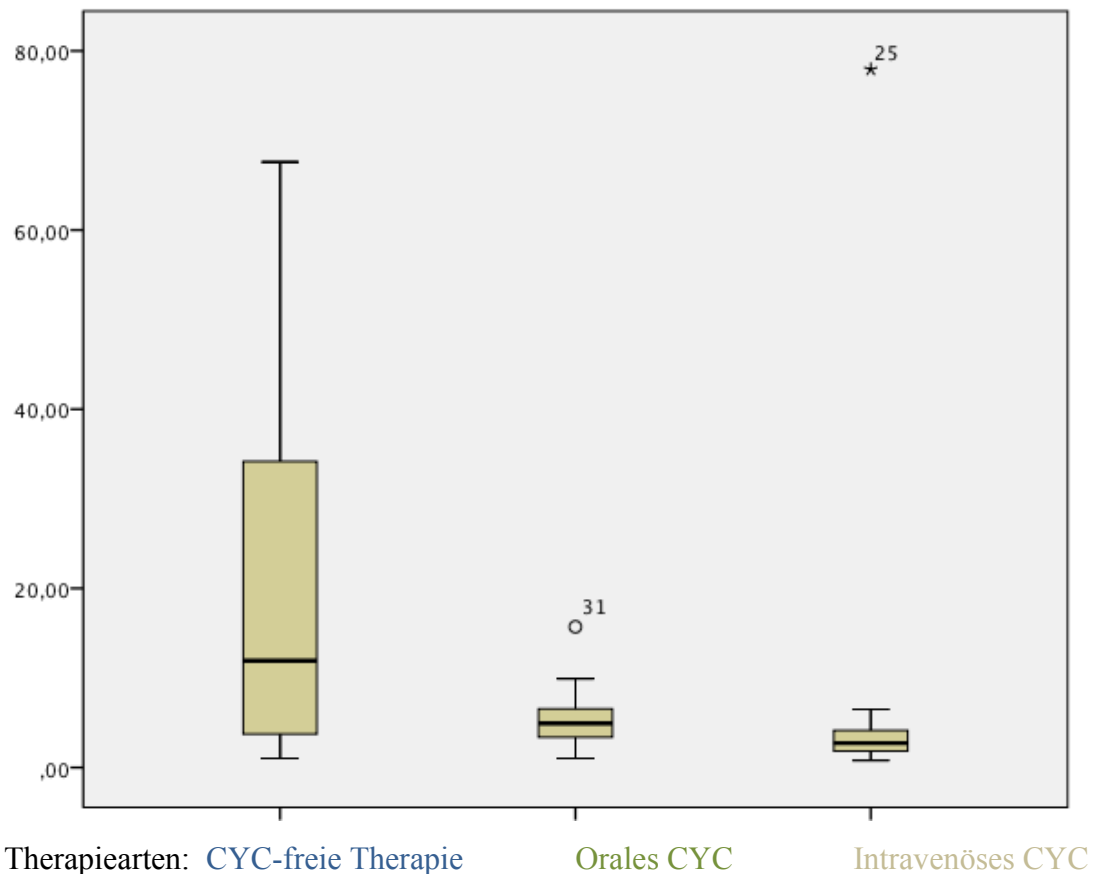


Abb. 17: Boxplot der Dauer bis zur Remission in Abhängigkeit von der Therapieart in Monaten

3.3.8 Kumulative Dosis des CYC bei intravenöser und oraler Gabe bis zur Remission

Die kumulative Dosis für die beiden Therapieansätze bis zum Erreichen einer Remission sieht wie folgt aus:

- Orale Therapie (MW \pm STD): 11,23 g \pm 21,1g
- Intravenöse Therapie (MW \pm STD): 5,84g \pm 12,6g

Bei der oralen Therapie werden im Durchschnitt 11,23g Cyclophosphamid verwendet, wohingegen bei intravenöser Therapie 5,84g verabreicht werden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p \leq 0,001$).

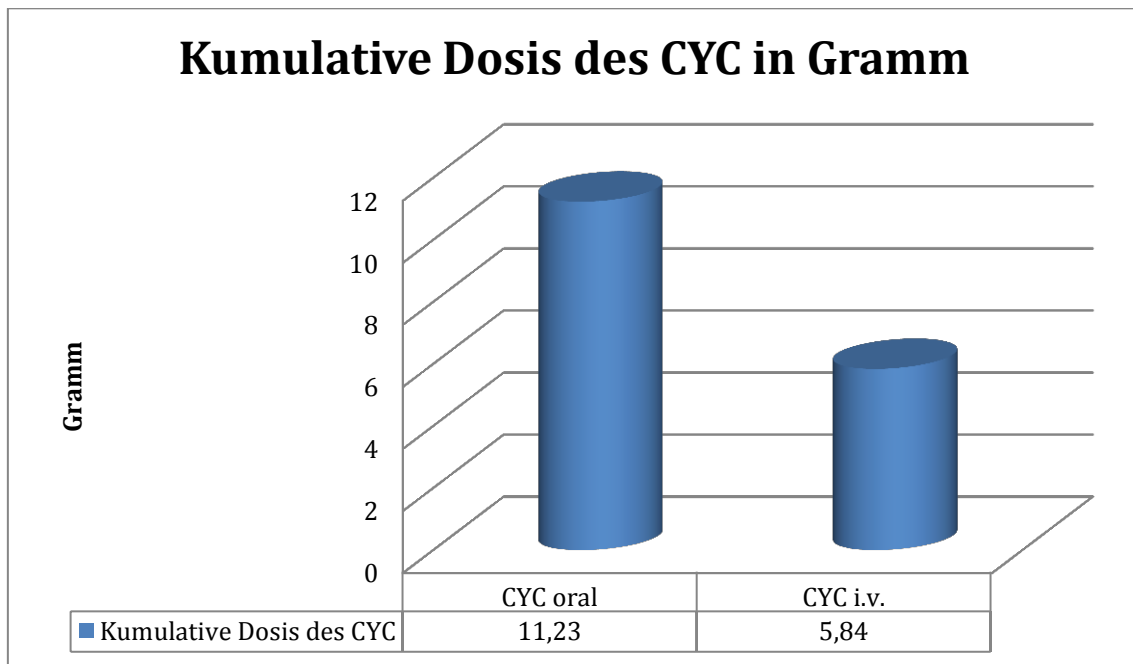


Abb. 18: Kumulative Dosis des CYC in Gramm bis zur Remission, abhängig von oraler oder intravenöser CYC-Gabe (n=61)

3.3.9 Kaplan-Meier-Kurve der Remission in Monaten, unterteilt in Therapiearten

Um den Verlauf bis zur Remission zu verdeutlichen, konstruieren wir aus den Daten der Remission in Monaten eine Kaplan-Meier-Kurve, die den Verlauf als Überlebensfunktion wiedergibt. So ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Bei 50% der Patienten, die kein Cyclophosphamid bekamen, zeigt sich nach 17,051 Monaten eine Remission (Median). Nach 3 Monaten ohne CYC-Therapie befinden sich 10,0% der Patienten in Remission und nach 6 Monaten

ohne CYC-Therapie sind circa 16,7% der Patienten in Remission. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt 0 bis 38,306 bei einer Spannbreite von 1,018 bis 67,581.

- Die Hälfte der Patienten unter oraler CYC-Therapie hat nach 4,764 Monaten eine Remission erlangt (Median). Nach 3 Monaten sind circa 21,4% der Patienten in Remission. Nach 6 monatiger oraler CYC-Therapie zeigt sich bei circa 75,0% eine Remission. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 3,138 und 6,390 und die Spannbreite zwischen 1,018 und 15,704.
- 50% der Patienten unter intravenöser CYC-Therapie erreichen nach 2,694 Monaten eine Remission (Median). Nach 3 Monaten sind 56,0% in Remission. Nach einer sechs monatigen intravenösen CYC-Therapie befinden sich 87,7% der Patienten in Remission. Das 95%-Konfidenzintervall ist zwischen 1,777 und 3,611 und die Spannbreite zwischen 0,789 und 77,930.

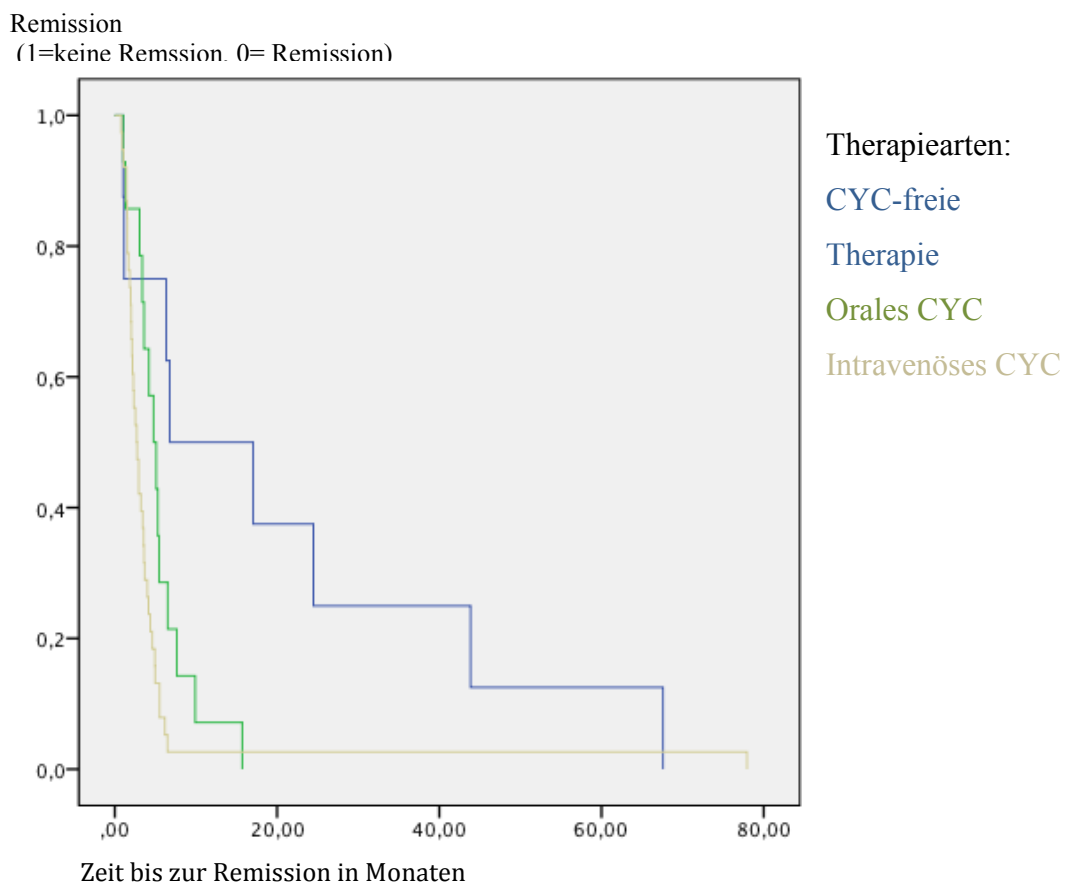


Abb.19: Kaplan-Meier-Kurve der Remission, abhängig von den Therapiearten in Monaten

	Chi- Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,487	2	0,005
Breslow (generalized Wilcoxon)	8,832	2	0,012
Tarone-Ware	11,130	2	0,004

Tab. 4 Übersicht der Signifikanz der Kaplan-Meier-Kurve

Nach Log Rank zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearten von $p=0,005$.

3.3.10 Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Therapiearten

Das Patientenkollektiv ist charakterisiert anhand der drei verschiedenen Therapiearten: Orale, intravenöse und CYC-freie Therapie. Parameter, wie das Alter bei RV-Erstdiagnose, die Dauer zwischen dem ersten Auftreten der Rheumatoiden Arthritis und der Erstdiagnose der RV, die kumulative Dosis des Cyclophosphamids unter Therapie, das Geschlecht, die Remission in Monaten (gleichmäßig aufgeteilt in drei Gruppen: frühe Remission (0 -2,3 Monate), mittlere Remission (2,31-4,7 Monate) und späte Remission (4,71-77,93)), das Rauchen und die Komplikationen wurden analysiert. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der kumulativen Dosis des CYC zwischen der oralen und intravenösen Therapiegruppe ($p \leq 0,001$) und in der Zeit bis zum Erreichen einer Remission in Monaten zwischen allen Therapiegruppen ($p=0,008$). Alle anderen Parameter zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zueinander.

Therapiearten				
Variable	CYC oral (n=14)	CYC i.v. (n=38)	CYC-freie Therapie (n=9)	p-Wert
Alter RV in Jahren (MW±STD)	57,86 ± 12,819	61,08 ± 9,334	60,83 ± 8,016	0,868
Dauer zw. RA und SRV in Jahren (MW±STD)	9,36 ± 12,468	13,85 ± 11,151	12,16 ± 12,668	0,170
Kumulative Dosis TR in Gramm (Median±IQR)	16,1 ± 9,45	5,9 ± 2,11	/	≤0,001
Geschlecht (männlich)	6 (42,9%)	18 (47,4%)	3 (33,3%)	0,742
Geschlecht (weiblich)	8 (57,1%)	20 (52,7%)	6 (66,7%)	
Remission (0 -2.30 Monaten) (MW/STD)	1,17 ± 0,21	1,64 ± 0,46	1,08 ± 0,09	0,008
Remission (2.31- 4.70 Monaten) (MW/STD)	3,56 ± 0,48	3,39 ±0,69	/	
Remission (4.71- 77.93 Monaten) (Median/IQR)	6,00 ± 4,21	5,52 ± 1,54	20,76 ± 43,13	
Rauchen (ja)	4 (40,0%)	21 (60,0%)	1 (14,3%)	0,068
Rauchen (nein)	6 (60,0%)	14 (40,0%)	6 (85,7%)	
Komplikationen (nein)	7 (50,0%)	24 (63,2%)	6 (66,7%)	0,637
Komplikationen (ja)	7 (50,0%)	14 (36,8%)	3 (33,3%)	

Tab. 5 Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Therapiearten (n=61)

3.3.11 Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Remission

Eine Charakterisierung wird hier anhand der Zeit bis zur Remission in Monaten präsentiert. Hierzu wird die String-Variable Remission in Monaten in 3 große Variablen aufgeteilt:

- frühe Remission: 0 -2,3 Monate (n=20)
- mittlere Remission: 2,31-4,7 Monate (n=19)
- späte Remission: 4,71-77,93 (n=21)

Parameter, wie das Alter bei RV-Erstdiagnose, die Dauer zwischen dem ersten Auftreten der Rheumatoiden Arthritis und der Erstdiagnose der RV, die kumulative Dosis des Cyclophosphamids unter Therapie, das Geschlecht, die Therapieart (oral, intravenöse, keine), das Rauchen, die kumulative CYC-Dosis und die Komplikationen werden verglichen. Dabei zeigt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied von $p=0,004$ in der Gruppe der verschiedenen Therapiearten (oral, intravenös, keine CYC-Therapie). Die anderen Parameter unterscheiden sich nicht statistisch zueinander. Das bedeutet also, dass in den drei verschiedenen Gruppen der Remission alle Parameter, wie Alter, Komplikationen, etc. gleichmäßig verteilt sind und die Gruppen demnach vergleichbar sind.

Remission in Monaten				
Variable	0 -2.30 (n=20)	2.31-4.70 (n=19)	4.71-77.93 (n=21)	p-Wert
Alter RV (MW±STD)	62,80±7,87	57,89±12,48	59,21±8,64	0,274
Dauer zw. RA und SRV (MW±STD)	13,30±10,84	10,76±8,31	15,12±14,80	0,984
Kumulative Dosis TR (Median±IQR)	5150,0±4325	6000±4050	7000±19425	0,246
Geschlecht (männlich)	10 (50,0%)	9 (47,4%)	7 (33,3%)	0,283
Geschlecht (weiblich)	10 (50,0%)	10 (52,6%)	14 (66,7%)	
Therapieart (CYC-freie Therapie)	2 (10,0%)	0 (0%)	6 (28,6%)	
Therapieart (intravenös)	16 (80,0%)	15 (78,9%)	7 (33,3%)	0,004
Therapieart (oral)	2 (10,0%)	4 (21,1%)	8 (38,1%)	
Rauchen (ja)	8 (47,1%)	11 (64,7%)	7 (41,2%)	
Rauchen (nein)	9 (52,9%)	6 (35,3%)	10 (58,8%)	0,734
Komplikationen (nein)	12 (60,0%)	12 (63,2%)	12 (57,1%)	0,850
Komplikationen (ja)	8 (40,0%)	7 (36,8%)	9 (42,9%)	

Tab. 6 Charakterisierung des Patientenkollektivs anhand der Remission (n=61)

3.3.12 Cox-Regression der Dauer Remission in Monaten, unterteilt in Therapiearten und abhängig von Alter, Geschlecht, Nikotinabusus

Um Einflussfaktoren auf die Variable der Dauer bis zur Remission in Abhängigkeit von den Therapiearten zu beachten, betrachten wir den Verlauf der Remission anhand einer Cox-Regression. Hierbei wird der Verlauf der Remission in den einzelnen Therapiegruppen: oral, intravenös und keine derartige Therapie unabhängig von den Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Nikotinabusus dargestellt:

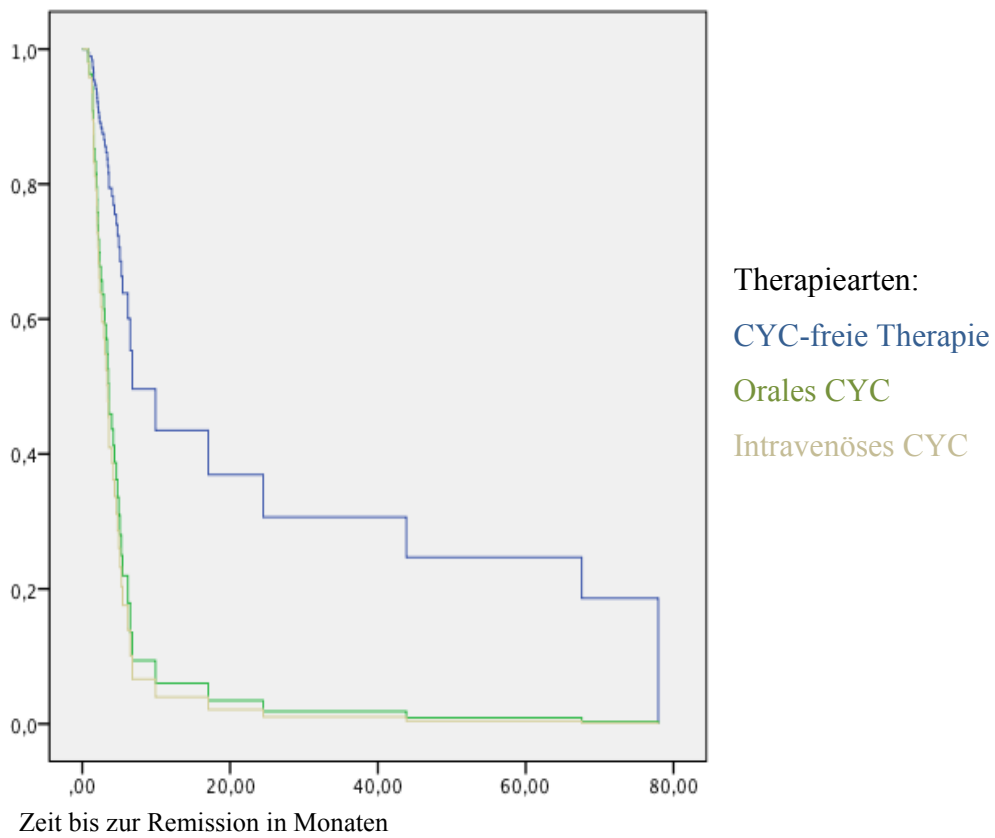
- So zeigt sich bei oraler CYC-Therapie ein Schätzer von 3,375 bei einem statistisch signifikanten Ergebnis von $p=0,046$ (95% Konfidenzintervall: 1,024-11,129) und bei intravenöser CYC-Therapie ein Schätzer von 3,873 mit einer Signifikanz von $p=0,013$ (95% Konfidenzintervall: 1,328-11,294).
- Die anderen Parameter stellen sich wie folgt dar:
 - Schätzer des Geschlechts: 1,593 ($p=0,150$)
 - Schätzer des Alters: 1,005 ($p=0,785$)
 - Schätzer des Nikotinabusus: 1,179 ($p=0,625$)

Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant.

Variablen	Signifikanz	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
CYC oral	0,046	3,375	1,024	11,129
CYC i.v.	0,013	3,873	1,328	11,294
Geschlecht	0,150	1,593	0,845	3,001
Alter	0,785	1,005	0,972	1,038
Nikotinabusus	0,629	1,179	0,604	2,302

Tab. 7 Ergebnisse der Cox-Regression der Dauer der Remission in Abhängigkeit von Kovariaten

Remission
(1=keine Remission, 0= Remission)



20. Cox-Regression der Dauer bis zur Remission in Monaten in Abhängigkeit von Kovariaten

4 Diskussion

4.1 Analyse der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, bei der Daten aus einem vorliegenden Patientenkollektiv anonymisiert gesammelt wurden. In einigen Fällen war die Dokumentation unzureichend, sodass es eventuell zu einer nicht beabsichtigten Vorselektion kam. Besonders ist zu beachten, dass aufgrund des retrospektiven Modells wichtige Einflussfaktoren auf den Verlauf der Therapie nicht erhoben werden konnten. So wäre es interessant zu wissen, wie stark der Lebensstil der Patienten den Verlauf der Therapie beeinflusst. Zu erwähnen sind hier die körperliche Bewegung, das Essverhalten, der Body Mass Index und auch Parameter wie die Compliance der Patienten. Solche Aspekte lassen sich leider aus Patientenakten, wie es hier der Fall ist, nicht erfassen und man muss auf diese Art von Einflussfaktoren in der Analyse verzichten. Des Weiteren haben die Komorbiditäten einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Therapie. Es ließen sich diese Parameter jedoch bei mangelnder Dokumentation nicht erfassen.

Aufgrund der immer besser werdenden krankheitsmodifizierenden Therapie mittels Biologika und neuen synthetischen DMARDs sinkt die Inzidenz der SRV. Ein Kollektiv mit einer hohen Anzahl an Teilnehmern zu sammeln stellt somit eine Herausforderung dar. Unser Kollektiv umfasst eine Anzahl von 61 Studienteilnehmern und ist im Vergleich zu anderen Studien eine große Population. So hatten Scott und Bacon 1984 eine SRV-Population von 45 Patienten und Puéchal analysierte ein Kollektiv aus 32 SRV-Patienten (Scott, Bacon 1981: 288-97; Puéchal 1995: 1618-29). Trotz stetig sinkender Inzidenz der SRV ist dieses Krankheitsbild noch nicht vollständig verschwunden (Ntatsaki 2014: 145-52; Pisetsky 2015: 116; Makol et al. 2015: 63-70). Aufgrund einer hohen Letalität von bis zu 20% innerhalb eines Jahres und einer ausgeprägten Morbidität der SRV- Patienten besteht weiterhin eine hohe Relevanz das Therapie- Konzept der SRV zu optimieren.

4.2 Analyse der Stammdaten des Patientenkollektivs

4.2.1 Geschlechterverteilung

Unser Patientenkollektiv besteht aus 27 männlichen und 34 weiblichen Teilnehmern und zeigt mit einem Verhältnis von 1:1,3 eine Häufung des weiblichen Geschlechts. Das Auftreten der SRV sei geschlechtsunspezifisch, es zeigen sich aber Nachweise für ein gehäuftes Auftreten beim weiblichen Geschlecht (Heurkens et al. 1989: 7-12).

Wenn man nun bedenkt, dass die RA-Verteilung 1:3 (m/w) ist, so scheinen doch prozentual häufiger die männlichen RA-Patienten an einer SRV zu erkranken als die weiblichen. Dieses Ergebnis erbrachte auch eine Studie von Theander et al., die zeigte, dass u.a. das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für das Auftreten einer SRV ist (Theander et al. 2017: 981-87).

4.2.2 Erkrankungsalter RA

Laut der vorliegenden Studie erkrankt ein Patient im Durchschnitt in einem Alter von 48,2 Jahren an einer RA. Dabei sind Frauen früher von dieser Erkrankung betroffen (46,4 Jahre) als Männer (51,2 Jahre). Dieser Unterschied war nicht signifikant und muss abgelehnt werden. Laut Literaturangaben zeigt sich aber beim weiblichen Geschlecht im Vergleich zum männlichen Geschlecht ein früheres Auftreten der RA (Kühne et al. 1992: 215-6).

4.2.3 Erkrankungsalter SRV

RA-Patienten erkranken laut der einschlägigen Literatur am häufigsten an einer SRV zwischen dem 50. und 62. Lebensjahr (De Bandt et al. 1996: 38-43, Westphal et al. 1994: 444-9). Diese Angabe entspricht in etwa auch dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

Hier ist das Durchschnittsalter der Erstmanifestation geschlechtsunabhängig bei 60,2 Jahren. Dabei liegt der Altersdurchschnitt der Frauen bei 59,2 Jahren und der Altersdurchschnitt der Männer bei 61,5 Jahren. Somit kann man bestätigen, dass sich eine SRV bei RA-Patienten häufig zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt manifestiert.

4.2.4 Zeitraum zwischen Erstmanifestation RA und Auftreten der SRV

Die Dauer von der Diagnosestellung der RA bis zur Diagnosestellung der SRV betrug im Durchschnitt 12 Jahre in unserer Studienpopulation. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den Literaturangaben von 7,5- 17,7 Jahren (Harper et al. 2012: 955-60, Breedveld et al. 1997: 315-34). In der Literatur sind weiterhin Fälle beschrieben, in denen eine SRV in Kombination mit einer RA erstmalig auftritt oder sich nach einem sehr kurzen Zeitraum der RA-Erkrankung manifestiert (Sacks, Steuer (2017): 57-58). In unserem Kollektiv erkrankten RA-Patienten im Durchschnitt nach 12 Jahren an einer SRV und es kam in keinem Fall zu einer gemeinsamen Erstmanifestation der RA und SRV. Jedoch zeigte sich in einem Fall eine sehr kurze Dauer von 1,5 Jahren zwischen der Erstmanifestation RA und SRV. Somit beweist auch unsere Studienpopulation, dass eine frühe SRV-Manifestation bei RA-Patienten möglich ist.

Außerdem zeigte sich, dass Männer ein Risiko besitzen schon nach 11 Jahren eine SRV zu entwickeln, wohingegen Frauen in unserem Kollektiv durchschnittlich erst nach 13 Jahren eine SRV bekamen. Dieser Unterschied von 2 Jahren war statistisch nicht signifikant. Zu vermuten ist, dass bei Studien mit höherer Fallzahl dieser Unterschied signifikant wäre. Der Zeitraum zwischen der RA-Manifestation und der Erkrankung der SRV könnte demnach bei Männern kürzer als bei Frauen sein. Um dies zu beweisen wären allerdings zukünftige Studien nötig.

4.2.5 Manifestationsspektrum

Ein Patient mit SRV kann ein vielfältiges Bild an Symptomen aufweisen (Salvarani, C. et al. 1992: 242-6). Dabei zeigte sich in unserem Kollektiv, wie auch in der Literatur beschrieben am Häufigsten das Auftreten der Polneuropathie und der Hautmanifestationen (Makol et al. 2014: 890; Gwathmey et al. 2014: 67-82). Manifestationen des ZNS, am Auge und der Lunge waren seltener zu sehen (Tamura et al. 2001: 2583-90; Merkel et. al. 1997: 866-73; Artifoni et al. 2014: 108-16).

4.3 Analyse der Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.3.1 Nikotinabusus

Der Nikotinabusus wird assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer RA (Karlson et al. 1999: 910), als auch einer SRV, vor allem die Manifestation der Nagelfalzläsionen (Struthers et al. 1981: 145; Albano et al. 2001: 1580-8).

In unserer Population liegt der mittlere Schnitt der rauchenden Patienten bei 42,6%. Dabei rauchen 32,4% der Frauen und 55,6% der Männer.

Laut dem Stand von 2009 liegt die Prävalenz der Raucher in Deutschland bei 27,6%. Davon rauchen die Männer (15 Jahre und älter) zu 33,2% und die Frauen zu 22,3% (Statistisches Bundesamt 2011). Eine andere Studie zeigt eine Raucherprävalenz von 29,9% in Deutschland, bei 18 jährigen und älteren Männern rauchen 34% und bei den gleichaltrigen Frauen rauchen 26% (Robert Koch Institut 2011). Erkennbar ist, dass eine deutliche Diskrepanz zwischen der Prävalenz der rauchenden Gesamtpopulation in Deutschland und der Prävalenz aller Raucher in unserem Kollektiv vorliegt. Auch zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen dem Anteil der rauchenden Männer in Deutschland und dem Anteil der rauchenden Männer in unserem Kollektiv. So scheint es, das in unserem Patientengut die Prävalenz im Vergleich zur Bevölkerung Deutschlands erhöht ist, v.a. die der Männer. Es weist darauf hin, dass in unserem Studienkollektiv das Vorhandensein einer SRV mit dem Nikotinabusus assoziiert sein könnte. Rauchen gilt laut Literatur als Risikofaktor zur Entstehung der RA und spielt auch in der Entstehung der SRV eine Rolle (Karlson et al. 1999: 910; Struthers et al. 1981: 145; Radic et al. 2012: 937-42). In unserem Kollektiv wurde keine Signifikanz erzielt.

4.3.2 Laborparameter

Rheumafaktoren sind zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung bei RA-Patienten zu 75 bis 80% positiv. Der RF hat einen geringen Vorhersagewert in der Prognose der RA, zudem gibt es weitere diagnostische Tests, wie CCP-AK. RF kann aber in frühen Stadien einer rheumatoiden Erkrankung bereits positiv sein, bevor sich Symptome zeigen. Außerdem scheinen hochtitrige RF bessere Prädiktoren eines

schweren Krankheitsverlaufs zu sein und haben eine stärkere Korrelation mit extraartikulären Manifestationen, wie die SRV (Westedt et al.: 1985:449-55; Theander et al. 2017: 981-7; Turesson 2013: 360-6). Ein positiver Rheumafaktor wird in 96,7% (n=59) unserer SRV-Patienten diagnostiziert. Dieses Ergebnis ist äquivalent zu den Angaben der Literatur und zeigt, dass eine hohe Prävalenz von positivem Rheumafaktor bei SRV-Patienten sehr wahrscheinlich ist (Voskuyl et al. 1996: 190-2; Heurkens et al. 1989: 7-12). Die SRV tritt, wie auch durch unsere Ergebnisse dargestellt, fast ausschließlich bei seropositiven Patienten auf. Rheumafaktor- negative SRV treten in unserem Kollektiv mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,3% nur selten auf. Generell ist eine RF-negative SRV eine Rarität, Korrespondenzen zeigen sich auch in der Literatur (Ikeda et al. 1998: 268-70).

Der RF hat nur eine mäßige Spezifität und kann auch bei anderen Erkrankungen wie Systemischem Lupus erythematodes (SLE) und primärem Sjögren-Syndrom vorhanden sein. CCP-Antikörper sind bei RA-Patienten relativ häufig, in der Regel über 90% (van Gaalen et al. 2004: 709). Sie sind aufgrund ihrer hohen Spezifität für die Diagnostik der RA sehr nützlich (Avouac et al. 2010: 845). Die Abnahme des CCP-Antikörpers korreliert mit der Wirksamkeit einer Therapie (Bobbio-Pallavicini et al. 2008: 1903). Hinsichtlich der Serum-CCP-Antikörper zeigt sich 100% des Patientenkollektivs positiv und kein SRV-Patient CCP-negativ. Da zum Zeitpunkt des Auftretens der SRV die Bestimmung des CCP-AK noch kein gängiges Verfahren in der SRV-Diagnostik war, wurde nur in 49,2% unserer SRV-Patienten der Serum CCP-AK bestimmt. Die restlichen 50,8% konnten leider nicht eruiert werden. So ist nicht bekannt, ob dieser Anteil nicht ebenfalls positiv gewesen wäre.

Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne SRV zeigen im Schnitt zu 60% positive CCP-AK (Løgstrup et al. 2017: 1-9). Ein besonders hoher Anteil von positiven CCP-AK liegt in unserem Patientenkollektiv vor und dieses Ergebnis korreliert mit den Angaben der Literatur (Laskari et al. 2010: 469; Radic et al. 2013: 937-42). Somit weisen SRV-Patienten in einem hohen Anteil positive CCP-Antikörper auf und im Vergleich zu einem RA-Kollektiv ohne SRV einen höheren Anteil an positiven CCP-Antikörpern.

4.4 Analyse der Therapie

4.4.1 Verteilung der Therapiegruppen des vorliegenden Kollektivs

Der ursprüngliche Ansatz in der SRV-Therapie galt der Therapie mit intravenösen Cyclophosphamid (Scott, Bacon 1984: 377-84). Obwohl Rituximab mittlerweile in der SRV-Therapie bevorzugt eingesetzt wird, zeigt sich Cyclophosphamid weiterhin als fester Bestandteil in der Behandlung der SRV sofern Rituximab nicht zu verabreichen ist. Die Patienten in unserem Kollektiv erhielten drei verschiedene Arten der Therapie. 14 Patienten erhielten CYC oral, 38 Patienten CYC intravenös und 9 Patienten eine CYC-freie Therapie. Auch die Geschlechterverteilung zeigt in der Gruppe der Patienten ohne CYC-Therapie Unterschiede auf: So sind 66,7% der Patienten Frauen und 33,3% der Patienten Männer. Die Geschlechterverteilung in der Gruppe der oralen und intravenösen CYC-Therapie ist ausgeglichen.

4.4.2 Komplikationen

Cyclophosphamid hat ein hohes Potential zu starken toxischen Schäden zu führen, sowohl in der Langzeit- als auch Kurzzeittherapie. Zu den häufigen Nebenwirkungen von Cyclophosphamid gehören eine Knochenmarkdepression mit einhergehender Leukopenie, Übelkeit, Infektionen und Haarausfall. Bei einer hohen kumulativen Dosis (>30g) besteht ein Risiko für Malignome, wie Leukämie und Blasen-tumore. Auch kann es zu einer hämorrhagischen Zystitis kommen. Zudem kann es bei Frauen und Männern zu Infertilität führen (Ekhart et al. 2008: S. 1009-15, de Groot et al. 2009: 670-80).

Die Gruppe der Patienten ohne CYC und die Gruppe der intravenösen CYC- Therapie haben in unserem Kollektiv weniger Komplikationen als Patienten mit oraler Therapie. Bei dieser Auswertung wurden nicht andere Einflussfaktoren beachtet, wie z.B. Zeitpunkt der Remission oder Dosis des Cyclophosphamids. Bei oraler Gabe des Cyclophosphamids entsteht durch die tägliche Gabe eine höhere kumulative Cyclophosphamid-Dosis. Es ist bekannt, dass ab hohen Dosen, meist bei mehr als 30g Cyclophosphamid Nebenwirkungen, wie Malignome auftreten können. So zeigt sich auch in unserem Kollektiv eine höhere Komplikationsrate bei Patienten mit oraler Cyclophosphamid-Therapie. Es treten in unserem Kollektiv unter oraler CYC- Therapie

bei 21,4% der Patienten eine Leukopenie, bei 14,2% Malignome und bei 7,1% eine hämorrhagische Zystitis auf. Dies stellt eine hohe Komplikationsrate dar.

Unter intravenöser Therapie zeigten sich insgesamt weniger schwere Komplikationen. So hatten im Vergleich zur oralen CYC-Therapie nur 7,9% eine hämorrhagische Zystitis, 7,9% Leukopenie und 2,6% der Patienten Malignome.

Begründungen für die deutlich höhere Komplikationsrate bei oraler CYC-Gabe können sein, dass es zu einer stärkeren Kumulation des Arzneistoffes im Körper kommt und dass durch eine kontinuierliche tägliche Gabe der Körper ständig einer Toxizität ausgesetzt ist. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. Die CYCLOPS-Studie bewies 2009, dass bei Patienten unter oralem Cyclophosphamid häufiger Komplikationen wie Leukopenie und Knochenmarkschädigung auftraten als bei Patienten, die mit intravenösem Cyclophosphamid behandelt wurden (de Groot et al. 2009: 670-80). Auch ließ sich zeigen, dass unter oralem Cyclophosphamid im Vergleich zu intravenösem Cyclophosphamid ein Anstieg des Risikos der hämorrhagischen Zystitis zu vermerken ist (Monach et al. 2010: 9). Somit ist die orale Therapie mit Cyclophosphamid gekennzeichnet durch mehr Komplikationen, insbesondere steigt das Risiko für Knochenmarkschädigung, Zytopenie und hämorrhagischen Zystitis.

4.4.3 Rezidive

Ein Rezidiv bedeutet eine erneute Krankheitsaktivität nach erfolgreichem Erreichen einer Remission. In unserem Kollektiv zeigt sich in einem Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr ein Rezidiv in 6,2 % (n=4) der Fälle. Dabei wurde ein Rezidiv festgestellt bei 8% der Patienten, die zuvor mit intravenösem CYC behandelt wurden und bei 11% der Patienten, die ohne CYC- Therapie eine Remission erreichten. Der genaue Zeitpunkt, wann es zu einem Rezidiv kam, ließ sich leider retrospektiv nicht mehr evaluieren und kann nicht in der Beurteilung beachtet werden. Interessanterweise ließ sich innerhalb eines Jahres bei den Patienten unter oraler CYC-Therapie kein Rezidiv nachweisen.

Die Ergebnisse sind statistisch signifikant. Die Angaben der Literatur für die Häufigkeit der Rezidive sind unterschiedlich. Eine Begründung dafür könnte sein, dass die Häufigkeit der Rezidive abhängig von z.B. der Art der Vortherapie oder Art der Manifestation ist. So zeigt eine Studie, in der von 32 Patienten mit SRV und peripherer

Neuropathie 25% der Patienten in einer Nachbeobachtung von 7,4 Jahren ein Rezidiv bekamen (Puéchal et al. 1995: 1618-29). Eine andere Studie zeigt eine Rezidivrate von 36% nach 5 Jahren Nachbeobachtung und 26% der Patienten starben sogar an den Folgen ihrer Erkrankung (Makol et al. 2015: 63-70). Die unterschiedlichen Zahlen kommen sicherlich zustande, da unser Kollektiv nur für einen sehr kurzen Zeitraum von circa einem Jahr nachuntersucht wurde. Wenn man nun diesen Zeitraum ausweitet, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Zahlen angleichen.

In der Therapie der GPA zeigte ein direkter Vergleich zwischen oral und intravenös verabreichtem Cyclophosphamid, dass Patienten unter intravenöser Cyclophosphamid-Therapie signifikant häufiger Rezidive bekamen als Patienten, die orales Cyclophosphamid erhielten (de Groot et al. 2009: 670-80; Harper et al. 2012: 955-60). Dieses Ergebnis spiegelt unsere Studie wieder, da sich auch in unserem Patientenkollektiv häufiger Rezidive bei intravenöser als bei oraler Cyclophosphamid-Therapie fanden.

4.4.4 Zeit bis zur Remission

Durchschnittlich tritt eine Remission innerhalb von 3,3 Monaten ein, unabhängig von der Art der Therapie oder dem Geschlecht. Bei Männern innerhalb von 2,73 Monaten und bei Frauen innerhalb von 3,27 Monaten, hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Patienten mit einer oralen Therapie erlangen innerhalb von 4,93 Monaten eine Remission, Patienten mit intravenöser Therapie innerhalb von 2,73 Monaten und Patienten ohne immunsupprimierende/ -modulierende CYC-Therapie innerhalb von 11,91 Monaten. Der Unterschied zwischen allen drei Therapiearten ist statistisch signifikant ($p=0,011$) und auch der Unterschied zwischen den beiden CYC-Therapieformen oral und intravenös ist statistisch signifikant.

Somit profitieren Patienten in unserem Kollektiv durch eine intravenöse CYC-Gabe früher von einer Remission als Patienten mit oraler CYC-Gabe. Jedoch erlangen Patienten ohne CYC- Therapie eine Remission erst innerhalb circa eines Jahres.

4.4.6 Kaplan-Meier-Kurve der Remission, abhängig von den Therapiearten

In unserem Kollektiv tritt laut der Kaplan-Meier-Kurve bei 50% der Patienten eine Remission nach 17 Monaten ein. Nach 3 Monaten befinden sich 10,0% und nach 6 Monaten circa 16,7% der Patienten in Remission.

Verglichen damit ist eine Remission bei 50% der Patienten mit oralem CYC bereits nach 4,8 Monaten zu verzeichnen, nach 3 Monaten sind 21,4% der Patienten in Remission und nach 6 Monaten 75%.

Am Frühesten profitieren die Patienten jedoch von einer intravenösen CYC-Gabe. So sind hier 50% der Patienten bereits nach 2,7 Monaten in Remission, nach 3 Monaten sind es 56,0% der Patienten und nach 6 Monaten ist bei 87,7 % der SRV-Patienten mit intravenösem CYC eine Remission nachzuweisen. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant.

Dies beweist also, dass Patienten mit intravenösem CYC im Vergleich zu oraler oder keiner CYC-Therapie am schnellsten eine Remission erreichen. Nach 3 Monaten sind doppelt so viele Patienten mit intravenöser CYC- Therapie in Remission als Patienten mit oraler CYC- Therapie. Nach 6 Monaten ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (intravenös und oral) geringer, dennoch deutlich. Dieses Ergebnis ist in der Literatur bislang noch nicht beschrieben und wird mit dieser Arbeit erstmalig belegt.

In einer Studie von 86 SRV- Patienten, die mit unterschiedlichen immunsupprimierenden Substanzen von 2000 bis 2010 behandelt wurden, war eine Vollremission in 38% der Fälle und eine Remission in 52% der Patienten nach 6 Monaten zu verzeichnen. In 10% der Fälle trat keine Remission ein (Makol et al. 2015: 63-70).

Vergleicht man diese Ergebnisse allerdings mit dem Einsatz von Rituximab, zeigt eine retrospektive Studie aus 2012, dass nach einem Jahr nach Therapiestart mit Rituximab von 17 Patienten 14 Patienten (82%) in Vollremission traten (Puéchal et al. 2012: 331-9). So ist laut diesen Ergebnissen zur Remissionsinduktion eine Rituximab-Therapie der Cyclophosphamid-Therapie überlegen. Um diesen Unterschied signifikant zu verdeutlichen, ist aber eine weitere prospektive Studie nötig, die eine höhere Fallzahl aufweist. Wichtig ist zu erwähnen, dass diese Studie auf Patientendaten von 2009 bis 2013 aufbaut und sich Rituximab zum damaligen Zeitpunkt nicht als Mittel der Wahl in

der SRV-Therapie wiederfand. So lassen sich anhand dieses Kollektivs leider keine Analysen zum Vergleich zwischen Rituximab und Cyclophosphamid erstellen. Zudem zeigt sich eine zunehmend sinkende Inzidenz der SRV, a.e. angesichts der immer besser werdenden krankheitsmodifizierenden Therapie mit Biologika oder neuen synthetischen DMARDs. Prospektiv randomisierte kontrollierte Studien, die einen Unterschied zwischen Rituximab und Cyclophosphamid verdeutlichen sollen, werden wahrscheinlich aufgrund der sinkenden SRV-Inzidenz nicht mehr realisierbar sein. Um diese Frage beantworten zu können, ist vermutlich das Hinzuziehen von Daten aus Registern notwendig, um den Unterschied zwischen Rituximab und Cyclophosphamid näher zu erörtern.

4.4.7 Cox-Regression der Remission, abhängig von den Therapiearten

In unserem Kollektiv zeigt sich, dass unabhängig vom Alter, Geschlecht oder Nikotinabusus Patienten unter oraler CYC- Therapie eine 3,4 fach erhöhte Chance früher eine Remission zu erlangen als Patienten ohne CYC-Therapie. Bei Patienten unter intravenöser CYC-Therapie ist dieser Unterschied sogar noch deutlicher. Sie erreichen im Vergleich zu Patienten ohne CYC-Therapie 3,9 mal eher eine Remission, unabhängig von den oben genannten Faktoren. Dieser Unterschied zeigt eine statistische Signifikanz.

Die Analyse ergibt, dass sich die intravenöse CYC-Gabe für SRV-Patienten als besonders günstig herausstellt. So haben Patienten unter intravenöser CYC-Therapie sogar unabhängig vom Nikotinabusus, Alter und Geschlecht eine fast 4-fach erhöhte Chance, eine Remission zu erlangen als Patienten ohne CYC-Therapie. Patienten mit oraler CYC-Therapie zeigen ebenfalls einen Vorteil gegenüber Patienten ohne CYC-Therapie. So ist hier die Chance eine Remission zu erreichen im Vergleich zu Patienten ohne CYC-Therapie mehr als 3- fach erhöht.

7.4.8 Limitationen

Einschränkend gilt zu erwähnen, dass die vorliegende Arbeit auf einem retrospektiven Studiendesign basiert. Dies hat zur Folge, dass wichtige Parameter wie Laborwerte oder Komorbiditäten aufgrund mangelnder Dokumentation nicht miterfasst wurden und

somit als wichtige Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden konnten. Auch gilt als limitierend zu erwähnen, dass der Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 18 Monaten sehr kurz ist. Erneute Krankheitsaktivität nach diesem Zeitraum wurde nicht miterfasst. In der Erkrankung der GPA ist beschrieben, dass Rezidive nach 5 Jahren in bis zu 50% der Fälle auftreten können (Pagnoux et al. 2008: 2908-2918). Ein mögliches Rezidiv nach durchschnittlich 18 Monaten wurde in unserem Kollektiv nicht miterfasst und könnte die Gesamtzahl der Rezidive der vorliegenden Studie minimieren.

Schlussfolgerungen

- RA- Patienten in unserem Kollektiv erkranken geschlechtsunabhängig im Durchschnitt im Alter von 60,2 Jahren an einer SRV
- Die Dauer von der Diagnosestellung der RA bis zur Diagnosestellung der SRV beträgt im Durchschnitt 12 Jahre
- Männer, die in unserer Studienpopulation an einer SRV erkrankt sind, rauchen häufiger als Männer in der Bevölkerung. Ein Nikotinabusus ist mit einer SRV assoziiert
- Rheumafaktoren und CCP-AK treten gehäuft bei SRV-Patienten auf. Ein negativer RF oder CCP-AK bei SRV-Patienten ist eine Rarität. Einschränkend ist, dass nicht bei allen SRV-Patienten der CCP-AK bestimmt wurde.
- Komplikationen (Leukopenie, Malignome) treten vermehrt bei Patienten mit oraler Cyclophosphamid-Therapie auf. Bei intravenöser Therapie ist die Komplikationsrate geringer
- Rezidive treten häufiger unter intravenöser CYC-Therapie im Vergleich zur oralen CYC-Therapie auf
- Eine intravenöse CYC-Gabe verhilft schneller zu einer Remission als eine orale Gabe. Der Unterschied ist besonders nach 3 Monaten deutlich
- Die Chance auf eine Remission ist mit intravenöser CYC-Gabe fast 4-fach erhöht und mit oraler Gabe fast 3-fach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne intensivierete Therapie. Dieser Unterschied ist unabhängig vom Alter, Geschlecht oder Raucherstatus

5 Zusammenfassung

Als Komplikation der Rheumatoiden Arthritis (RA) ist die Systemische Rheumatoide Vaskulitis (SRV) eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung, die trotz sinkender Inzidenz weiterhin existent ist. Ungeachtet der zunehmenden Verwendung von Rituximab, bleibt Cyclophosphamid (CYC) ein fester Bestandteil der SRV- Therapie. Ziel dieser Arbeit ist es einen möglichen Unterschied zwischen oraler und intravenöser CYC-Gabe in der SRV-Therapie herauszustellen. Als Grundlage dieser Arbeit dienen retrospektiv analysierte, anonymisierte Daten von 61 Patienten.

Im Durchschnitt erreichen Patienten mit intravenöser CYC-Gabe nach 3 Monaten und Patienten unter oraler CYC-Therapie nach 5 Monaten eine Remission. Einerseits zeigt der Vergleich zwischen oraler und intravenöser CYC-Therapie einen Vorteil in dem Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission für die Patienten mit intravenöser CYC-Gabe. So ist nach 6 monatiger Therapie die Zahl der Patienten in Remission in etwa gleich, betrachtet man aber den Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission, so kommt es fast doppelt so schnell zu einer Remission in der Gruppe der intravenösen CYC-Therapie. Auch zeigt sich, dass unabhängig von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht oder Nikotinabusus Patienten unter intravenöser CYC-Gabe im Vergleich zu Patienten ohne CYC-Therapie eine 3,9-fach erhöhte Chance auf Remission haben, während diese Chance bei oraler CYC-Therapie nur zu 3,4-fach erhöht ist. Bezüglich der Komplikationen unter CYC-Therapie zeigt sich ein Vorteil der intravenösen gegenüber der oralen CYC- Behandlung. So treten unter oraler CYC-Therapie signifikant häufiger Leukopenie und Malignome auf. Andererseits zeigt sich die intravenöse CYC-Therapie gegenüber der oralen CYC-Therapie bei dem Auftreten der Rezidive unterlegen. So bekommen Patienten unter intravenöser CYC-Therapie in 8% der Fälle Rezidive, wohingegen sich unter oraler Therapie keine Rezidive ergaben.

Mit dieser vorliegenden Arbeit werden erstmalig die Unterschiede zwischen oraler und intravenöser CYC-Therapie in einem SRV-Patientenkollektiv dargelegt. Vergleichbare Studien in diesem Krankheitsgebiet und der Fragestellung existieren bislang nicht. Aktuell wird im seropositiven SRV-Patientenkollektiv Rituximab als Therapie der Wahl eingesetzt. Zukünftig wären Studien sinnvoll, die den Unterschied zwischen Rituximab und CYC in der Therapie der SRV darstellen.

6 Literaturverzeichnis

Achkar, A.A. et al. (1995): Rheumatoid vasculitis manifesting as intra-abdominal hemorrhage, in: *Mayo Clin Proc*, 70, S. 565-9.

Adu, D, Pall, A, Luqmani, RA, et al. (1997): Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis, in: *QJM*, 90, S. 401.

Albano, SA, Santana-Sahagun, E, Weisman, MH (2001): Cigarette smoking and rheumatoid arthritis, in: *Semin Arthritis Rheum*, 31, S. 146.

Aletaha, D et al. (2010): Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, in: *Ann Rheum Dis*, 69, S. 1580–88.

Anderson, JJ, Wells, G, Verhoeven, AC, Felson, DT (2000): Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration, in: *Arthritis Rheum*, 43, S. 22.

Artifoni, M, Rothschild, PR, Brézin, A, Guillevin, L, Puéchal, X (2014): , in: *Nat Rev Rheumatol*, 10, 2, S. 108-16.

Avouac, J, Gossec, L, Dougados, M (2006): Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review, in: *Ann Rheum Dis*, 65, S. 845.

Babian M, Nasef, S, Soloway, G (1998): Gastrointestinal infarction as a manifestation of rheumatoid vasculitis, in: *Am J Gastroenterol*, 93, S. 119-20.

Bacon, PA (1987): Vasculitis-clinical aspects and therapy, in: *Acta Med Scand Suppl*, 715, S. 157-63.

Balagopal, VP, da Costa, P, Greenstone, MA (1995): Fatal pulmonary hypertension and rheumatoid vasculitis, in: *Eur Respir J*, 8, S. 331-3.

Bartels, CM, Bridges, AJ (2010): Rheumatoid vasculitis: Vanishing menace or target for new treatments? in: *Curr Rheumatol Rep*, 12, S. 414-19.

Bartolucci, P, Ramanoelina, J, Cohen, P, Mahr, A, Godmer, P, Le Hello, C, Guillevin, L (2002): Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients, in: *Rheumatology (Oxford)*, 41, in S.1126-32.

Beck, L, Bomback, AS, Choi, MJ, et al. (2013): KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis, in: *Am J Kidney Dis*, 62, S. 403.

Bobbio-Pallavicini, F, Caporali, R, Bugatti, S, Montecucco, C (2008): What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated Peptide antibodies? in: *J Rheumatol*, 35, S.1903.

Bosch, X, Llena, J, Collado, A, Font, J, Mirapeix, E, Ingelmo, M, Muñoz-Gómez, J, Urbano-Márquez, A (1995): Occurrence of antineutrophil cytoplasmic and antineutrophil (peri)nuclear antibodies in rheumatoid arthritis, in: *J Rheumatol*, 22, S. 2038-45.

Breedveld, FC, Valentijn, RM, Westedt, ML, Weening JJ (1985): Rapidly progressive glomerulonephritis with glomerular crescent formation in rheumatoid arthritis, in: *Clin Rheumatol*, 4, S. 353-9.

Breedveld, FC (1997): Vasculitis associated with connective tissue disease, in: *Baillieres Clin Rheumatol*, 11, S. 315-34.

Buch, MH, Smolen, JS, Betteridge, N, et al. (2011): Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis, in: *Ann Rheum Dis*, 70, S. 909.

Buttgereit, F, Burmester, GR, Straub, RH, et al. (2011): Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases, in: *Arthritis Rheum*, 63, S.1.

Carson, KR, Evens, AM, Richey, EA, et al. (2009): Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project, in: *Blood*, 113, S. 4834.

Choi, HK, Hernán, MA, Seeger, JD, et al. (2002): Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, in: *Lancet*, 359, S.1173.

Cohen, SB, Emery, P, Greenwald, MW, et al. (2006): Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks, in: *Arthritis Rheum*, 54, S.2793.

De Bandt, M, Meyer, O, Haim, T, Kahn, MF. (1996): Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis patients, in: *Br J Rheumatol*, 35, S. 38-43.

De Groot, K, Harper, L, Jayne, DR et al. (2009): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial, in: *Ann Intern Med*, 150, S. 670–80.

Ekhart, C, Rodenhuis, S, Smits, PH, Beijnen, JH, Huitema, AD (2008): Relations between polymorphisms in drug-metabolising enzymes and toxicity of chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin, in: *Pharmacogenet Genomics*, 18, 11, S.1009-15.

Finckh, A, Liang, MH, van Herckenrode, CM, de Pablo, P (2006): Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis, in: *Arthritis Rheum*, 55, S. 864.

Fong, LP, Sainz de la Maza, M, Rice, BA, Kupferman, AE, Foster, CS (1991): Immunopathology of scleritis, in: *Ophthalmology*, 98, S. 472-9.

Foster, CS, Forstot, SL, Wilson, LA (1984): Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression, in: *Ophthalmology*, 91, S. 1253.

Fuchs, HA, Kaye, JJ, Callahan, LF, et al. (1989): Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease, in *J Rheumatol*, 16, S. 585.

Galaria, NA, Werth, VP, Schumacher, HR (2000): Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept, in: *J Rheumatol*, 27, S. 2041.

García-Martínez, A, Prieto-González, S, Giménez, PA, et al. (2011): Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis. In: Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurysms and Aneurysm Rupture, in: *Grundmann R. (Ed), InTech*.

Geirsson, AJ, Sturfelt, G, Truedsson, L (1987): Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, in: *Ann Rheum Dis*, 46, in S. 727-33.

Glasscock, RJ (1992): Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? in: *Am J Kidney Dis*, 20 S. 270.

Gravallese, EM, Corson, JM, Coblyn, JS, et al. (1989): Rheumatoid aortitis: a rarely recognized but clinically significant entity, in: *Medicine (Baltimore)*, 68, S. 95.

Gwathmey, KG, Burns, TM, Collins, MP, Dyck, PJ (2014): , in: *Lancet Neurol*, 13, 1, S. 67-82.

Hachulla, E et al. (1994): Increased capillary permeability in systemic rheumatoid vasculitis: detection by dynamic fluorescence nailfold videomicroscopy, in: *J Rheumatol*, 21, S. 1197-202.

Harper, L, Cockwell, P, Howie, AJ, et al. (1997): Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis, in: *QJM*, 90, S. 125.

Harper, L. et al. (2012): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow up, in: *Ann Rheum Dis*, 71, S. 955-60.

Hellmann, M, Jung, N, Owczarczyk, K, et al. (2008): Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis, in: *Rheumatology (Oxford)*, 47, S. 929.

Heurkens, AH, Hiemstra, PS, Lafeber, GJ, Daha, MR, Breedveld, FC (1989): Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis, in: *Clin Exp Immunol*, S. 78, S. 7-12.

Heurkens, AH, Westedt, ML, Breedveld, FC (1991): Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis, in: *Arch Intern Med*, 151, S. 2249.

Higaki, Y, Yamashita, H, Sato, K, Higaki, M, Kawashima, M (1993): Rheumatoid papules: a report on four patients with histopathologic analysis, in: *J Am Acad Dermatol*, 28, S. 406-11.

Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, Hallahan, CW, Lebovics, RS, Travis, WD, Rottem, M, Fauci, AS (1992): Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients, in: *Ann Intern Med*, 116, S. 488-98.

Hoffman, GS (1993): Wegener's granulomatosis, in: *Curr Opin Rheumatol*, 5, S.11.

Huscher, D, Thiele, K, Gromnica-Ihle, E, et al. (2009): Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects, in: *Ann Rheum Dis*, 68, S.1119.

Ikeda, E, Uchigasaki, S, Endo, M, Shibata, M, Suzuki, H (1998): Rheumatoid vasculitis in a patient with seronegative rheumatoid arthritis, in: *Eur J Dermatol*, 8, S. 268-70.

Jayne, D, Rasmussen, N, Andrassy, K et al. (2003): A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, in: *N Engl J Med*, 349, S. 36.

Jones, RB, Tervaert, JW, Hauser, T, et al. (2010): Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, in: *N Engl J Med*, 363, S. 211.

Kamali, S, Polat, NG, Kasapoglu, E, et al. (2005): Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis, in: *Clin Rheumatol*, 24, S. 673.

Karlson, EW, Lee, IM, Cook, NR, Manson, JE, Buring, JE, Hennekens, CH (1999): A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals, in: *Arthritis Rheum*, 42, S. 910.

Kaye, O, Beckers, CC, Paquet, P, Arrese, JE, Piérard, GE, Malaise, MG (1996): The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, in: *J Rheumatol*, 23, S. 253-7.

Kuehne, SE, Gauvin, GP, Shortsleeve, MJ (1992): Small bowel stricture caused by rheumatoid vasculitis, in: *Radiology*, 184, S. 215-6.

Ashok, Kumar, Anshul, Goel, Mehul, Lapsiwala, Suman Singhal (2016): Refractory rheumatoid vasculitis, in: *Oxf Med Case Reports*, doi: 10.1093/omcr/omw071.

Kuriyama, A (2015): Rheumatoid Vasculitis, in: *Intern Med*, 54, S. 2091

Kuznetsky, KA, Schwartz, MM, Lohmann, LA, Lewis EJ (1986): Necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis, in: *Clin Nephrol*, 26, S. 257-64.

Langford, CA, Talar-Williams, C, Sneller, MC (2000): Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis, in: *Arthritis Rheum*, 43, S. 1836

Lard, LR, Visser, H, Speyer, I, et al. (2001): Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies, in: *Am J Med*, 111, S. 446.

Laskari, K, Ahmadi-Simab, K, Lamken, M, Csernok E, Gross, WL, Hellmich, B (2010): Are anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies seromarkers for rheumatoid vasculitis in a cohort of patients with systemic vasculitis? in: *Ann Rheum Dis*, 69, S. 469.

Lebowitz, WB (1963): The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease). A clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Intern Med*, 58, S. 102-23.

Løgstrup, BB, Masic, D, Laurbjerg, TB et al. (2017): Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study, in: *Scand J Rheumatol*, 25, S. 1-9.

Luqmani, RA, Watts, RA, Scott, DG, Bacon, PA (1994): Treatment of vasculitis in rheumatoid arthritis, in: *Ann Med Interne (Paris)*, 145, S. 566-76.

Maetzel, A, Wong, A, Strand, V, et al. (2000): Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs, in: *Rheumatology (Oxford)*, 39, S. 975.

Makol, A, Crowson, CS, Wetter, DA, Sokumbi, O, Matteson, EL, Warrington, KJ (2014:) Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study, in: *Rheumatology (Oxford)*, 53, S. 890.

Makol, A, Matteson, EL, Warrington, KJ (2015): , in: *Curr Opin Rheumatol.*, 27, 1, S. 63-70.

McDougall, R, Sibley, J, Haga, M, Russell, A (1994): Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls, in: *J Rheumatol*, 21, S.1207.

Merkel, PA, Polisson, RP, Chang, Y, Skates, SJ et al. (1997): Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med*, 126, S. 866-73.

Messmer, EM, Foster CS (1995): Destructive corneal and scleral disease associated with rheumatoid arthritis. Medical and surgical management, in: *Cornea*, 14, S. 408.

Mizuno, K et al. (1996): Hepatic hemorrhage in malignant rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*, 91, S. 2624-5.

Monach, PA, Arnold, LM, Merkel, PA (2010): Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review, in: *Arthritis Rheum*, 62, S. 9.

Nachman, PH, Hogan, SL, Jennette, JC, Falk, RJ (1996): Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis, in: *J Am Soc Nephrol*, 7, S. 33.

Negoescu, AF, Tennekone, D, Soljak, MA, Abraham, SM (2014): Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis develop in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment: a retrospective chart review from a UK center. in: *J Rheumatol*, 41, 10, S. 1944-7.

Ntatsaki, E, Mooney, J, Scott, DGI, Watts, RA (2014): Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy, in: *Rheumatology (Oxford)*, 53, S.145–52.

Nicholls, A, Snaith, ML, Maini, RN, Scott JT (1973): Proceedings: Controlled trial of azathioprine in rheumatoid vasculitis, in: *Ann Rheum Dis*, 32, S. 589.

Pisetsky, DS (2015): Rheumatoid vasculitis: going, going, but not yet gone. *Arthritis Res Ther*, 17, S.116.

Oien, RF, Håkansson, A, Hansen, BU (2001): Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis-a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting, in: *Rheumatology (Oxford)*, 40, S. 816.

Pagnoux, C, Hogan, SL, Chin, H, et al. (2008): Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts, in: *Arthritis Rheum*, 58, S. 2908–2918.

Popa, C, Leandro, MJ, Cambridge, G, Edwards, JC (2007): Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs, in: *Rheumatology (Oxford)*, 46, S. 626.

Price-Forbes, AN, Watts, RA, Lane, SE, et al. (2002): Do we need to treat isolated nailfold vasculitis (NFV) in rheumatoid arthritis (RA) more aggressively? in: *American College of Rheumatology annual scientific meeting*.

Puéchal, X, Said, G, Hilliquin, P, Coste, J, Job-Deslandre, C, Lacroix, C, Menkès, CJ (1995): Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients, in: *Arthritis Rheum*, 38, S. 1618-29.

Puéchal, X1, Gottenberg, JE, Berthelot, JM, Gossec, L, Meyer, O, Morel, J, Wendling, D, de Bandt, M, Houvenagel, E, Jamard, B, Lequerré, T, Morel, G, Richette, P, Sellam, J, Guillevin, L, Mariette, X; (2012): Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry, in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 3, S. 331-9.

Pyrpasopoulou, A, Douma, S, Vassiliadis, T, et al. (2011): Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis, in: *Rheumatol Int*, 31, S. 403.

Quismorio, FP, Beardmore, T, Kaufman, RL, Mongan, ES (1983): IgG rheumatoid factors and anti-nuclear antibodies in rheumatoid vasculitis, in: *Clin Exp Immunol*, 52, S. 333-40.

Rang, Dales et al. (2007), in: *Pharmacology, Sixth Edition, Churchill Livingstone, Elsevier*.

Radic, M, Martinovic, Kaliterna D, Radic, J. (2013), in: *Clin Rheumatol*, 32, 7, S. 937-42.

Robert Koch-Institut (2011): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009, Berlin.

Saag, KG, Teng, GG, Patkar, NM, et al. (2008): American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Rheum*, 59, S.762.

Sacks, Steuer (2017): Can rheumatoid vasculitis predate a diagnosis of rheumatoid arthritis? In: *Eur J Rheumatol.*, 4, 1, S. 57-58.

Salvarani, C, Macchioni, P, Mantovani, W, Rossi, F, Veneziani, M, Boiardi, L, Lodi, L, Portioli, I (1992): Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy, in: *J Rheumatol*, 19, S. 242-6.

Savolainen, HA (1999): Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis: longterm followup with special reference to amyloidosis, in: *J Rheumatol*, 26, S. 898.

Schoels, M, Knevel, R, Aletaha, D, et al. (2010): Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search, in: *Ann Rheum Dis*, 69, S. 638.

Schwarz, MI et al. (1998): Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease, in: *Chest*, 113, S. 1609-15.

Scott, DG, Bacon, PA, Tribe, CR (1981): Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases, in: *Medicine (Baltimore)*, 60, S. 288-97.

Scott, DG, Bacon, PA (1984): Intravenous Cyclophosphamid plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, in: *Am J Med*, 76, S. 377-84.

Sharma, S, Vaccharajani, A, Mandke, J (1990): Severe pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis, in: *Int J Cardiol*, 26, S. 220-2.

Sigal, LH (1987): The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. A review, in: *Medicine (Baltimore)*, 66, S. 157-80.

Sihvonen, S KM, Mustila, A, Mustonen, J (2005): The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis, in: *J Rheumatol*, 32, S. 2089.

Singh, JA, Furst, DE, Bharat, A, et al. (2012): 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64, 625.

Smolen, JS, Landewé, R, Breedveld, FC, et al. . (2010): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, in: *Ann Rheum Dis*, 69, S. 964

Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. (1995): An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone, in: *Arthritis Rheum*, 38, S. 608.

Snowden, NK, RA (1995): Immunology of systemic rheumatoid disease, in: *Br Med Bull*, 51, S. 437-48.

Statistisches Bundesamt (2011): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit-Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2009, © *Statistisches Bundesamt*, Wiesbaden.

Stone, JH1, Merkel, PA, 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, Weitzenkamp, 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, RAVE-ITN Research Group (2010): Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, in: *N Engl J Med*, 15, 363, 3.

Struthers, GR, Scott, DL, Delamere, JP, Sheppard, H, Kit,t M (1981): Smoking and rheumatoid vasculitis, in: *Rheumatol Int*, 1, 145.

Tamura, N et al. (2001): Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis, in: *J Rheumatol*, 28, S. 2583-90.

Tervaert, JW, DJ, Boomsma, MM, Stegeman, CA (2002): Absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, in: *Arthritis Rheum*; 46, 849.

Theander, L, Nyhäll-Wåhlin, BM, Nilsson, JÅ, Willim, M, Jacobsson, LTH, Petersson, IF, Turesson, C (2017): Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors, in: *J Rheumato*, 44, 7, S. 981-987.

Turesson, C (2013): Extra-articular rheumatoid arthritis, in: *Curr Opin Rheumatol*, 25, 3, S. 360-6.

Tuveri, M, Generini, S, Matucci-Cerinic, M, Aloe, L (2000): NGF, a useful tool in the treatment of chronic vasculitic ulcers in rheumatoid arthritis, in: *Lancet*, 356, 1739.

Unger, L, Kayser, M, Nusslein, HG (2003): Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab, in: *Ann Rheum Dis*, 62, S. 587-8.

Van Albada-Kuipers, GA, Bruijn, JA, Westedt, ML, Breedveld, FC, Eulderink, F (1986): Coronary arteritis complicating rheumatoid arthritis, in: *Ann Rheum Dis*, 45, S. 963-5.

Van Gaalen, FA, Linn-Rasker, SP, van Venrooij, WJ, de Jong, BA, Breedveld, FC, Verweij, CL, Toes, RE, Huizinga, TW(2004): Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, in: *Arthritis Rheum*, 50, 709.

Voskuyl, AE, van Duinen SG, Zwinderman, AH, Breedveld, FC, Hazes, JM (1998): The diagnostic value of perivascular infiltrates in muscle biopsy specimens for the assessment of rheumatoid vasculitis, in: *Ann Rheum Dis*, 57, S. 114-7.

Voskuyl, AE, et al. (1996): Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study, in: *Ann Rheum Dis*, 55, S.190-2.

Watts, RA, Carruthers, DM, Scott DG (1995): Isolated nail fold vasculitis in rheumatoid arthritis, in: *Ann Rheum Dis*, 54, S. 927-9.

Watts, RA, Mooney, J, Lane, SE, Scott, DG (2004): Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? in: *Rheumatology (Oxford)*, 43, S. 920-3.

Watts, RAS DG (1997): Classification and epidemiology of the vasculitides, in: *Baillieres Clin Rheumatol*, 11, S. 191-217.

Watts, RA, Scott, DG (2016): Vasculitis and inflammatory arthritis, in: *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 30, S. 916-31.

Watts, RA (2014): Rheumatoid arthritis: Rheumatoid vasculitis-down but not out. In: *Nat Rev Rheumatol*, 10, 5, S. 261-2.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group (2005): Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. In: *N Engl J Med* 352, S. 351.

Westedt, ML, Daha, MR, de Vries, E, Valentijn, RM, Cats, A (1985): IgA containing immune complexes in rheumatoid vasculitis and in active rheumatoid disease, in: *J Rheumatol*, 12, S. 449-55.

Westphal, JR, Boerbooms, AM, Schalwijk, CJ, Kwast, H, De Weijert, M, Jacobs, C, Vierwinden, G, Ruiters, DJ, Van de Putte, LB, De Waal, RM (1994): Anti-endothelial cell antibodies in sera of patients with autoimmune diseases: comparison between ELISA and FACS analysis, in: *Clin Exp Immunol*, 96, S.444-9.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Asklepios Klinik Altona als externer Promovierender unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. I. Kötter durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Privatdozent Dr. Henes.

Die Bearbeitung der Dissertation wurde von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte (eigenständig unter Anleitung von PD Dr. Bruno Neuner MSc, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Centrum 7) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den 01.06.2018